

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco120042>

# Изменение концентраций мозгового натрийуретического пептида (Nt-pro-BNP) в крови в регуляции гемодинамических реакций у практически здоровых людей, проживающих в Арктике

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

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

## АННОТАЦИЯ

**Введение.** Концентрации мозгового натрийуретического пептида (Nt-pro-BNP) в крови у практически здоровых ниже, чем у больных с ишемической болезнью сердца и гипертензией, они нарастают с возрастом. У жителей Арктики эти концентрации выше, чем у лиц, проживающих на северных территориях.

**Цель.** Изучение роли изменения концентраций Nt-pro-BNP в крови в регуляции гемодинамических реакций у практически здоровых взрослых людей, проживающих и работающих в Арктике.

**Материалы и методы.** Обследовано 111 практически здоровых лиц (66 женщин и 45 мужчин в возрасте 46–55 лет), проживающих и работающих на полуострове Шпицберген, а также в Мурманской области. В группу сравнения включены 118 практически здоровых людей (59 женщин и 59 мужчин 46–55 лет), родившихся и проживающих в Архангельской области. Изучены гемограмма периферической венозной крови, содержание лимфоцитов с фенотипами CD3+, CD4+, CD8+, CD10+, CD16+, CD19+, CD23+, CD25+, CD71+ методами непрямой иммунопероксидазной реакции и проточной цитометрии; концентрации Nt-pro-BNP, эндотелина-1, общего NO, эндогенного NO<sub>2</sub>, нитрата NO<sub>3</sub>, кортизола, норадреналина, адреналина — с помощью иммуноферментного анализа. Результаты представлены в виде средней арифметической величины и ошибки средней ( $M \pm m$ ). Для сравнения между группами использовали независимый выборочный t-критерий или непараметрический U-критерий Манна–Уитни в зависимости от распределения.

**Результаты.** У лиц, проживающих в условиях Арктики и территорий, приравненных к районам Крайнего Севера, выше содержание в венозной периферической крови Nt-pro-BNP. Повышенные концентрации данного пептида в крови наиболее выражены у взрослых жителей Арктики и ассоциированы с одновременно более высокими уровнями норадреналина и кортизола на фоне менее выраженных концентраций адреналина и эндотелина-1, а также перераспределения лимфоцитов и моноцитов из циркулирующего пула в маргинальный.

**Заключение.** Влияние Nt-pro-BNP ассоциировано с одновременной активизацией секреции норадреналина и кортизола и составляет риск нарушения механизмов поддержания осмолярности внутренней среды организма в очень узком диапазоне.

**Ключевые слова:** мозговой натрийуретический пептид; Nt-pro-BNP; эндотелин-1; адреналин; норадреналин; кортизол; жители Арктики.

## Как цитировать:

Добродеева Л.К., Самодова А.В., Балашова С.Н., Пашинская К.О. Изменение концентраций мозгового натрийуретического пептида (Nt-pro-BNP) в крови в регуляции гемодинамических реакций у практически здоровых людей, проживающих в Арктике // Экология человека. 2023. Т. 30, № 2. С. 117–127. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco120042>

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco120042>

# Blood concentrations of brain natriuretic peptide (Nt-pro-BNP) and the regulation of hemodynamic reactions in healthy adult Arctic residents

Liliya K. Dobrodeeva, Anna V. Samodova, Svetlana N. Balashova, Ksenia O. Pashinskaya

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

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** In previous studies, we have observed that the levels of Nt-pro-BNP in healthy individuals are lower than among patients with coronary heart disease and hypertension. Additionally, Nt-pro-BNP concentration increases with age. Interestingly, Arctic residents have higher levels of Nt-pro-BNP compared to those living in other northern territories.

**AIM:** To study the role of Nt-pro-BNP in the regulation of hemodynamic reactions in adults residing in the Arctic.

**MATERIALS AND METHODS:** In total, 111 healthy adults (66 women and 45 men) aged 46–55 years living and working on Svalbard, and in the Murmansk region comprised the study group. The comparison group included 118 healthy adults of the same age from the Arkhangelsk region (59 women and 59 men). Peripheral venous blood samples were taken. Hemogram and concentrations of CD3+, CD4+, CD8+, CD10+, CD16+, CD19+, CD23+, CD25+, CD71+ lymphocytes were studied by an indirect immunoperoxidase reaction and a flow cytometry. Blood concentrations of Nt-pro-BNP, endothelin-1, total NO, endogenous NO<sub>2</sub>, nitrate NO<sub>3</sub>, cortisol, norepinephrine, epinephrine were assessed using enzyme immunoassay. Data were presented as means and standard errors of the mean (M±m). Depending on the distribution, unpaired t-tests or Mann–Whitney U-tests were used for all comparisons.

**RESULTS:** Blood concentration of Nt-pro-BNP was higher in the Arctic residents compared with those living in Arkhangelsk. Elevated concentrations of Nt-pro-BNP in the Arctic residents were associated with higher levels of norepinephrine and cortisol and lower concentrations of epinephrine and endothelin-1. Moreover, we observed a re-distribution of lymphocytes and monocytes from the circulating to the marginal pool. These features of the hemodynamic reaction were more pronounced among the Arctic residents and among women in all settings.

**CONCLUSION:** The effect of natriuretic peptide is associated with simultaneous activation of the concurrent activation of norepinephrine and cortisol secretion, which poses a risk of disrupting the body's mechanisms for maintaining a narrow range of osmolarity in the internal environment.

**Keywords:** brain natriuretic peptide; Nt-pro-BNP; endothelin-1; adrenaline; norepinephrine; cortisol; Arctic residents.

## To cite this article:

Dobrodeeva LK, Samodova AV, Balashova SN, Pashinskaya KO. Blood concentrations of brain natriuretic peptide (Nt-pro-BNP) and the regulation of hemodynamic reactions in healthy adult Arctic residents. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2023;30(2):117–127.

