

МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯТОРНЫХ ФУНКЦИЙ СВОБОДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК В ОБЕСПЕЧЕНИИ ИММУННОГО ГОМЕОСТАЗА В РАЗНЫХ КЛИМАТО-ГЕОГРАФИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

© 2025 г. А. В. Самодова*, Л. К. Добродеева

ФГБУН Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаверова
Уральского отделения РАН, Архангельск, Россия

*E-mail: annapoletaeva2008@yandex.ru

Поступила в редакцию 05.07.2024 г.

После доработки 26.09.2024 г.

Принята к публикации 08.10.2024 г.

Представлены результаты многолетних исследований по изучению механизмов регуляторных функций свободных рецепторов иммунокомпетентных клеток в обеспечении иммунного гомеостаза в разных климато-географических условиях. Обследованы 1316 практически здоровых на момент обследования людей в возрасте от 21 до 55 лет, 1024 женщины и 292 мужчины, жителей Архангельской и Мурманской областей, Ненецкого автономного округа и архипелага Шпицберген. На основе полученных данных предложена *клеточно-гуморальная концепция*: сбрасывание рецепторных структур с мембраны клетки (CD16, CD23, CD25, CD71, CD54, CD56, CD62L, CD80, CD95) является физиологическим механизмом ограничения, выполняемых рецептором функций, происходит одновременно с формированием соответствующих мембранных форм, что обеспечивает адекватные и своевременные уровни активизации, дифференцировки и апоптоза лимфоцитов в периоды функциональной активности лимфоцитов. Шеддинг создает возможность восстановления потенциала клетки к исходному уровню для последующей активности: повышение концентрации внеклеточных ко-стимулирующих молекул (sCD71, sCD25) ассоциировано со снижением уровня содержания циркулирующих лимфоцитов с соответствующими рецепторными структурами на мембране (CD71+ и CD25+). Внеклеточный пул рецепторных структур участвует в транспорте и клиренсе продуктов активизации лимфоцитов с формированием иммунных и неиммунных циркулирующих комплексов, способствуя их клиренсу.

Ключевые слова: свободные рецепторы иммунокомпетентных клеток, фенотипы лимфоцитов, цитокины, IgE, циркулирующие иммунные комплексы, аутоантитела.

DOI: 10.31857/S0131164625010081 EDN: VMNLHN

Проблема в изучении механизмов регуляторных функций свободных рецепторов иммунокомпетентных клеток в обеспечении иммунного гомеостаза состоит в том, что эти механизмы фактически не изучены при физиологических процессах. Согласно многочисленным литературным данным увеличение концентрации различных свободных дифференцировочных антигенов и молекул является при различных патологических процессах [1–10]. В этой связи актуальность затронутой проблемы приобретает необычайную важность, поскольку для успешного предупреждения и лечения необходимо знать физиологические пределы содержания свободных рецепторов и ясно представлять механизмы влияния физиологических и повышенных концентраций на иммунный гомеостаз, что в настоящее время неизвестно. Значимость

изучаемых механизмов заключается в понимании физиологических процессов и направлена на разработку профилактических мер для предупреждения развития патологических процессов.

Известно, что изменение количества рецепторов на поверхности клетки может происходить в результате концентрации рецепторов на одном из полюсов клетки с последующим их эндоцитозом (кеппинг), а также сбрасыванием рецепторов в окружающую среду (шеддинг). Имеются разные позиции о причинах сбрасывания клеткой мембранных рецепторов. Есть мнение, что сбрасывание рецепторов происходит при снижении функциональной активности, в том числе, при покое клетки [11, 12]. Ряд авторов предполагает, что сбрасывание рецепторов необходимо для их обновления [13, 14].

Тот факт, что интенсивность формирования антиген реактивных рецепторов ассоциирована с восстановлением способности клетки к иммунному ответу, позволил утверждать, что замена рецепторов необходима клетке для ее дифференцировки [15]. Увеличение концентрации циркулирующих (свободных, *s*-форм) компонентов мембраны клетки изменяет состояние межклеточного пространства и может приводить к различным последствиям, в том числе изменять эффективность иммунной защиты. Наиболее широко распространено мнение, что шеддинг рецепторов осуществляют активированные клетки [16]; установлено повышение содержания внеклеточных сигнальных молекул под влиянием интерферонов [17], продуктов секреции полиморфноядерных лейкоцитов [18].

Концентрации *s*-форм рецепторов в крови, межклеточной жидкости, секретах и экскретах колеблется в очень широких пределах – от долей нанограмма до нескольких микрограммов в 1 мл [7] и зависят от типов рецептора и клетки, а также объекта исследования [19]. Наличие внеклеточного пула рецепторных структур у практически здоровых людей свидетельствует о том, что данный процесс является физиологическим. Это, в свою очередь, ставит вопросы нормативных пределов содержания пула внеклеточных молекул и их физиологических колебаний у практически здоровых людей. Представляют интерес сведения о влиянии неблагоприятных для организма человека климатических и экстремальных условий.

По данным интегральной карты влияния природных условий территории Российской Федерации на условия жизнедеятельности населения Архангельская область принадлежит к относительно неблагоприятной природной зоне. Мурманская область, НАО, арх. Шпицберген относятся к районам Крайнего Севера РФ, находятся за полярным кругом и располагаются в очень неблагоприятной зоне природной дискомфортности проживания с интенсивным воздействием природно-климатических условий на людей и критическим напряжением адаптационных систем [20], а по условиям жизни – к экстремально-дискомфортной зоне Севера [21, 22]. Зима проявляется как слабо суровая, снежная, а лето очень холодное [23].

Цель работы – выявить и обосновать функции внеклеточного пула рецепторных молекул лейкоцитов в механизмах формирования иммунных реакций у лиц, проживающих на Европейском Севере и в Арктике Российской Федерации.

МЕТОДИКА

Обследовали жителей Архангельской (г. Архангельск, поселки Коношского района; 60° с.ш., 40° в.д.), Мурманской (г. Апатиты, г. Канда拉克ша, поселки Ревда и Ловозеро; 67° с.ш. и 34° в.д.)

областей, Ненецкого автономного округа (поселки Нельмин Нос, Красное; 67° с.ш. и 53° в.д.) и архипелага Шпицберген (поселок Баренцбург; 80° с.ш. и 10° в.д.). Заключение о состоянии здоровья людей делали на основании анализа медицинской документации и результатов обследования врачебной комиссией в период профилактических осмотров. В настоящей работе представлены результаты изучения иммунологических параметров 1316 практически здоровых на момент обследования людей в возрасте от 21 до 55 лет, 1024 женщины и 292 мужчины, в том числе 799 жителей Арктики.

В сыворотке крови определяли концентрацию внеклеточных форм мембранных молекул sCD25, sCD71, sCD23, sCD80, sCD54, sCD62L (sL-селектина), sCD16, sCD56, sFasL (Fas-лиганда), sApo-1/Fas (sCD95), TRAIL-L рецепторов TNF реактивами “Bender MedSystems” (Германия) с помощью твердофазного метода, используя иммуноферментный анализатор *Evolis* (“Bio-RAD”, Франция).

Комплекс иммунологических исследований крови включал определение гемограммы, моноцитогаммы, лимфоцитогаммы, агрегации эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов, содержания фенотипов лимфоцитов (CD5+, CD3+, CD4+, CD8+, CD10+, CD16+, CD23+, CD25+, CD45RA+, CD54+, CD56+, CD62L+, CD71+, CD80+, CD95+, HLA DR+, CD22+; CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3+CD25+, CD3+CD19-, CD3+CD16+, CD3-CD16+, CD3+CD16+CD56+, CD3-CD16+CD56+, CD3-CD19+, CD3+HLADR+, CD45+CD14-), а также выделение и определение содержания живых (AnV-/PI-), апоптотических (AnV+/PI-) и некротизированных (AnV+/PI+) лимфоцитов, IgA, IgM, IgG, IgE, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК C1q, ЦИК C3d, ЦИК IgA, ЦИК IgM, ЦИК IgG), TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10 и IFN- γ , аутоантител к фосфолипидам, фосфатидиловой кислоте и двухцепочечной ДНК.