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco120042>

Received: 29.12.2022

Accepted: 22.02.2023

Published online: 13.03.2023

## ВВЕДЕНИЕ

В многочисленных исследованиях доказана взаимосвязь содержания в крови мозгового натрийуретического пептида (brain natriuretic peptid — BNP) и проблем сердечно-сосудистой недостаточности [1–6]. Повышение содержания в крови Nt-pro-BNP ассоциируют с увеличением напряжения стенки и конечного диастолического давления левого желудочка; кроме того, повышение концентрации его в крови является критерием появления первых признаков раннего ремоделирования левого желудочка [4–6]. Ранее нами было установлено, что концентрации Nt-pro-BNP в крови у практически здоровых ниже, чем у больных ишемической болезнью сердца и гипертонией, они нарастают с возрастом. У жителей Арктики данные концентрации выше, чем у лиц, проживающих на северных территориях, приравненных к районам Крайнего Севера [7]. Повышенные концентрации Nt-pro-BNP в крови (более 200 фмоль/мл) ассоциированы с увеличением концентраций провоспалительных цитокинов. Представляло интерес изучить (в зависимости от концентраций Nt-pro-BNP в периферической венозной крови) содержание иммунокомпетентных клеток, цитокинов, вазомоторных аминов у практически здоровых людей, проживающих и работающих в Арктике.

**Цель исследования.** Изучение роли изменения концентраций Nt-pro-BNP в крови в регуляции гемодинамических реакций у практически здоровых взрослых людей, проживающих и работающих в Арктике.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения этих вопросов проведено сравнительное изучение концентраций биологически активных компонентов сыворотки крови, участвующих в регуляции сосудистого тонуса, у лиц с повышенными и физиологическими концентрациями в крови Nt-pro-BNP. Обследовали 111 взрослых (46–55 лет) практически здоровых лиц, проживающих и работающих на полуострове Шпицберген, а также в поселках Ревда и Ловозеро Мурманской области, в том числе 66 женщин и 45 мужчин. В группу сравнения включены 118 взрослых практически здоровых людей, родившихся и проживающих в Приморском районе Архангельской области, 59 женщин и 59 мужчин 46–55 лет. Обследование проводили в июне и июле 2017–2021 гг., в утренние часы (8:00–10:00) с согласия волонтеров и в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований (2013). Исследования одобрены и утверждены комиссией по биомедицинской этике при Федеральном исследовательском центре комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаврова Уральского отделения Российской академии наук (протокол № 8 от 30.03.2022).

Содержание в крови BNP определяли по его N-концевому фрагменту (Nt-pro-BNP), который имеет большой период полувыведения и не подвергается действию эндопептидаз [8]. Использовали иммуноферментный метод определения содержания BNP с помощью реактивов производства Biomedica (Австрия) на автоматическом иммуноферментном анализаторе Evolis (Bio-Rad, Германия).

Комплекс иммунологического обследования включал изучение гемограммы в мазках крови, окрашенных по методу Романовского–Гимзе, определение содержания в крови фенотипов лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD10+, CD16+, CD19+, CD23+, CD25+, CD71+) методом непрямой иммунопероксидазной реакции с использованием моноклональных антител («Сорбент», Россия) и методом проточной цитометрии с помощью аппарата Epics XL (Beckman Coulter, США) с использованием реактивов компании Beckman Coulter Immunotech (Франция).

В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа на автоматическом иммуноферментном анализаторе Evolis (Bio-Rad, Германия) с соответствующими реактивами изучали концентрации эндотелина-1, общего NO, эндогенного NO<sub>2</sub>, нитрата (NO<sub>3</sub>) (R&D Systems, США), кортизола, норадреналина, адреналина (Bender MedSystems GmbH, Австрия).

**Статистический анализ** результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США). Проверку законов распределения значений иммунологических показателей выполняли с использованием статистического критерия Пирсона. Проверку нулевой гипотезы о равенстве всех средних в исследуемых группах осуществляли с применением однофакторного дисперсионного анализа. В условиях неподчинения данных закону нормального распределения сравнение двух разных групп по количественным признакам проводили с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. По каждому из перечисленных показателей рассчитаны параметры описательной статистики (M — среднее арифметическое значение,  $\sigma$  — стандартное отклонение, m — стандартная ошибка среднего, Md — медиана, R — размах, W — коэффициент вариации, границы 95% доверительного интервала). Критическим уровнем значимости ( $p$ ) считали 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлены средние данные изучаемых в работе параметров у практически здоровых взрослых женщин и мужчин, проживающих в Арктике и на территории, приравненной к районам Крайнего Севера. Как видно из представленных данных, при повышении концентрации в крови Nt-pro-BNP ниже содержание циркулирующих лейкоцитов, преимущественно за счёт нейтрофильных гранулоцитов моноцитов ( $p < 0,01$ ). Можно с очевидностью

**Таблица 1.** Содержание в периферической крови иммунокомпетентных клеток и цитокинов в зависимости от места жительства у практически здоровых на момент обследования лиц, М±m

**Table 1.** Levels of immunocompetent cells and cytokines in peripheral blood across the settings, in healthy individuals at the time of examination (M±m)