Гемограмму, моноцитогамму (методом О.Н. Григоровой, 1956), лимфоцитогамму подсчитывали в мазках крови, окрашенных по методу Романовского–Гимзы. Агрегацию эритроцитов определяли при микроскопии разбавленной крови по методу В.А. Левтова, С.А. Регирера, И.Х. Шадринной (1982), а также при микроскопическом наблюдении в тонком мазке крови [24, 25]. Агрегацию тромбоцитов и лейкоцитов изучали методом световой микроскопии в мазке крови [26]. Фагоцитарную активность нейтрофилов определяли с помощью тест-набора “Реакомплекс” (Россия). Выделение мононуклеаров из периферической крови проводили по методу А. Вёрум (1968), содержание фенотипов лимфоцитов изучали в непрямо́й иммунопероксидазной реакции с использованием моноклональных антител (“МедБиоСпектр”, “Сорбент”, Россия) и методом проточной цитометрии с помощью аппарата *Epics XL* (*Beckman Coulter*,

США) реактивами “*Immunotech a Beckman Coulter Company*” (Франция). Концентрацию циркулирующих иммунных комплексов определяли в реакции преципитации с использованием различных концентраций ПЭГ-6000 (полиэтиленгликоль со средней молекулярной массой 6000) (3.5, 4 и 7.5%). Реакцию оценивали на автоматическом иммуноферментном анализаторе “*Evolis*” (“*Bio-RAD*”, Франция) и с помощью фотометра *Multiskan MS* (*Labsystems*, Финляндия). Методом твердофазного ИФА в сыворотке крови определяли содержание циркулирующих иммунных комплексов в составе с C1Q и C3D системой комплемента (соответственно реактивами “*Buhlmann*”, “*Diametra*”, Германия) цитокинов, иммуноглобулинов, аутоантител к фосфолипидам, фосфатидиловой кислоте и двуцепочечной ДНК (реактивами “*Serammum Diagnostica*”, Германия).

Проверку распределения значений иммунологических параметров выполняли с использованием статистического критерия Пирсона. По каждому из перечисленных показателей для различных групп соотношения содержания свободных и мембранных форм рецепторов были рассчитаны параметры описательной статистики (M – среднее арифметическое значение, σ – стандартное отклонение, m – стандартная ошибка среднего). Для обоснования нормативных пределов содержания внеклеточного пула рецепторных структур, наряду с использованием сигмальной оценки, использовали центильный метод с определением частоты “вариант” относительно медианы в процентах. В зависимости от степени варибельности признака за область оптимальной нормы принимали значения центиля 18–85 вариант (70% вариант). Диапазон этого центиля по частоте “вариант” соответствовал сигмальной области $M \pm 1.5 \sigma$. Значения центиля 2.5–97.5 или $M \pm 2.0 \sigma$ (95.4%) включали в себя область субнормальных значений и область функционального риска.

Анализ результатов исследования проводили в зависимости от изменения соотношения содержания мембранных и свободных рецепторов mCD25 и sCD25 (sIL-2R), mCD71 и sCD71 (sTfR), mCD23 и sCD23, mCD80 и sCD80, mCD54 и sICAM-1 (sCD54), mCD62 и sCD62L (sL-селектин), mCD16 и sCD16, mCD56 и sCD56, mCD95 и sApo-1/Fas, mCD95 и sFasL. Парные сравнения при анализе сложных систем позволяют в определенной степени абстрагироваться от многообразия зависимостей между компонентами [27]. Для сравнения уровней зависимости изменения содержания mCD и sCD использовали принцип распределения результатов исследования их содержания от низких ($M \pm m$) уровней с последующим кратным увеличением в 2, 3 и более раз с обозначением групп низкого, среднего, высокого и очень высокого содержания.

Для оценки изменения соотношений содержания клеток с мембранной формой и концентраций внеклеточных рецепторов на основании средних значений, рассчитанных для каждой фазы изменения, были определены темпы прироста уровней переменных по формуле:

$$T_i = \frac{y_{i+1}}{y_i} \cdot 100 - 100. \quad (1)$$

При анализе рассчитанных значений темпов прироста (убыли) значимыми считали изменения уровней иммунологических показателей при условии $|T^i| \geq 50\%$. Проводили корреляционный анализ с определением коэффициентов линейной парной и множественной корреляции, непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Анализ зависимости количественных результирующих признаков от нескольких количественных переменных был выполнен в ходе применения множественного линейного регрессионного анализа. Применяли методы однофакторного и многофакторного дисперсионного анализа. Классификацию обследуемых на группы со сходными изменениями по ряду рассматриваемых количественных показателей выполняли с использованием кластерного анализа.

Математический и статистический анализ результатов исследования проводили на компьютере *IBM/AT-Pentium 4* с использованием пакета прикладных программ “*Microsoft Excel 2010*” (США) и “*Statistica 7.0*” (“*StatSoft*”, США). Критический уровень значимости (p) в настоящей работе принимали 0.05. В работе представлены только статистически значимые факты и закономерности.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что концентрации внеклеточных рецепторов в сыворотке крови практически здоровых северян различаются в сотни и даже в десятки тысяч раз в зависимости от типа рецептора. Наиболее высокими оказались концентрация sCD71 (707 ± 53 ; 380–1320 нг/мл) и молекулы адгезии sCD54 (216.88 ± 9.75 ; 133–300 нг/мл). Содержание рецептора sCD23 составило в среднем 89.81 ± 6.57 нг/мл (5.0–174.80 нг/мл), уровни молекулы адгезии NCAM sCD56 – 23.05 ± 2.75 нг/мл (5.69–155.65 нг/мл); колебания концентраций sCD62L были менее выражены (8.44 ± 0.76 ; 3.85–14.36 нг/мл). Уровни sCD16-третьего рецептора к Fc иммуноглобулинам (FcγRIII) составили в среднем 2.63 ± 0.69 нг/мл (0.18–16.91 нг/мл), концентрации внеклеточного рецептора к IL-2 sCD25 фактически не отличались от содержания sCD16 и оказались 2.42 ± 0.34 нг/мл с диапазоном колебания 0.80–6.00 нг/мл, содержание sCD80 – 0.24 ± 0.01 нг/мл

с колебаниями 0.10–0.40 нг/мл. Самыми низкими из изучаемых нами внеклеточных рецепторов оказались концентрации свободного рецептора к TNF α – sApo-1/Fas (0.059 ± 0.002 ; 0.042–0.082 нг/мл), в то время как содержание лиганда к нему sFasL было более чем в 10 раз выше (0.30 ± 0.06 ; 0.10–0.40 нг/мл).

Явные различия в содержании внеклеточных структур объясняются различной активностью рецептора, зависимой от его конформационной структуры. Рецептор к трансферрину есть фактически на всех клетках, и поэтому концентрация sCD71 так велика. Подобная ситуация касается и молекул адгезии, которые обеспечивают контактное взаимодействие множества типов клеток в различных органах и тканях. Низкие концентрации sApo-1/Fas, возможно, отражают преимущественно местный уровень его участия в регуляции физиологических процессов.

У практически здоровых жителей Арктики, в среднем, выше установленных физиологических пределов концентрация в крови sCD71 (2073 ± 145 и 707 ± 53 нг/мл; $p < 0.001$), sCD23 (206.53 ± 10.36 и 89.81 ± 6.57 нг/мл; $p < 0.001$), sCD16 (6.12 ± 1.04 и 2.63 ± 0.69 нг/мл; $p < 0.001$), sCD54 (363.88 ± 12.35 и 216.88 ± 9.75 нг/мл; $p < 0.01$), sCD56 (35.51 ± 3.18 и 23.05 ± 2.75 нг/мл; $p < 0.01$) и L-селектина sCD62L (12.28 ± 0.58 и 8.44 ± 0.76 нг/мл; $p < 0.01$).

Повышенные уровни содержания внеклеточного пула указанных структур значительно чаще (в 2–3 раза) регистрируются у жителей Арктики, чем у лиц, проживающих на Европейском Севере РФ. Зависимость указанных реакций от дискомфорта климатических условий жизни и жесткости климата проявляется при сравнении частоты повышенных концентраций данных внеклеточных рецепторных структур у жителей территорий с различным уровнем жесткости климата (табл. 1).