Изучаемые параметры   Parameters	Женщины   Women (n=125)		Мужчины   Men (n=104)	
	Север   North (n=59)	Арктика   Arctic (n=66)	Север   North (n=59)	Арктика   Arctic (n=45)
Nt-pro-BNP, фмоль/мл   Nt-pro-BNP, fmol/ml	72,65±15,23	228,54±29,86***	76,57±18,33	198,42±22,71***
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> кл./л   Leukocytes, 10 <sup>9</sup> cells/l	8,17±0,56	6,25±0,64**	8,11±0,81	6,24±0,72**
Нейтрофилы, 10 <sup>9</sup> кл./л   Neutrophils, 10 <sup>9</sup> cells/l	5,06±0,41	3,43±0,43**	4,57±0,47	3,53±0,46**
Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> кл./л   Lymphocytes, 10 <sup>9</sup> cells/l	2,66±0,19	2,14±0,17*	2,96±0,29	2,28±0,81*
Моноциты, 10 <sup>9</sup> кл./л   Monocytes, 10 <sup>9</sup> cells/l	0,35±0,05	0,63±0,04	0,55±0,15	0,65±0,14
Зрелые CD3+, 10 <sup>9</sup> кл./л   Mature CD3+, 10 <sup>9</sup> cells/l	0,63±0,04	0,51±0,05**	0,71±0,10	0,44±0,06***
CD25+, 10 <sup>9</sup> кл./л   CD25+, 10 <sup>9</sup> cells/l	0,68±0,04	0,49±0,06**	0,62±0,06	0,41±0,05***
CD71+, 10 <sup>9</sup> кл./л   CD71+, 10 <sup>9</sup> cells/l	0,45±0,03	0,32±0,04**	0,54±0,09	0,45±0,06*
HLADR II, 10 <sup>9</sup> кл./л   HLADR II, 10 <sup>9</sup> cells/l	0,75±0,06	0,64±0,05**	0,68±0,08	0,55±0,07**
CD10+, 10 <sup>9</sup> кл./л   CD10+, 10 <sup>9</sup> cells/l	0,58±0,04	0,45±0,03***	0,41±0,06	0,38±0,04***
CD4+, 10 <sup>9</sup> кл./л   CD4+, 10 <sup>9</sup> cells/l	0,56±0,04	0,44±0,03***	0,67±0,08	0,43±0,05***
CD8+, 10 <sup>9</sup> кл./л   CD8+, 10 <sup>9</sup> cells/l	0,51±0,05	0,37±0,04***	0,63±0,07	0,42±0,06***
CD95+, 10 <sup>9</sup> кл./л   CD95+, 10 <sup>9</sup> cells/l	0,42±0,13	0,41±0,14	0,56±0,10	0,39±0,07*
CD19+, 10 <sup>9</sup> кл./л   CD19+, 10 <sup>9</sup> cells/l	0,54±0,05	0,48 ±0,04	0,68±0,08	0,51±0,07
CD23+, 10 <sup>9</sup> кл./л   CD23+, 10 <sup>9</sup> cells/l	0,70±0,04	0,64 ±0,06	0,47±0,11	0,41±0,12
Эндотелин-1, фмоль/мл   Endothelin-1, fmol/ml	0,75±0,08	1,91±0,11***	0,69±0,06	1,95±0,13***
NO, мкмоль/л   NO, μmol/l	21,35±1,19	20,22±1,14*	28,32±1,21	26,24±1,17*
NO <sub>2</sub> , мкмоль/л   NO <sub>2</sub> , μmol/l	17,65±1,33	16,23±1,67	15,63±1,42	13,28 ±1,36
NO <sub>3</sub> , мкмоль/л   NO <sub>3</sub> , μmol/l	10,23±0,64	10,42±0,75	16,22±0,63	13,44±0,72*
Норадреналин, нг/мл   Norepinephrine, ng/ml	223,68±22,34	419,52±65,34**	211,42±24,15	422,36±73,6**
Адреналин, нг/мл   Epinephrine, ng/ml	49,58±0,71	62,35±0,83**	51,34±0,85	56,41±0,95
Кортизол, нг/мл   Cortisol, ng/ml	223,68±22,34	429,52±65,34**	211,42±24,15	431,36±73,62**

\**p* <0,05; \*\**p* <0,01; \*\*\**p* <0,001 — статистическая значимость различий при сравнении с показателями у лиц, проживающих на Севере.

\**p* <0,05; \*\**p* <0,01; \*\*\**p* <0,001 — statistical significance of the differences between the Arctic and the Northern residents.

предполагать, что происходит это в результате перераспределения клеток из циркулирующего пула в маргинальный.

Повышенные концентрации Nt-pro-BNP в крови (более 200 фмоль/мл) выявлены в 32,43% случаев (36 человек) среди жителей Арктики и в 27,11% случаев (32 человека) — у жителей территорий, приравненных к районам Крайнего Севера. В среднем повышенные концентрации пропептида установлены в 32,80% случаев среди женщин (*n*=41) и в 25,96% — среди мужчин (*n*=27). Сравнительные средние данные концентраций в сыворотке крови вазомоторных веществ у жителей Арктики и территорий, приравненных к районам Крайнего Севера, представлены в табл. 2.

При повышенных концентрациях Nt-pro-BNP в крови выявленная активизация перераспределения лейкоцитов из циркулирующего пула в маргинальный сохраняется. В среднем вне зависимости от пола у лиц с повышенными концентрациями Nt-pro-BNP (257,35±43,26 фмоль/мл) выше содержание норадреналина (469,35±43,51 и 239,48±31,16 пг/мл; *p* <0,001) и кортизола (465,45±43,82 и 243,53±34,51 нмоль/л; *p* <0,001). Увеличенные концентрации пропептида отличает отсутствие повышения концентрации эндотелина-1 (1,25±0,06 и 1,73±0,09 фмоль/мл; *p* <0,01) и адреналина (51,88±5,21 и 66,81±6,53 пг/мл; *p* <0,05). Миграция нейтрофильных гранулоцитов из циркулирующего пула в маргинальный при повышенных концентрациях Nt-pro-BNP сохраняется; активность миграции

**Таблица 2.** Концентрации биологически активных вазомоторных компонентов и лейкоцитов в зависимости от концентрации в крови Nt-pro-BNP, М±m

**Table 2.** Concentrations of biologically active vasomotor components and leukocytes depending on the concentration in the blood of Nt-pro-BNP (M±m)

Исследуемые параметры Studied parameters	Женщины   Women (n=125)		Мужчины   Men (n=104)	
	<200 фмоль/мл   fmol/ml (n=84)	>200 фмоль/мл   fmol/ml (n=41)	<200 фмоль/мл   fmol/ml (n=77)	>200 фмоль/мл   fmol/ml (n=27)
Nt-pro-BNP, фмоль/мл   Nt-pro-BNP, fmol/ml	78,79±20,47	333,81±80,09	70,12±15,26	262,97,93±73,52
Эндотелин-1, фмоль/мл   Endothelin-1, fmol/ml	1,72±0,08	1,45±0,06**	1,74±0,15	1,05±0,09**
NO, мкмоль/л   NO, mkmol/l	23,42±1,28	20,56±136*	25,83±1,67	23,74±1,23*
NO <sub>2</sub> , мкмоль/л   NO <sub>2</sub> , mkmol/l	19,61±1,36	15,69±1,58*	16,76±1,34	13,24 ±1,46*
NO <sub>3</sub> , мкмоль/л   NO <sub>3</sub> , mkmol/l	9,82±0,37	12,46±0,59	16,25±0,63**	14,31±0,55**
Норадреналин, пг/мл   Norepinephrine, ng/ml	253,24±35,43	476,47±55,48**	225,72±42,28	457,56±48,62**
Адреналин, пг/мл   Epinephrine, ng/ml	64,28±6,57	51,35±7,45	69,34±5,85	52,41±0,95
Кортизол, нмоль/л   Cortisol, ng/ml	245,42±42,54	468,66±55,83**	241,73±38,22	462,23±56,84**
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> кл./л   Leukocytes, 10 <sup>9</sup> cells/l	8,46±0,62	5,78±0,76**	8,69±0,75	5,84±0,85**
Нейтрофилы, 10 <sup>9</sup> кл./л   Neutrophils, 10 <sup>9</sup> cells/l	5,23±0,61	3,26±0,79**	5,28±0,68	3,25±0,82**
Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> кл./л   Lymphocytes, 10 <sup>9</sup> cells/l	2,83±0,23	2,21±0,42	2,98±0,57	2,26±0,74
Моноциты, 10 <sup>9</sup> кл./л   Monocytes, 10 <sup>9</sup> cells/l	0,35±0,09	0,25±0,06	0,42±0,11	0,26±0,08
Зрелые CD3+, 10 <sup>9</sup> кл./л   Mature CD3+, 10 <sup>9</sup> cells/l	0,75±0,07	0,49±0,12**	0,71±0,13	0,55±0,08**
CD25+, 10 <sup>9</sup> кл./л   CD25+, 10 <sup>9</sup> cells/l	0,77±0,09	0,45±0,11**	0,67±0,12	0,39±0,08***
CD71+, 10 <sup>9</sup> кл./л   CD71+, 10 <sup>9</sup> cells/l	0,49±0,07	0,31±0,05**	0,51±0,08	0,41±0,12*
HLADR II, 10 <sup>9</sup> кл./л   HLADR II, 10 <sup>9</sup> cells/l	0,64±0,09	0,52±0,06**	0,71±0,12	0,56±0,11**
CD10+, 10 <sup>9</sup> кл./л   CD10+, 10 <sup>9</sup> cells/l	0,61±0,05	0,43±0,07***	0,47±0,12	0,32±0,08***
CD4+, 10 <sup>9</sup> кл./л   CD4+, 10 <sup>9</sup> cells/l	0,64±0,07	0,42±0,09***	0,68±0,09	0,41±0,07***
CD8+, 10 <sup>9</sup> кл./л   CD8+, 10 <sup>9</sup> cells/l	0,58±0,08	0,35±0,09***	0,69±0,08	0,39±0,12***

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$  — статистическая значимость различий значений при сравнении с показателями у лиц с концентрацией Nt-pro-BNP < 200 фмоль/мл в крови.

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$  — statistical significance of the differences in the studied parameters between the groups with with a blood concentration of Nt-pro-BNP below and above 200 fmol/ml.

лимфоцитов и моноцитов заметно снижается. Итак, увеличение концентраций Nt-pro-BNP выше физиологических пределов ассоциировано с более высоким уровнем норадреналина и кортизола на фоне менее выраженных реакций эндотелина-1 и адреналина, а также перераспределения лимфоцитов и моноцитов из циркулирующего пула в маргинальный.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Изменение соотношения циркулирующего и пристеночного пулов является основным сигналом для развития гемодинамической реакции. Глюкокортикоиды обеспечивают сохранение оптимального уровня циркулирующих клеток, увеличивая содержание нейтрофилов, эритроцитов и тромбоцитов, путём перемещения их из маргинального пула в пул циркулирующих клеток [9, 10]. Миграция и перфузия клеток обеспечиваются замедлением

скорости кровотока в капиллярной сети, что создаёт возможность адгезии клеток к стенке капилляров с последующим выходом её за пределы сосудистого русла [11, 12]. Нейтрофильные гранулоциты первыми появляются в очаге превентивных реакций [13, 14]. Адгезивная активность лимфоцитов при относительно высоких концентрациях Nt-pro-BNP в крови также заметно выше, что проявляется снижением их циркулирующих концентраций, преимущественно зрелых и дифференцированных фенотипов. Высвобождающиеся в процессе адгезии и агрегации клеток крови серотонин, гистамин, простагландин, кинины и ацетилхолин [15], содержание которых у лиц, проживающих и работающих в Арктике, заметно выше [16–18], обеспечивают миграцию лейкоцитов через сосудистую стенку в ткани.