При увеличении концентрации sCD16, sCD23, sCD25, sCD71, sCD54, sCD56, sCD62L, sCD80, sFasL, sApo-1/Fas в сыворотке крови в физиологических пределах содержание соответствующих

клеток с одноименными мембранными структурами CD16, CD23, CD25, CD71, CD54, CD56, CD62L, CD80, CD95 соответственно возрастает (табл. 2).

Для подтверждения мнения о параллельном формировании мембранных структур и внеклеточного пула среди используемых различных математических приемов наиболее доказательным оказалось применение коэффициентов прироста. Установлено, что наиболее часто значимые коэффициенты прироста ($>100\%$) получены для клеток с соответствующими мембранными структурами (табл. 3).

Методом двухфакторного дисперсионного анализа было установлено значимое влияние содержания всех изучаемых в работе mCD на концентрацию sCD ($p < 0.05$ – 0.001). Умеренная доля факторного влияния мембранных структур на результирующий показатель (sCD) составила $R^2 = 39\%$ ($p < 0.05$) – 59% ($p < 0.001$).

Таким образом, формирование мембранных и пула одноименных внеклеточных их форм и лигандов происходит параллельно.

Увеличение концентрации в сыворотке крови большинства изучаемых в работе внеклеточных структур ассоциировано с одновременным повышением содержания в сыворотке крови IL-1 β и IL-10 практически в 3 раза. Наиболее значимые взаимосвязи с данными цитокинами установлены для sCD23, sCD56, sCD80 и sFasL. При сравнении результатов низкого и относительно высокого содержания внеклеточного пула указанных сигнальных молекул концентрации IL-1 β увеличиваются с 0.63 ± 0.11 до 1.94 ± 0.21 пг/мл, а IL-10 – с 1.31 ± 0.65 до 4.20 ± 1.54 пг/мл; $p < 0.01$.

Известно, что увеличение концентраций IL-1 β в крови совпадает с активизацией системы комплемента, калликреин-кининовой и простагландиновой систем, реакцией острофазовых белков и провоспалительных цитокинов [28]. IL-1 β инициирует выход нейтрофилов из сосудистого и костномозгового депо посредством индукции секреции хемокинов и молекул адгезии [29, 30], обуславливает

Таблица 1. Частота регистрации повышенных концентраций внеклеточных рецепторов у жителей разных климатических зон (%)

Внеклеточный рецептор	Арх. Шпицберген ($n = 120$), к-во (% повышенных)	Мурманская область ($n = 521$), к-во (% повышенных)	Европейский Север РФ ($n = 678$), к-во (% повышенных)
sCD71	119 (99.2)	313 (60.1)	346 (51.03)
sCD23	39 (32.5)	141 (26.67)	85 (12.5)
sCD16	40 (33.33)	148 (28.53)	96 (14.16)
sCD54	66 (55)	167 (32.05)	183 (26.99)
sCD56	32 (26.67)	117 (22.45)	93 (13.72)
sCD62L	64 (53.33)	167 (32.05)	197 (29.05)

Таблица 2. Средние значения sCD в сформированных кластерах в зависимости от сниженного или повышенного уровня mCD

Информативный признак (mCD)/sCD	Кластер 1	Кластер 2
mCD25	0.30 ± 0.11	0.66 ± 0.25
sCD25	0.58 ± 0.07	4.56 ± 0.39
mCD23	0.30 ± 0.12	0.52 ± 0.26
sCD23	2.27 ± 0.52	41.19 ± 9.97
mCD71	0.25 ± 0.07	0.55 ± 0.18
sCD71	380 ± 19	1482 ± 285
mCD54	0.29 ± 0.07	0.74 ± 0.10
sCD54	143.35 ± 5.30	253.24 ± 7.95
mCD56	0.24 ± 0.05	0.58 ± 0.13
sCD56	18.26 ± 2.27	41.79 ± 6.87
mCD16	0.28 ± 0.07	0.55 ± 0.08
sCD16	0.72 ± 0.21	7.82 ± 1.15
mCD62L	0.24 ± 0.03	1.02 ± 0.15
sCD62L	4.02 ± 0.46	13.08 ± 1.64
mCD80	0.25 ± 0.05	0.71 ± 0.12
sCD80	0.17 ± 0.07	0.32 ± 0.10
mCD95	0.35 ± 0.11	0.70 ± 0.21
AnV+/PI-	0.02 ± 0.001	0.27 ± 0.04
AnV+/PI+	0.01 ± 0.001	0.06 ± 0.01
sFasL	0.15 ± 0.05	0.65 ± 0.17
sApo-1/Fas	0.040 ± 0.001	0.085 ± 0.002

активацию фагоцитов [31] и пролиферацию лимфоцитов, инициируя секрецию IL-2 Т-клетками [32]. В свою очередь, активизация нейтрофильных гранулоцитов обуславливает секрецию нейтрофилокинов, обладающих целым комплексом влияния на лимфоциты [33]. Таким образом, повышение содержания внеклеточного пула рецепторов ассоциировано с реакцией микроциркулярного русла и активизацией нейтрофильных гранулоцитов.

IL-10 известен как естественный ингибитор экспрессии генов адгезивных, активирующих сигнальных молекул, рецепторов, лигандов, снижает уровень активности превентивного воспаления и иммунных реакций [34]. Одновременное увеличение внеклеточного пула рецепторов и IL-10 является сигналом или ограничителем небезопасного для организма накопления внеклеточного пула рецепторных структур. Необходимо отметить, что реакция со стороны IL-10 начинается одновременно с увеличением содержания в крови IL-1β, что, возможно, является общей закономерностью развития цитокиновых реакций для обеспечения

адекватного ответа иммунокомпетентных клеток в окружающей среде паракринного пространства.

Увеличение концентрации sCD25 (с 0.83 ± 0.22 до 5.52 ± 0.46 нг/мл) ассоциировано с увеличением содержания нейтрофилов, моноцитов, эозинофилов, натуральных киллеров, лимфоцитов, зрелых Т-клеток, активированных Т-лимфоцитов к Главному комплексу гистосовместимости класса II, цитотоксических Т-лимфоцитов, Т-хелперов, В-клеток, общего лейкоцитарного пула антигенов, апоптотических и некротических лимфоцитов (рис. 1). Аналогичная закономерность получена для sCD71, sCD54, sCD62L, sCD80, sApo-1/Fas, sFasL.

Повышение содержания свободного рецептора к IL-2 (sCD25) в сыворотке крови (с 0.83 ± 0.22 до 5.52 ± 0.46 нг/мл) ассоциировано не только с увеличением концентрации клеток с мембранным рецептором CD25+ (который является α-цепью рецептора IL-2 и IL-2Ra), но и с содержанием IL-2 (с 4.65 ± 0.53 до 8.75 ± 1.60 нг/мл; $p < 0.001$). Сигнал от IL-2 индуцирует пролиферацию, ассоциированную с быстрой и селективной экспрессией генов

Таблица 3. Коэффициенты прироста концентрации sCD в зависимости от содержания фенотипов Т-лимфоцитов (%)

CD	sCD71	sCD25	sCD23	sFasL
CD16+, CD3+CD16+	44.00 32.44	64.92 55.48	65.74 62.44	60.95 50.45
CD10+	71.43	65.85	62.36	69.87
CD71+	189.32	184.38	115.28	61.52
CD25+	121.28	164.58	59.61	62.34
HLADRII CD3+HLADR+	25.68 15.49	65.71 50.43	54.45 48.35	30.22 25.98
CD4+ CD3+CD4+	63.45 55.49	72.55 63.72	68.23 53.57	46.81 40.34
CD8+ CD3+CD8+	88.46 75.59	56.10 42.19	58.33 50.47	37.86 19.24
CD23+	54.62	64.34	189.12	42.46
CD95+ AnV+/P— AnV+/P+	64.00 45.18 53.29	48.57 35.49 42.16	65.42 50.18 55.64	165.82 148.95 155.78

Примечание: жирным шрифтом выделены наиболее значимые коэффициенты прироста (>100%), полученные для свободных рецепторов и клеток с соответствующими мембранными структурами.

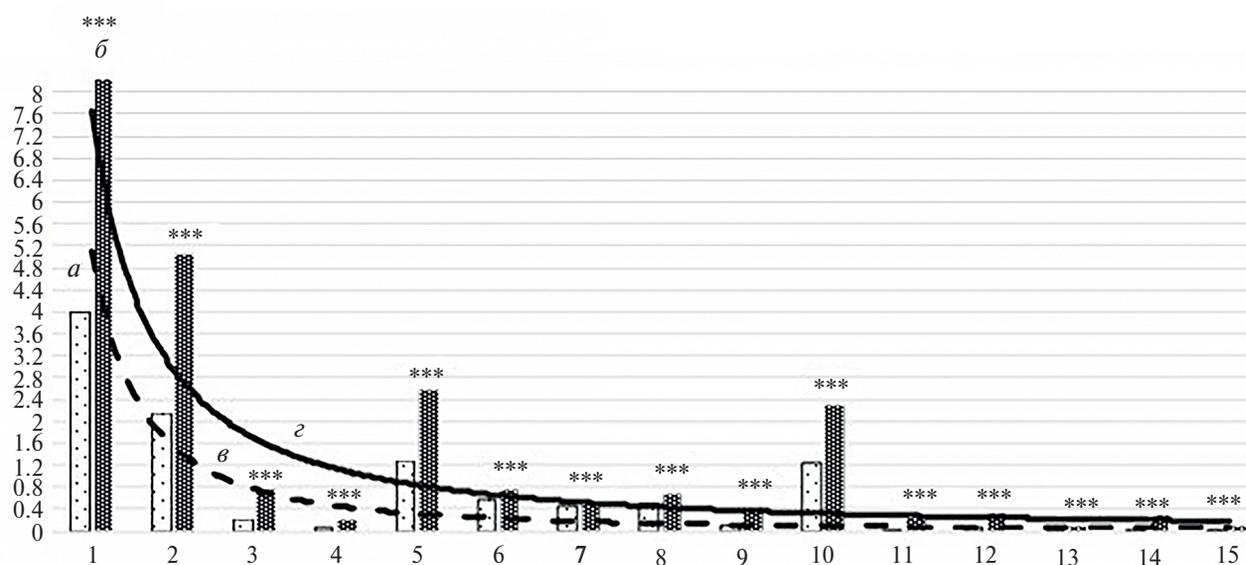


Рис. 1. Содержание клеток крови и фенотипов лимфоцитов при низком и высоком физиологическом уровне sCD25. *a* – низкий физиологический уровень sCD25, *б* – высокий физиологический уровень. По оси абсцисс содержание клеток крови: 1 – лейкоциты, 2 – нейтрофилы, 3 – моноциты, 4 – эозинофилы, 5 – лимфоциты; лимфоциты с фенотипами: 6 – CD3+CD19-, 7 – CD3+CD4+, 8 – CD3+CD8+, 9 – CD3-CD19+, 10 – CD45+CD14-, 11 – CD3+CD16+, 12 – CD3-CD16+, 13 – CD3+HLADR+, 14 – AnV+/PI-, 15 – AnV+/PI+ при низком физиологическом уровне sCD25 (*а*), высоком физиологическом уровне sCD25 (*б*). *** – $p < 0.001$ – достоверность различий при сравнении с низким физиологическим уровнем sCD25.

транскрипционных факторов [35], повышает экспрессию гена CD25 на Т-клетках [36].

Известно, что IL-2 активно секретируется лимфоцитами сразу после появления мембранного рецептора к трансферрину [37]. По всей вероятности, именно поэтому содержание CD25+, sCD25, IL-2 коррелирует с концентрациями CD71+, sCD71, а блокирование активации клетки на уровне рецептора к трансферрину приводит к ингибции секреции IL-2, снижению активности пролиферации и последующей дифференцировки лимфоцитов [38].

Повышение содержания sCD23 (4.82 ± 0.63 до 174.80 ± 12.50 нг/мл; $p < 0.001$) в пределах физиологических колебаний ассоциировано с увеличением концентраций IgE (соответственно с 25.2 ± 7.6 до 67.9 ± 19.5 МЕ/мл; $p < 0.001$). Активизация реактивного механизма усиливает иммунные реакции воспаления участием вазомоторных аминов базофилов, сильнейшего цитотоксического потенциала эозинофилов и повышения эффективности

везикулярного транспорта [39, 40], которые резко повышают цитотоксический эффект [41]. При этом возникает вопрос, почему выявляется взаимосвязь изменения содержания IgE с внеклеточным рецептором к Fc, а в отношении других классов иммуноглобулинов данной закономерности не выявлено. Возможно, данная способность реактивов объясняется тем, что IgE, как класс иммуноглобулинов, являются наиболее чувствительными, распознавая даже конформационные особенности белка, реагируя с очень малыми его концентрациями [42].

Повышение концентраций внеклеточных рецепторов к трансферрину и IL-2 выше физиологического уровня обуславливает снижение концентрации циркулирующих Т-клеток с соответствующими рецепторами (табл. 4). Известно, что активизация Т-клеток с рецептором к трансферрину является необходимым этапом и предшествует развитию активности и дифференцировки Т-лимфоцитов под влиянием IL-2 [37]. Повышенные концентрации внеклеточных рецепторов

Таблица 4. Содержание внеклеточного пула сигнальных молекул и аутоантител в венозной крови у людей, проживающих на Европейском Севере и в Арктике РФ

Параметры	Физиологический уровень sCD	Повышенные концентрации sCD	
	$M \pm m$	$M \pm m$	к-во / % повышенных
sCD71, нг/мл	707 ± 53	$2900 \pm 285^{***}$	17 / 15.45
CD71+, 10^9 кл/л	0.49 ± 0.04	$0.32 \pm 0.03^{***}$	6 / 5.45
sCD25, нг/мл	2.42 ± 0.14	$8.23 \pm 0.18^{***}$	9 / 8.18
CD25+, 10^9 кл/л	0.52 ± 0.05	$0.34 \pm 0.04^{***}$	8 / 6.36
IL-2, пг/мл	6.94 ± 0.48	$3.67 \pm 0.35^{***}$	5 / 4.55
sCD23, нг/мл	46.53 ± 3.53	$189.45 \pm 8.95^{***}$	9 / 8.18
CD23+, 10^9 кл/л	0.48 ± 0.05	$0.68 \pm 0.04^{***}$	10 / 9.09
IL-2, пг/мл	6.94 ± 0.48	$3.67 \pm 0.35^{***}$	5 / 4.55
IgE >100 МЕ/мл	33.89 ± 0.94	$78.92 \pm 7.87^{***}$	23 / 11.82
ФЛ, IgM, МЕ/мл	4.28 ± 0.05	$6.03 \pm 0.07^{**}$	5 / 4.45
ФЛ, IgG, МЕ/мл	3.34 ± 0.05	$5.38 \pm 0.06^{***}$	8 / 7.27
ФТ к-ге, МЕ/мл	6.32 ± 0.22	$9.15 \pm 0.18^{***}$	9.8 / 18
sApo-1/Fas, нг/мл	0.061 ± 0.01	$0.39 \pm 0.01^{***}$	10 / 9.09
CD95+, 10^9 кл/л	0.41 ± 0.04	$0.21 \pm 0.02^{***}$	13 / 11.82
Ds DNA, МЕ/мл	41.39 ± 0.14	$63.39 \pm 0.23^{**}$	12 / 10.9
ЦИК CIQ (IgG+IgM), мкгЭкв/мл	3.37 ± 0.64	$6.44 \pm 1.46^{**}$	41 / 46.59
ЦИК C3D, мкгЭкв/мл	23.15 ± 5.68	$63.76 \pm 24.01^{***}$	47 / 52.84
Процент активных фагоцитов, %	54.82 ± 1.29	$33.90 \pm 5.14^{**}$	—

Примечание: ** – $p < 0.01$; *** – $p < 0.001$ – достоверность различий с физиологическим уровнем sCD.