Наиболее рано в регуляцию микроциркуляции включаются эндотелиальные механизмы с секрецией

вазоконстриктора эндотелина-1 и окислов азота [19]. Цикл оксида азота  $\text{NO}-\text{NO}_2-\text{NO}_3-\text{NO}$  формирует волну перистальтики гладкомышечных клеток, фазу насыщения межклеточной среды; при отсутствии секреции оксида азота эндотелий постоянно секретирует вазоконстрикторы эндотелина. Стимулируют секрецию оксида азота повышение напряжения сдвига и гипоксия [20]. Высвобождение вазодилаторов обеспечивает увеличение просвета сосудов и локально повышает объёмный кровоток с замедлением скорости кровотока в капиллярной сети. При замедлении кровотока происходит снижение парциального давления  $\text{O}_2$  и увеличение  $\text{pCO}_2$ , возникает риск гипоксии, дыхательного и циркуляторного ацидоза со снижением pH цитозоля, что приводит к нарушению функции АТФ-зависимого протонного насоса, отвечающего за поддержание электрохимического градиента. Наиболее частым проявлением недостаточности регуляции состояния микроциркуляторного русла служит дефицит эндотелий-зависимой вазодилатации в результате сдвига баланса синтеза оксида азота и вазоконстрикторов в сторону доминирования вазоконстрикторов, в первую очередь эндотелина-1. Вероятно, в данном случае имеет значение тот факт, что эндотелиоциты обеспечивают циклическое влияние вазодилаторов и постоянную секрецию эндотелина. Эндотелин-1 обладает мощным сосудосуживающим действием [21, 22]. Эндотелий вен вырабатывает значительно больше эндотелинов, чем эндотелий артерий [23]. При повышении гидродинамического давления в обменных капиллярах гидрофильная среда плазмы крови, преодолевая градиент невысокого давления альбумина, диффундирует в интерстициальную ткань и выходит из сосудистого русла. Такие ситуации могут возникать в норме при беременности [24], они развиваются также при гипоксии, ацидозе и дислипотеинемии. Повышение проницаемости сосудистой стенки начинается ещё во время первой стадии кратковременного сужения микрососудов и увеличения венозного оттока с участием серотонина; в фазе замедления текучести крови выпотевание плазмы происходит через стенки посткапиллярных венул. Оно достигается сужением посткапиллярных венул и расширением терминальных артериол; в физиологических условиях через венолярную стенку и венолярный конец капилляра проходит гораздо больше жидкости, чем через артериальный его конец. По всей вероятности, повышение концентраций Nt-pro-BNP обуславливает расширение терминальных артериол, проявляя свойства вазодилатации через стимуляцию активного энергозависимого переноса ионов Na и K.

Эндотелин-1, в отличие от других эндотелинов, может синтезироваться не только эндотелиоцитами, но и в гладкомышечных клетках сосудов, нейронах, астроцитах, гепатоцитах, мезангиоцитах, клетках Сертоли, эндотелиоцитах молочных желёз, матки, а также тканевых базофилах [25]. Эффекты эндотелинов определяются типом клеточного рецептора: рецепторы A и B2 опосредуют

вазоконстрикцию, активируя мембранную фосфолипазу C; рецептор B1 стимулирует синтез и секрецию NO, натрий-уретического пептида и простаглицина [24]. Повышенные концентрации норадреналина, увеличивая частоту сердечных сокращений и минутного сердечного выброса, формируют напряжение сосудистой сети [26]. Секреция катехоламинов индуцируется истощением энергетических ресурсов, нарушением АТФ-зависимого протонного насоса и снижением внутриклеточного Ph.

Более 90% адреналина крови секретируется в хромаффинной ткани мозгового слоя надпочечников. В иннервации мозгового слоя надпочечников участвуют только холинергические нейроны, медиатором которых является ацетилхолин. Он выполняет функцию модуляции синаптической передачи посредством изменения пресинаптического уровня  $\text{Ca}^{2+}$  и регуляцией входа кальция в нервное окончание [27].

Известно, что не менее 90% норадреналина, присутствующего в крови, высвобождается из пресинаптических нервных окончаний симпатическими нервами и только 7% его поставляется в циркуляцию мозговым слоем надпочечников. Норадреналин выделяется в процессе нервного импульса из пресинаптических нервных окончаний, воздействует на норадреналин-чувствительную аденилатциклазу клеточной мембраны адренорецепторной системы, что приводит к усилению образования внутриклеточного 3–5-циклического аденозинмонофосфата и к проведению сигнала, вызванного эффектором. Физиологическими стимулами секреции норадреналина являются не только ацетилхолин, но и серотонин, гистамин, брадикинин, а также ангиотензин. Преимущественное увеличение концентраций норадреналина в крови на фоне повышенного содержания Nt-pro-BNP свидетельствует о том, что данная реакция обеспечивается симпатическим влиянием.

Глюкокортикоиды обеспечивают переход срочных приспособительных реакций, осуществляемых катехоламинами, и пролонгируют их. Под влиянием глюкокортикоидов на клетке увеличивается количество рецепторов и их чувствительность к физиологически активным веществам, в том числе катехоламинам. Клубочковая зона надпочечников секретирует альдостерон, что регулируется ренин-ангиотензиновой системой, адренокортикотропным гормоном, дофамином и зависит от содержания калия. Пучковая зона секретирует главным образом глюкокортикоиды. Сетчатая зона секретирует глюкокортикоиды и андрогены, находится под контролем адренокортикотропного гормона. Как правило, активизация секреции в некоторой степени касается всех трёх зон надпочечников. Кортизол может связываться с рецепторами минералокортикоидов, а значительные его концентрации способны давать минералокортикоидные эффекты. За счёт минералокортикоидной активности кортизола в эпителиальных клетках дистальных канальцев почек синтезируется пермеаза, задерживающая натрий и воду в организме; в ответ на это вторично усиливается выведение

калия. У северян регистрируются довольно высокие концентрации альдостерона (у мужчин — до 80,7 нг%, у женщин — до 54,5 нг% [28]). Главным регулятором секреции альдостерона является ренин-ангиотензиновая система с продукцией ангиотензина I и II, зависящего от объёма циркулирующей крови и содержания натрия. Известно, что альдостерон обеспечивает сохранение в межклеточной среде натрия, который содержит 7 молекул воды в своей гидратной оболочке, а BNP инициирует секрецию натрия против градиента плотности. Однако усиление реабсорбции натрия и воды в почечных канальцах может приводить к гиперволемии и гипертонии, а усиление экскреции ионов калия и водорода обуславливает риск гипокалиемии и метаболического алкалоза. Увеличение давления в левом предсердии при гиперволемии и артериального давления повышает порог возбудимости осморорецепторов и уменьшают чувствительность осморегуляции ренин-ангиотензиновой системы, которая в свою очередь стимулирует секрецию антидиуретического гормона. Интеграция механизмов регуляции этих систем обеспечивает поддержание осмолярности плазмы в очень узком диапазоне (285,0±5,0 мосм/кг).