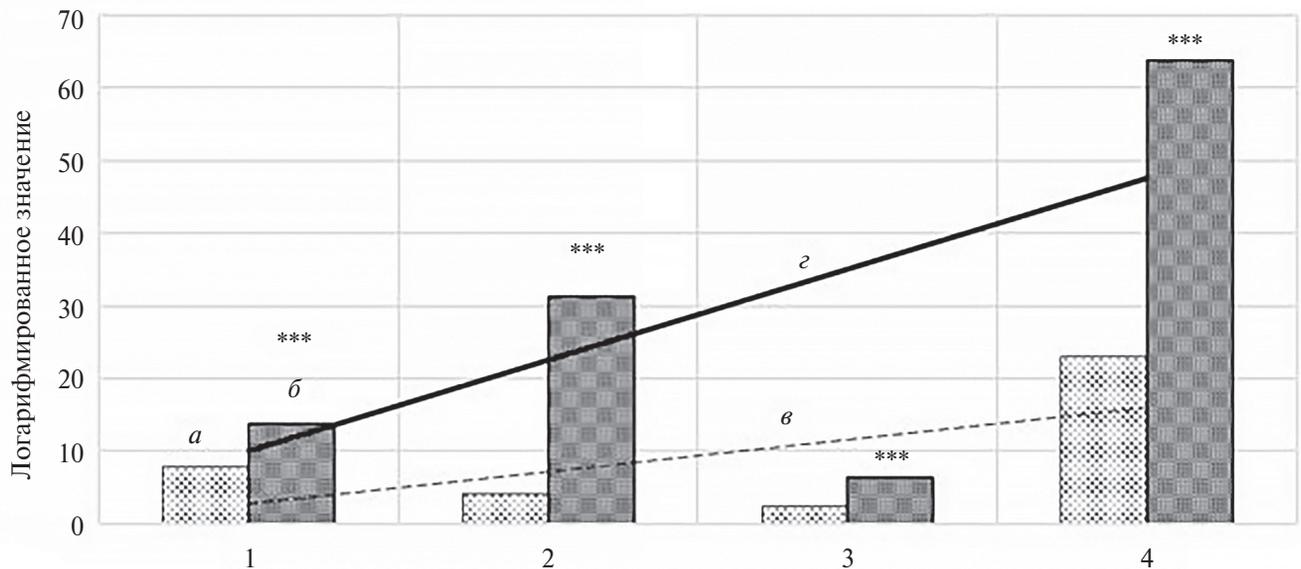


Рис. 2. Содержание IgE, IL-10, ЦИК C1Q, ЦИК C3D при физиологическом уровне sCD и уровне sCD выше физиологического.

a – физиологический уровень sCD (sCD23, sCD25, sCD54, sCD62L, sCD71), *б* – уровень sCD (sCD23, sCD25, sCD54, sCD62L, sCD71) выше физиологического. По оси абсцисс концентрации: 1 – IgE, 2 – IL-10, 3 – ЦИК C1Q, 4 – ЦИК C3D при физиологическом уровне sCD (θ), уровне sCD выше физиологического (ζ). *** – $p < 0.001$ – достоверность различий при сравнении с физиологическим уровнем sCD.

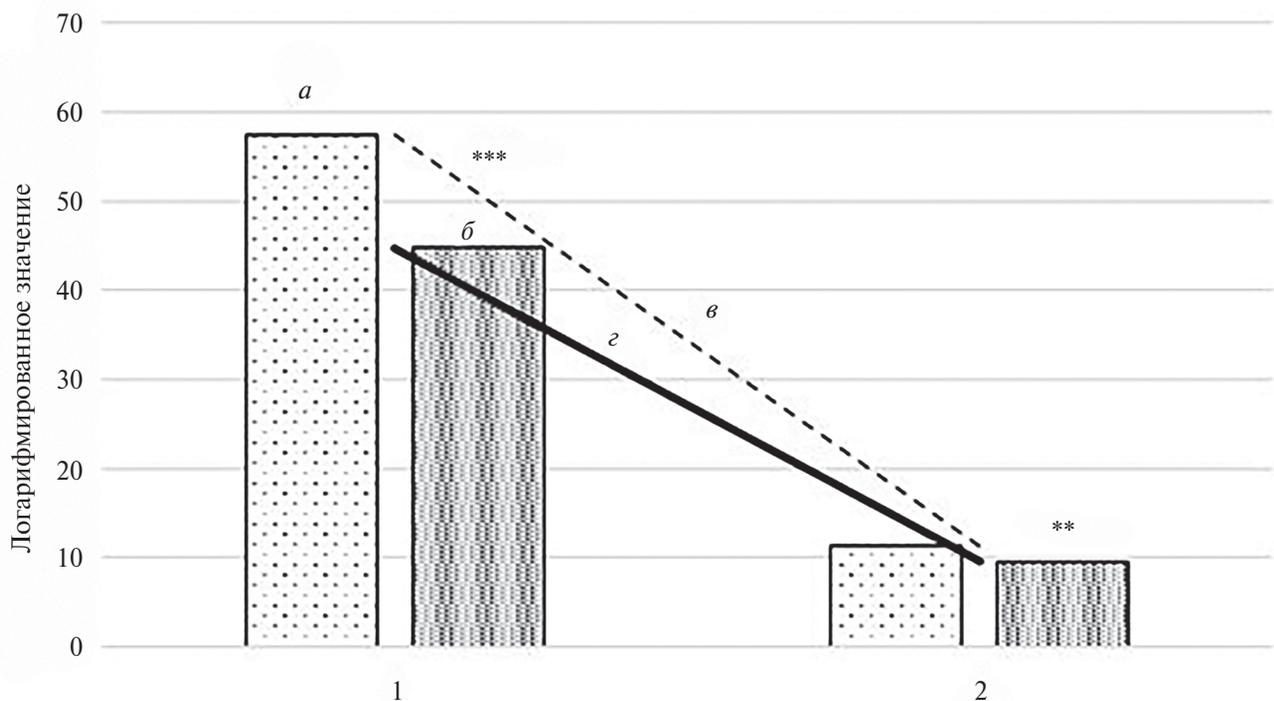


Рис. 3. Процент активных фагоцитов и фагоцитарное число при физиологическом уровне sCD и уровне sCD выше физиологического.

a – физиологический уровень sCD (sCD23, sCD25, sCD54, sCD62L, sCD71), *б* – уровень sCD (sCD23, sCD25, sCD54, sCD62L, sCD71) выше физиологического. По оси абсцисс: 1 – процент активных фагоцитов (%), 2 – фагоцитарное число (шт.) при физиологическом уровне sCD (θ), уровне sCD выше физиологического (ζ). ** – $p < 0.01$; *** – $p < 0.001$ – достоверность различий при сравнении с физиологическим уровнем sCD.

нарушают эту закономерность, снижая при этом и концентрации IL-2.

У жителей Арктики наряду с увеличением концентрации внеклеточного пула рецепторных структур на фоне подавления процессов активизации Т-клеток посредством IL-2 выше содержание реагинов, аутоантител к фосфолипидам, фосфатидиловой кислоте и двухцепочечной ДНК. Выявлены значимые прямые корреляционные связи между концентрацией в крови внеклеточного пула рецепторов sCD71, sCD25 и уровнями содержания IgE, аутоантител и ЦИК ($r = 0.56-0.72$; $p < 0.01-0.001$).

Повышенные концентрации IgE, анти-dsDNA, антифосфолипидов и ЦИК в крови создают риск индукции чрезмерных реакций эндотелиоцитов, гладкомышечных клеток, изменений гемодинамики с повышением проницаемости сосудов и активизацией системы свертывания крови.

Ингибиторное влияние повышенных уровней содержания sCD71 и sCD25 усугубляется накоплением ЦИК, которые играют важную роль в механизмах иммунодепрессии путем фиксации на рецепторах лимфоцитов, либо путем блокады эффекторных механизмов.

Во всех случаях высокого содержания внеклеточных рецепторов резко снижен процент активно фагоцитирующих нейтрофилов ($33.91 \pm 5.14\%$), регистрируются высокие концентрации IgE (92.3 ± 29.5 МЕ/мл) и IL-10 (31.26 ± 8.14 пг/мл), ЦИК C1Q (IgG + IgM; 20.46 ± 3.22 мкгЭкв/мл) и C3D (IgG; 63.76 ± 24.01 мкгЭкв/мл) (рис. 2, 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обоснованы физиологические пределы содержания ($M \pm 1.5 \sigma$), изучаемых в работе внеклеточных рецепторных структур в периферической венозной крови практически здоровых взрослых жителей Европейского Севера РФ.

Концентрации сывороточного внеклеточного пула изучаемых в работе кластеров дифференциации (ко-стимулирующих, сигнальных молекул, рецепторов (sCD71, sCD25, sCD23, sCD16, sCD56, sApo-1/Fas/sCD95), молекул адгезии (sCD54 и sCD80) и лигандов (sCD62L, sFasL) у практически здоровых жителей арктических территорий выше по сравнению с таковыми уровнями у лиц, проживающих в более благоприятных климатических условиях районов, приравненных к Крайнему Северу. Частота регистрации повышенных концентраций рецепторных структур внеклеточного пула у жителей высоких широт зависит от типа рецептора и колеблется в пределах от 12.5 и до 99.2%.

Повышение концентраций sCD71, sCD25, sCD23 в физиологических пределах содержания в венозной крови практически здоровых жителей Севера ассоциировано с увеличением содержания

Т-лимфоцитов с соответствующими мембранными рецепторами (CD71+, CD25+, CD23+; $r = 0.87$; 0.75 ; 0.69 ; $p < 0.001$), повышением концентраций IL-1 β , IL-2, IL-10 ($r = 0.87$; 0.84 ; 0.76 ; $p < 0.001$), а также IgE и ЦИК ($r = 0.69$; 0.84 ; $p < 0.001$) с частотой регистрации их повышенных концентраций соответственно в 11.82 и 46.59%.

Влияние внеклеточного пула рецепторных структур на иммунокомпетентные клетки зависит от их концентрации; физиологическое содержание отражает уровень активированности; повышенные концентрации внеклеточных рецепторов к трансферрину и IL-2 обуславливают снижение содержания циркулирующих Т-клеток с соответствующими рецепторами (CD71+ и CD25+), а также концентраций IL-2.

На основе полученных данных предложена *клеточно-гуморальная концепция*: сбрасывание рецепторных структур с мембраны клетки (CD16, CD23, CD25, CD71, CD54, CD56, CD62L, CD80, CD95) является физиологическим механизмом ограничения, выполняемых рецептором функций, происходит одновременно с формированием соответствующих мембранных форм, что обеспечивает адекватные и своевременные уровни активизации, дифференцировки и апоптоза лимфоцитов в периоды функциональной активности лимфоцитов. Шеддинг создает возможность восстановления потенциала клетки к исходному уровню для последующей активности: повышение концентрации внеклеточных ко-стимулирующих молекул (sCD71, sCD25) ассоциировано со снижением уровня содержания циркулирующих лимфоцитов с соответствующими рецепторными структурами на мембране (CD71+ и CD25+). Внеклеточный пул рецепторных структур участвует в транспорте и клиренсе продуктов активизации лимфоцитов с формированием иммунных и неиммунных циркулирующих комплексов, способствуя их клиренсу.

Финансирование работы. Работа выполнена в рамках программы фундаментальных научных исследований ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН "Регуляция состояния иммунологической реактивности женщин репродуктивного возраста, проживающих на северных и арктических территориях" (номер государственной регистрации 1024080500007-9-3.1.3;3.1.8).

Соблюдение этических стандартов. Все исследования проводились в соответствии с принципами биомедицинской этики, изложенными в Хельсинкской декларации 1964 г. и последующих поправках к ней. Они также были одобрены комиссией по биомедицинской этике при Федеральном исследовательском центре комплексного изучения Арктики им. акад. Н.П. Лаврова Уральского отделения РАН (Архангельск), протокол № 5 от 11.02.2022 г.

Каждый участник исследования дал добровольное письменное информированное согласие после получения разъяснений о потенциальных рисках и преимуществах, а также о характере предстоящего исследования.

Конфликт интересов. Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wang H.F., Jiang Y.Z., Reb L.Q. et al. Роль растворимого HLA-G в вертикальной передаче *Toxoplasma gondii* // Молекулярная биология. 2019. Т. 53. № 2. С. 303.
2. Сахин В.Т., Григорьев М.А., Крюков Е.В. и др. Возможность использования растворимого рецептора трансферрина в качестве маркера анемии хронических заболеваний у пациентов ревматического профиля // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. 2020. Т. 6. № 4. С. 457.
3. Шелехин А.П., Баев О.Р., Красный А.М. Роль молекул клеточной адгезии в патогенезе преэклампсии // Акушерство и гинекология. 2021. № 6. С. 22.
4. Tarasova G.N., Dobaeva N.V., Volkov A.S., Yakovlev A.A. Diagnostic and prognostic value of soluble adhesion molecules in patients with ulcerative colitis // J. Crohns Colitis. 2021. V. 15. № 1. P. 152.
5. Сафарова К.Н., Дорогойкина К.Д., Федотов Э.А., Ребров А.П. Растворимые рецепторы трансферрина и ферритиновый индекс в диагностике железодефицита у пациентов со спондилоартритами и анемией // Терапевтический архив. 2021. Т. 93. № 5. С. 594.
6. Новиков В.В., Караулов А.В. “Шторм” растворимых дифференцировочных молекул при COVID-19 // Иммунология. 2022. Т. 43. № 4. С. 458.
7. Новиков В.В. Растворимые дифференцировочные молекулы при воспалительных процессах (Вторая жизнь белков): монография. Нижний Новгород: изд-во “Издательский салон”, 2022. 212 с.
8. Аристова М.В., Панафидина Т.А., Горбунова Ю.Н. и др. Сывороточный ферритин, ИЛ-1 β и растворимый рецептор ИЛ-2 – потенциальные маркеры активности системной красной волчанки / Боткинские чтения. Сборник тезисов Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием. СПб.: Санкт-Петербургская общественная организация “Человек и его здоровье”, 2023. С. 21.
9. Шелехин А.П., Баев О.Р., Андреев Ю.В. и др. Исследование содержания молекул клеточной адгезии в плазме крови при нормальной беременности и преэклампсии // Акушерство и гинекология. 2023. № 11. С. 71.
10. Колерова А.В., Ангельская О.А., Чумасова О.А. и др. Сравнительный анализ экспрессии растворимой формы рецептора ИЛ-7 у пациентов с артропатией // Медицинская иммунология. 2023. Т. 25. № 5. С. 1091.
11. Amar F., Corona C., Husson J. et al. Rapid ATF4 depletion resets synaptic Responsiveness after cLTP // eNeuro. 2021. V. 8. № 3. P. 0239.
12. Schlichtner S., Yasinska I.M., Lall G.S. et al. T lymphocytes induce human cancer cells derived from solid malignant tumors to secrete galectin-9 which facilitates immunosuppression in cooperation with other immune checkpoint proteins // J. Immunother. Cancer. 2023. V. 11. № 1. P. e005714.
13. Sills E.S., Wood S.H. Epigenetics, ovarian cell plasticity, and platelet-rich plasma: Mechanistic theories // Reprod. Fertil. 2022. V. 3. № 4. P. 44.
14. Artemio García-Escobar A., Vera-Vera S., Jurado-Román A. et al. Calcium signaling pathway is involved in the shedding of ACE2 catalytic ectodomain: New Insights for Clinical and Therapeutic Applications of ACE2 for COVID-19 // Biomolecules. 2022. V. 12. № 1. P. 76.
15. Sun S., Yano S., Nakanishi M.O. et al. Maintenance of mouse trophoblast stem cells in KSR-based medium allows conventional 3D culture // J. Reprod. Dev. 2021. V. 67. № 3. P. 197.
16. Villazala-Merino S., Rodriguez-Dominguez A., Stanek V. et al. Allergen-specific IgE levels and the ability of IgE-allergen complexes to cross-link determine the extent of CD23-mediated T-cell activation // J. Allergy Clin. Immunol. 2020. V. 145. № 3. P. 958.
17. Irani Y.D., Hughes A., Kok C.K. et al. Immune modulation in chronic myeloid leukaemia patients treated with nilotinib and interferon-alpha // Br. J. Haematol. 2023. V. 202. № 6. P. 1127.
18. Justiz Vaillant A.A., Vashisht R., Zito P.M. Immediate hypersensitivity reactions (Archived) / StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. PMID: 30020687.
19. Villazala-Merino S., Rodriguez-Dominguez A., Stanek V. et al. Allergen-specific IgE levels and the ability of IgE-allergen complexes to cross-link determine the extent of CD23-mediated T-cell activation // J. Allergy Clin. Immunol. 2020. V. 145. № 3. P. 958.
20. Виноградова В.В. Природно-климатические и биоклиматические условия жизни населения Мурманской области // Известия РАН. Серия географическая. 2015. № 6. С. 90.
21. Селин В.С., Васильев В.В., Широкова Л.Н. Российская Арктика: география, экономика, районирование. Апатиты: Изд-во КНЦ РАН, 2011. 203 с.
22. Селин В.С., Васильев В.В. Метод комплексного природохозяйственного районирования и выделение южной границы Российской Арктики // Вестник Кольского научного центра РАН. 2014. Т. 1. № 16. С. 64.