Относительно высокие концентрации глюкокортикоидов в крови, довольно значительная доля лиц, имеющих повышенное содержание кортизола, а также зависимость его содержания от резкой смены фотопериодичности и сезонности на Севере подтверждена неоднократно и является доказанным фактом [29]. Содержание кортизола в крови у родившихся на Севере имеет чёткую ориентацию к верхним границам: в 72% случаев концентрации кортизола выше 400 нмоль/л, высок и уровень кортизол-резистентных лимфоцитов (71,3±2,8 против 59,0±78,0%), выполняющих регуляторные и эффекторные функции. Нами установлена зависимость содержания кортизол-резистентных лимфоцитов от концентрации в крови кортизола [30]. Вероятно, одним из условий выживания организма в условиях напряжения регуляторных систем является возможность развивать оптимальный адаптивный ответ и при относительно высоких концентрациях глюкокортикоидов в крови. Последние не только мобилизуют пластические функции, создавая фонд свободных аминокислот в пользу образования жиров и углеводов, но и предупреждают развитие избыточных тканевых реакций.

Итак, усиление симпатического влияния с повышением содержания в крови норадреналина, увеличение артериального давления, ударного и минутного объёмов сердца, которые возникают при этом, могут повлечь за собой повышение гидродинамического давления в различных отделах системы кровообращения. Повышение гидродинамического давления над мембраной увеличивает фильтрацию и изменяет объём пула межклеточной среды. Для предотвращения потери межклеточного пула активируется влияние BNP, инициирующего секрецию натрия

против градиента концентрации. Влияние натрийуретического пептида ассоциировано с одновременной активизацией секреции норадреналина и кортизола. Несбалансированная и длительная активность секреции кортизола и норадреналина составляет риск нарушения механизмов, которые обеспечивают поддержание осмолярности внутренней среды организма в очень узком диапазоне.

Основной особенностью реакций сердечно-сосудистой системы человека, проживающего в условиях влияния полярных климатических и геофизических факторов, является гиперфункция [31]. Реализация терморегуляции осуществляется увеличением функций внешнего дыхания и сердечно-сосудистой системы. Гиперфункция внешнего дыхания обуславливает повышенную нагрузку на малый круг кровообращения спастической реакцией лёгочных сосудов для уменьшения теплоотдачи и увеличения интенсивности кровотока, для усиления водо- и газообмена. Констрикторная реакция поверхностных сосудов для предотвращения потерь тепла путём конвекции и радиации может создать риск увеличения периферического сопротивления и гипертензии в большом круге кровообращения. Таким образом, создаются условия для повышенной нагрузки правого отдела сердца и левого желудочка. У северян увеличена плотность капиллярной сети для защиты от тканевой гипоксии и улучшения снабжения тканей [32].

У практически здоровых лиц, проживающих в неблагоприятных для человека климатических северных условиях, ниже продолжительность жизни эритроцитов, среднего содержания в них гемоглобина с повышением концентрации фетального гемоглобина [33–35]. Происходит увеличение микровязкости липидов мембраны эритроцита с повышением содержания холестерина и мононенасыщенных жирных кислот, что замедляет выход O<sub>2</sub> из эритроцита, ухудшает реологические свойства крови и снижает скорость деоксигенации внутриклеточного гемоглобина [36]. Развитие северной тканевой гипоксии характеризуется изменениями на всех этапах доставки O<sub>2</sub>, начиная с внешнего дыхания до потребления его тканями. У северян снижены резервные возможности регуляции проницаемости капилляров для белка и жидкости, а с возрастом поступление белка и жидкости из крови в ткани существенно преобладает над активностью выведения [37]. Изменения сосудистой проницаемости и эритроцитов могут обуславливать нарушение микроциркуляции с повышением активности агрегации всех клеток крови, а также создавать риск трофической недостаточности капилляров и обуславливать низкую эффективность оксигенации тканей [38]. Такие изменения в микроциркуляторном русле приводят к перераспределению потоков крови в микрососудах с доминированием шунтовой составляющей и к значительному снижению нутритивной перфузии, в то время как энергозатраты для жизнеобеспечения на Севере значительно увеличены [39].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У лиц, проживающих в условиях Арктики и территорий, приравненных к районам Крайнего Севера, выше содержание в венозной периферической крови предшественника натрийуретического пептида. Повышенные концентрации Nt-pro-BNP в крови у жителей Арктики ассоциированы с одновременно более высокими концентрациями норадреналина и кортизола на фоне менее выраженных концентраций адреналина и эндотелина-1, а также перераспределения лимфоцитов и моноцитов из циркулирующего пула в маргинальный. Установленные особенности регуляции гемодинамической реакции более резко выражены у взрослых жителей Арктики и женщин.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

**Вклад авторов:** Л.К. Добродеева — существенный вклад в концепцию, дизайн исследования и переработку важного интеллектуального содержания, подготовка первого варианта статьи; А.В. Самодова — существенный вклад в концепцию, анализ и интерпретацию данных, окончательное утверждение присланной в редакцию рукописи; С.Н. Балашова — получение, анализ и интерпретация данных; К.О. Пашинская — получение и анализ данных, статистическая обработка результатов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным

критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Authors' contributions:** L.K. Dobrodeeva made a significant contribution to the concept and design of the study and processing of essential and its intellectual content as well as, prepared the initial first draft of the article; A.V. Samodova made a significant contribution to the concept, analysis, and interpretation of data, and approved the final version, gave the final approval of the manuscript submitted to the editorial team; S.N. Balashova obtained, analyzed, and interpreted the data; K.O. Pashinskaya obtained and analyzed the data, and performed statistical analysis of results. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception and design of the work, data acquisition, analysis and interpretation of the data, for the work, drafting and revising the work manuscript. All authors approved the final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work of the paper.