23. *Виноградова В.В., Ананичева М.Д.* Районирование горных территорий по природным условиям жизни населения Арктической зоны Европейской части и северо-востока России // Проблемы экологического мониторинга и моделирования экосистем. 2010. Т. 23. С. 194.
24. *Левтов В.А., Регирер С.А., Шадрин Н.Х.* Реология крови. М.: Медицина, 1982. 270 с.
25. *Ашкинази И.Я.* Метод количественной визуальной оценки агрегации эритроцитов. Л.: Наука, 1986. 156 с.
26. *Петрищев Н.Н., Папаян Л.П.* Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний. СПб.: Изд-во СПбГМУ, 1999. 110 с.
27. *Сеченов И.М.* Элементы мысли. СПб.: Питер, 2001. 404 с.
28. *Garlanda C., Dinarello C.A., Mantovani A.* The interleukin-1 family; back to the future // *Immunity*. 2013. V. 39. № 6. P. 1003.
29. *Sollberger G.* Approaching neutrophil pyroptosis // *J. Mol. Biol.* 2022. V. 434. № 4. P. 167335.
30. *Chang M.-C., Lin S.-I., Pan Y.-H. et al.* IL-1 β -induced ICAM-1 and IL-8 expression/secretion of dental pulp cells is differentially regulated by IRAK and p38 // *J. Formos. Med. Assoc.* 2019. V. 118. № 8. P. 1247.
31. *Lemeire I., Leduc N.* Purinergic P2X7 receptor function in lung alveolar macrophages: pharmacologic characterization and bidirectional regulation by Th1 and Th2 cytokines // *Drug Dev. Res.* 2003. V. 59. P. 118.
32. *Farrar W.L., Misel S.B., Farrar J.J.* Participation of lymphocyte activating factor (IL-1) in the induction of cytotoxic T-cell responses // *J. Immunol.* 1980. V. 124. № 3. P. 1371.
33. *Долгушин И.И., Мезенцева Е.А.* Нейтрофильные гранулоциты: участие в гомеостатических и репаративных процессах. Часть II // *Инфекция и иммунитет*. 2021. Т. 11. № 1. С. 25.
34. *Шерстобоев Е.Ю., Бабенко А.П.* Модуляция выработки цитокинов аденомиметиками на фоне стресса и антигенного воздействия // *Цитокины и воспаление*. 2007. Т. 6. № 3. С. 40.
35. *Zhang Q., Hresko M.E., Picton L.K. et al.* A human orthogonal IL-2 and IL-2Rbeta system enhances CAR T cell expansion and antitumor activity in a murine model of leukemia // *Sci. Transl. Med.* 2021. V. 13. № 625. P. eabg6986.
36. *Horton B.L., D'Souza A.D., Zagorulya M. et al.* Overcoming lung cancer immunotherapy resistance by combining nontoxic variants of IL-12 and IL-2 // *JCI Insight*. 2023. V. 8. № 19. P. e172728.
37. *Steenblock E.R., Fadel T., Labowsky M. et al.* Air artificial antigen-presenting cell with paracrine delivery of IL-2 impacts the magnitude and direction of the T cell response // *J. Biol. Chem.* 2011. V. 286. № 40. P. 34883.
38. *Metzgar R.S., Borowitz M.J., Jones N.H., Dowell B.L.* Distribution of common acute lymphoblastic leukemia antigen in nonhematopoietic tissues // *J. Exp. Med.* 1981. V. 154. № 4. P. 1249.
39. *Shamji M.H., Valenta R., Jardetzky T. et al.* The role of allergen-specific IgE, IgG and IgA in allergic disease // *Allergy*. 2021. V. 76. № 12. P. 3627.
40. *Limberg M.M., Wehrauch T., Gray N. et al.* Eosinophils, Basophils, and Neutrophils in Bullous Pemphigoid // *Biomolecules*. 2023. V. 13. № 7. P. 1019.
41. *Mitre E., Taylor R.T., Kubofcik J., Nutman T.B.* Parasite antigen-driven basophils are a major source of IL-4 in human filarial infections // *J. Immunol.* 2004. V. 172. № 4. P. 2439.
42. *Barbee R.A., Halomen M., Lebowitz M., Burrows B.* Distribution of IgE in a community population sample: correlation with age, sex and allergen test reactivity // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1981. V. 68. № 2. P. 106.

REFERENCES

1. *Wang H.F., Jiang Y.Z., Reb L.Q. et al.* The role of soluble HLA-G in the vertical transmission of *Toxoplasma gondii* // *Mol. Biol.* 2019. V. 53. № 2. P. 303.
2. *Sakhin V.T., Grigoriev M.A., Kryukov E.V. et al.* Possibility of using transferrin receptor as a marker of anemia of chronic diseases in rheumatic patients // *Hematology. Transfusiology. Eastern Europe*. 2020. V. 6. № 4. P. 457.
3. *Shelekhin A.P., Baev O.R., Krasny A.M.* [The role of cell adhesion molecules in the pathogenesis of preeclampsia] // *Obstetrics and Gynecology*. 2021. № 6. P. 22.
4. *Tarasova G.N., Dobaeva N.V., Volkov A.S., Yakovlev A.A.* Diagnostic and prognostic value of soluble adhesion molecules in patients with ulcerative colitis // *J. Crohns Colitis*. 2021. V. 15. № 1. P. 152.
5. *Safarova K.N., Dorogaikina K.D., Fedotov E.A., Rebrov A.P.* [Soluble transferrin receptors and ferritin index in the diagnosis of iron deficiency in patients with spondyloarthritis and anemia] // *Therapeutic Archive*. 2021. V. 93. № 5. P. 594.
6. *Novikov V.V., Karaulov A.V.* ["Storm" of soluble differentiation molecules in COVID-19] // *Immunology*. 2022. V. 43. № 4. P. 458.
7. *Novikov V.V.* [Soluble differentiation molecules in inflammatory processes (The second life of proteins)]; monograph. Nizhny Novgorod: publishing house "Publishing Salon", 2022. 212 p.
8. *Aristova M.V., Panafidina T.A., Gorbunova Yu.N. et al.* [Serum ferritin, IL-1 β and the soluble IL-2 receptor