**Финансирование.** Работа поддержана грантом РФФИ № 22-25-20135 «Выявление иммунологических критериев риска сосудистых катастроф у лиц, работающих в Арктике».

**Funding.** The study was supported by Russian Science Foundation (grant No. 22-25-20135, "Identification of immunological criteria for the risk of vascular catastrophes in persons working in the Arctic").

**Конфликт интересов.** Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., и др. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) // Журнал Сердечная недостаточность. 2009. Т. 10, № 2. С. 64–106.
2. Bazzino O., Furreni J.J., Botto F., et al. Relative value of N-terminal probrain natriuretic peptide, TIMI risk score, ACC/AHA prognostic classification and other risk markers in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes // Eur Heart J. 2004. Vol. 25, N 10. P. 859–866. doi: 10.1016/j.ehj.2004.03.004
3. Galvani M., Ferrini D., Ottani F. Natriuretic peptides for risk stratification of patients with acute coronary syndromes // Eur J Heart Fail. 2004. Vol. 6, N 3. P. 327–333. doi: 10.1016/j.ejheart.2004.01.006
4. Smith S.J., Bos G., Essevidt M.R., et al. Acute-phase proteins from the liver and enzymes from myocardial infarction, a quantitative relationship // Clin Chim Acta. 1977. Vol. 81, N 1. P. 75–85. doi: 10.1016/0009-8981(77)90415-6
5. Шрейдер Е.В., Шахнович Р.М., Казначеева Е.И., и др. Прогностическое значение маркеров воспаления и NT-proBNP при различных вариантах лечения больных с острым коронарным синдромом // Кардиологический вестник. 2008. Т. 3, № 2. С. 44–53.
6. Макоева М.Х., Федорова М.М., Автандилов А.Г., и др. Динамика и прогностическое значение мозгового натрийуретического пептида и С-реактивного белка при остром инфаркте миокарда в зависимости от тактики лечения // Клиническая лабораторная диагностика. 2014. Т. 59, № 2. С. 23–26.
7. Добродеева Л.К., Самодова А.В., Карякина О.Е. Взаимосвязь уровней содержания мозгового натрийуретического пептида в крови и активности иммунных реакций у людей // Физиология человека. 2016. Т. 42, № 6. С. 106–115. doi: 10.7868/S0131164616050052
8. Koch A., Zink S., Signer H. B-type natriuretic peptide in pediatric patients with congenital heart disease // Eur Heart J. 2006. Vol. 27, N 7. P. 861–866. doi: 10.1093/eurheartj/ehi773
9. Wright D.G., Fauci A.S., Dale D.C., Wolff S.M. Correction of human cyclic neutropenia with prednisolone // N Engl J Med. 1978. Vol. 298, N 6. P. 295–300. doi: 10.1056/NEJM197802092980602
10. Bagby G.C., Gabourel J.D., Linman J.W. Glucocorticoid therapy in the preleukemic syndrome (hemopoietic dysplasia): identification of responsive patients using in-vitro techniques // Ann Intern Med. 1980. Vol. 92, N 1. P. 55–58. doi: 10.7326/0003-4819-92-1-55
11. Ambrus C.M., Ambrus J.L. Regulation of the leukocyte level // Ann N Y Acad Sci. 1959. Vol. 77. P. 445–486. doi: 10.1111/j.1749-6632.1959.tb36920.x
12. Meuret G., Fliedner T.M. Neutrophil and monocyte kinetics in a case of cyclic neutropenia // Blood. 1974. Vol. 43, N 4. P. 565–571.
13. Carlo D.E., Forni G., Musiant P. Neutrophils is the antitumoral immune response // Chem Immunol Allergy. 2003. Vol. 83. P. 182–203. doi: 10.1159/000071561
14. Pretswhich R.J., Errington F., Hatfield P., et al. The immune system is it relevant to cancer development, progression and treatment // Clin Oncol (R Coll Radiol). 2008. Vol. 20, N 2. P. 101–112. doi: 10.1016/j.clon.2007.10.011