- are potential markers of systemic lupus erythematosus activity] / Botkin Readings. Collection of abstracts of the All-Russian Therapeutic Congress with international participation. St. Petersburg, publishing house: St. Petersburg public organization "Man and his Health", 2023. P. 21.
9. *Shelekhin A.P., Baev O.R., Andreev Yu.V. et al.* [Investigation of the content of cell adhesion molecules in blood plasma during normal pregnancy and preeclampsia] // *Obstetrics and Gynecology*. 2023. № 11. P. 71.
 10. *Kolerova A.V., Angelskaya O.A., Chumasova O.A. et al.* Comparative analysis of the expression of the soluble IL-7 receptor in patients with arthropathy // *Medical Immunology*. 2023. V. 25. № 5. P. 1091.
 11. *Amar F., Corona C., Husson J. et al.* Rapid ATF4 depletion resets synaptic Responsiveness after cLTP // *eNeuro*. 2021. V. 8. № 3. P. 0239.
 12. *Schlichtner S., Yasinska I.M., Lall G.S. et al.* T lymphocytes induce human cancer cells derived from solid malignant tumors to secrete galectin-9 which facilitates immunosuppression in cooperation with other immune checkpoint proteins // *J. Immunother. Cancer*. 2023. V. 11. № 1. P. e 005714.
 13. *Sills E.S., Wood S.H.* Epigenetics, ovarian cell plasticity, and platelet-rich plasma: Mechanistic theories // *Reprod. Fertil*. 2022. V. 3. № 4. P. 44.
 14. *Artemio García-Escobar A., Vera-Vera S., Jurado-Román A. et al.* Calcium signaling pathway is involved in the shedding of ACE2 catalytic ectodomain: New Insights for Clinical and Therapeutic Applications of ACE2 for COVID-19 // *Biomolecules*. 2022. V. 12. № 1. P. 76.
 15. *Sun S., Yano S., Nakanishi M.O. et al.* Maintenance of mouse trophoblast stem cells in KSR-based medium allows conventional 3D culture // *J. Reprod. Dev*. 2021. V. 67. № 3. P. 197.
 16. *Villazala-Merino S., Rodriguez-Dominguez A., Stanek V. et al.* Allergen-specific IgE levels and the ability of IgE-allergen complexes to cross-link determine the extent of CD23-mediated T-cell activation // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2020. V. 145. № 3. P. 958.
 17. *Irani Y.D., Hughes A., Kok C.K. et al.* Immune modulation in chronic myeloid leukaemia patients treated with nilotinib and interferon-alpha // *Br. J. Haematol*. 2023. V. 202. № 6. P. 1127.
 18. *Justiz Vaillant A.A., Vashisht R., Zito P.M.* Immediate hypersensitivity reactions (Archived) / StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. PMID: 30020687.
 19. *Villazala-Merino S., Rodriguez-Dominguez A., Stanek V. et al.* Allergen-specific IgE levels and the ability of IgE-allergen complexes to cross-link determine the extent of CD23-mediated T-cell activation // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2020. V. 145. № 3. P. 958.
 20. *Vinogradova V.V.* Natural and bioclimatic life conditions of the population of the Murmansk oblast // *Izvestiya Rossiiskoi Akademii Nauk. Seriya Geograficheskaya*. 2015. № 6. P. 90.
 21. *Selin V.S., Vasiliev V.V., Shirokova L.N.* [The Russian Arctic: geography, economics, zoning]. Apatity: KNC RAS, 2011. 203 p.
 22. *Selin V.S., Vasiliev V.V.* [Method of integrated environmental management zoning and allocation of the southern border of the Russian Arctic] // *Bulletin of the Kola Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2014. V. 1. № 16. P. 64.
 23. *Vinogradova V.V., Ananicheva M.D.* [Arctic mountain regions zoning according to human life nature conditions in European part and the North-East of Russia] // *Probl. Ecol. Monit. Ecosyst. Modell*. 2010. V. 23. P. 194.
 24. *Levtov V.A., Regirer S.A., Shadrina N.H.* [Rheology of blood]. M.: Medicine, 1982. 270 p.
 25. *Ashkinazi I.Ya.* [Method of quantitative visual assessment of erythrocyte aggregation]. L.: Nauka, 1986. 156 p.
 26. *Petrishchev N.N., Papayan L.P.* [Hemostasis. Physiological mechanisms, principles of diagnosis of the main forms of hemorrhagic diseases]. St. Petersburg: St. Petersburg State University Publishing House, 1999. 110 p.
 27. *Sechenov I.M.* [Elements of thought]. St. Petersburg: Piter, 2001. 404 p.
 28. *Garlanda C., Dinarello C.A., Mantovani A.* The interleukin-1 family; back to the future // *Immunity*. 2013. V. 39. № 6. P. 1003.
 29. *Sollberger G.* Approaching neutrophil pyroptosis // *J. Mol. Biol*. 2022. V. 434. № 4. P. 167335.
 30. *Chang M.-C., Lin S.-I., Pan Y.-H. et al.* IL-1 β -induced ICAM-1 and IL-8 expression/secretion of dental pulp cells is differentially regulated by IRAK and p38 // *J. Formos. Med. Assoc*. 2019. V. 118. № 8. P. 1247.
 31. *Lemeire I., Leduc N.* Purinergic P2X7 receptor function in lung alveolar macrophages: pharmacologic characterization and bidirectional regulation by Th1 and Th2 cytokines // *Drug Dev. Res*. 2003. V. 59. P. 118.
 32. *Farrar W.L., Misel S.B., Farrar J.J.* Participation of lymphocyte activating factor (IL-1) in the induction of cytotoxic T-cell responses // *J. Immunol*. 1980. V. 124. № 3. P. 1371.
 33. *Dolgushin I.I., Mezentseva E.A.* Neutrophilic granulocytes: participation in homeostatic and reparative processes. Part II // *Russ. J. Infect. Immun*. 2021. V. 11. № 1. P. 25.
 34. *Sherstoboev E.Yu., Babenko A.P.* [Modulation of cytokine production by adrenergic agonists under stress and antigenic stimulation] // *Cytokines and Inflammation*. 2007. V. 6. № 3. P. 40.

35. Zhang Q., Hresko M.E., Picton L.K. et al. A human orthogonal IL-2 and IL-2Rbeta system enhances CAR T cell expansion and antitumor activity in a murine model of leukemia // *Sci. Transl. Med.* 2021. V. 13. № 625. P. eabg6986.
36. Horton B.L., D'Souza A.D., Zagorulya M. et al. Overcoming lung cancer immunotherapy resistance by combining nontoxic variants of IL-12 and IL-2 // *JCI Insight.* 2023. V. 8. № 19. P. e172728.
37. Steenblock E.R., Fadel T., Labowsky M. et al. Air artificial antigen-presenting cell with paracrine delivery of IL-2 impacts the magnitude and direction of the T cell response // *J. Biol. Chem.* 2011. V. 286. № 40. P. 34883.
38. Metzgar R.S., Borowitz M.J., Jones N.H., Dowell B.L. Distribution of common acute lymphoblastic leukemia antigen in nonhematopoietic tissues // *J. Exp. Med.* 1981. V. 154. № 4. P. 1249.
39. Shamji M.H., Valenta R., Jardetzky T. et al. The role of allergen-specific IgE, IgG and IgA in allergic disease // *Allergy.* 2021. V. 76. № 12. P. 3627.
40. Limberg M.M., Weihrauch T., Gray N. et al. Eosinophils, Basophils, and Neutrophils in Bullous Pemphigoid // *Biomolecules.* 2023. V. 13. № 7. P. 1019.
41. Mitre E., Taylor R.T., Kubofcik J., Nutman T.B. Parasite antigen-driven basophils are a major source of IL-4 in human filarial infections // *J. Immunol.* 2004. V. 172. № 4. P. 2439.
42. Barbee R.A., Halomen M., Lebowitz M., Burrows B. Distribution of IgE in a community population sample: correlation with age, sex and allergen test reactivity // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1981. V. 68. № 2. P. 106.

Mechanisms of Regulatory Functions of Free Receptors of Immunocompetent Cells in Ensuring Immune Homeostasis in Different Climatic and Geographical Conditions

A. V. Samodova*, L. K. Dobrodeeva

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

**E-mail: annapoletaeva2008@yandex.ru*

The results of long-term research on studying the mechanisms of regulatory functions of free receptors of immunocompetent cells in ensuring immune homeostasis in different climatic and geographical conditions are presented. 1316 practically healthy at the time of examination people aged from 21 to 55 years, 1024 women and 292 men, residents of Arkhangelsk, Murmansk, Nenets Autonomous Okrug and Svalbard Archipelago were examined. On the basis of the obtained data the cellular-humoral concept is proposed: the shedding of receptor structures from the cell membrane (CD16, CD23, CD25, CD71, CD54, CD56, CD62L, CD80, CD95) is a physiological mechanism of restriction of the functions performed by the receptor, occurs simultaneously with the formation of the corresponding membrane forms, which provides adequate and timely levels of activation, differentiation and apoptosis of lymphocytes during the periods of functional activity of lymphocytes. Shedding creates an opportunity to restore cell potential to baseline for subsequent activity: an increase in the concentration of extracellular co-stimulatory molecules (sCD71, sCD25) is associated with a decrease in circulating lymphocytes with appropriate receptor structures on the membrane (CD71+ and CD25+). The extracellular pool of receptor structures participates in the transport and clearance of lymphocyte activation products with the formation of immune and non-immune circulating complexes, contributing to their clearance.

Keywords: free receptors of immunocompetent cells, lymphocyte phenotypes, cytokines, IgE, circulating immune complexes, autoantibodies.