15. Соколова И.А. Агрегация эритроцитов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2010. Т. 9, № 4. С. 4–26.
16. Ставинская О.А., Репина В.П., Полетаева А.В., Добродеева Л.К. Влияние гистамина на регуляцию иммунологической реактивности у человека // Вестник Поморского университета. Серия: Естественные и точные науки. 2008. № 2. С. 35–40.
17. Репина В.П. Влияние различных концентраций катехоламинов на функционирование иммунокомпетентных клеток // Экология человека. 2008. № 2. С. 30–33.
18. Самодова А.В., Добродеева Л.К., Штаборов В.А., Пашинская К.О. Влияние реакций мозгового натрийуретического пептида, ирисина, эндотелина-1 на состояние иммунной системы у лиц, работающих на архипелаге Шпицберген, в зависимости от срока проживания // Вестник Кольского научного центра РАН. 2018. Т. 10, № 3. С. 87–92.
19. Kvandal P., Sheppard L., Landsverk S.A., et al. Impaired cerebrovascular reactivity after acute traumatic brain injury can be detected by wavelet phase coherence analysis of the intracranial and arterial blood pressure signals // J Clin Monit Comput. 2013. Vol. 27, N 4. P. 375–383. doi: 10.1007/s10877-013-9484-z
20. Чуян Е.Н., Трибрат Н.С., Раваева М.Ю., Ананченко М.Н. Тканевая микродинамика: влияние низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона. Симферополь : типография «Ариал», 2017. 422 с.
21. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Дремина Н.Н., Каня О.В. Экспрессия эндотелина при экспериментальном инфаркте миокарда в условиях измененной концентрации фибробластического и вазоэндотелиального факторов роста // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2013. № 1. С. 125–129.
22. Dehus O., Bunk S., Aulock S., Hermann C. IL-10 release requires stronger toll-like receptors 4-triggering than TNF // Immunology. 2008. Vol. 213, N 8. P. 621–627. doi: 10.1016/j.imbio.2008.03.001
23. Lüscher T.F. Endothelium-derived relaxing and contracting factors: potential role in coronary artery disease // Eur Heart J. 1989. Vol. 10, N 9. P. 847–857. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a059580
24. Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В. Микроциркуляция. Москва : Медицина, 1975. 456 с.
25. Шерстобоев Е.Ю., Бабенко А.П. Модуляция выработки цитокинов адrenomиметиками на фоне стресса и антигенного воздействия // Цитокины и воспаление. 2007. Т. 6, № 3. С. 40–43.
26. Shondorf R., Wieling W. Vasoconstrictor reserve in neurally mediated syncope // Clin Auton Res. 2000. Vol. 10, N 2. P. 53–55. doi: 10.1007/BF02279891
27. Самигуллин Д.В., Хазиев Э.Ф., Жилияков Н.В., и др. Холинергическая регуляция входа кальция в периферических синапсах холоднокровных и теплокровных животных. В кн.: Научные труды. V съезд физиологов СНГ, V съезд биохимиков России / под ред. А.И. Григорьева, Ю.В. Наточина, Р.И. Сепиашвили, и др.; 4–8 октября 2016; Сочи–Дагомыс. 2016. Т. 1. С. 65–70.
28. Ткачев А.В., Ардашев А.А., Беруль И.В. Эндокринные сдвиги у человека в условиях Крайнего Север-Востока СССР. В кн.: Основные аспекты географической патологии на Крайнем Севере. Всесоюзная научная конференция «Основные аспекты географической патологии на крайнем Севере». Норильск, 04–06 октября 1976; Новосибирск : Сибирское отделение РАМН, 1976. С. 103–104.
29. Типисова Е.В. Реактивность и компенсаторные реакции эндокринной системы у мужского населения Европейского Севера : автореферат дис. ... докт. мед. наук. Екатеринбург, 2009. Режим доступа: [https://freereferats.ru/product\\_info.php?products\\_id=16654](https://freereferats.ru/product_info.php?products_id=16654)
30. Dobrodeeva L.K., Tkachev A.V., Senkova L.V. Immunological reactivity in general cooling conditions with high cortisol concentration in blood In: The Second AMAP International Symposium on Environmental Pollution of the Arctic; Rovaniemi–Finland. AMAP Report. 2002. Vol. 2. P. 20.
31. Коробицын А.А., Иванова А.А. Экология ишемической болезни сердца у трудоспособного населения на Европейском Севере // Экология человека. 1997. № 2. С. 10–14.
32. Устюжанинова Н.В., Шишкин Г.С., Милованов А.П. Морфологические основы изменений газообмена в респираторных отделах легких у жителей Севера // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 1997. Т. 17, № 2. С. 106–112.
33. Марачев А.Г., Сороковой В.И., Корнев А.В., и др. Биоэнергетика эритроцитов у жителей Севера // Физиология человека. 1982. Т. 8, № 3. С. 185–194.
34. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Марачев А.Г., и др. Патология человека на Севере. Москва : Медицина, 1985. 416 с.
35. Агаджанян Н.А., Седов К.Р., Черная Р.А. Периферическая кровь у коренных жителей Восточной Сибири // Физиология человека. 1991. Т. 17, № 2. С. 112–117.
36. Панин Л.Е. Человек в экстремальных условиях Арктики // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2010. Т. 30, № 3. С. 92–98.
37. Ким Л.Б. Транспорт кислорода при адаптации человека к условиям Арктики и кардиореспираторной патологии. Новосибирск : Наука, 2015. 216 с.
38. Stoltz J.F., Donner M. New trends in clinical hemorheology: an introduction to the concept of the hemorheological profile // Schweiz Med Wochenschr Suppl. 1991. Vol. 43. P. 41–49.
39. Людина А.Ю., Бушманова Е.А., Есева Т.В., Бойко Е.Р. Соответствие энергопотребления энерготратам у лыжников-гонщиков в общеподготовительный период // Вопросы питания. 2022. Т. 91, № 1. С. 109–116. doi: 10.33029/0042-8833-2022-91-1-109-116

## REFERENCES

1. Mareev VJu, Ageev FT, Arutjunov GP, i dr. Nacional'nye rekomendacii VNOK i OSSN po diagnostike i lecheniju HSN (tretij peresmotr). *Russian Heart Failure Journal*. 2009;2(52):64–103. (In Russ).
2. Bazzino O, Furreni JJ, Botto F, et al. Relative value of N-terminal probrain natriuretic peptide, TIMI risk score, ACC/AHA prognostic classification and other risk markers in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2004;25(10):859–866. doi: 10.1016/j.ehj.2004.03.004
3. Galvani M, Ferrini D, Ottani F. Natriuretic peptides for risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Eur J Heart Fail*. 2004;6(3):327–333. doi: 10.1016/j.ejheart.2004.01.006

4. Smith SJ, Bos G, Essevidt MR, et al. Acute-phase proteins from the liver and enzymes from myocardial infarction, a quantitative relationship. *Clin Chim Acta*. 1977;81(1):75–85. doi: 10.1016/0009-8981(77)90415-6
5. Shrejder EV, Shahnovich RM, Kaznacheeva EI, i dr. Prognosticheskoe znachenie markerov vospaleniya i NT-proBNP pri razlichnyh variantah lecheniya bol'nyh s ostrym koronarnym sindromom. *Russian Cardiology Bulletin*. 2008;3(2):44–53. (In Russ).
6. Makhoyeva MKh, Fedorova MM, Avtandilov AG, et al. The dynamics and prognostic value of cerebral natriuretic peptide and C-reactive protein under acute cardiac infarction depending on tactic of treatment. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2014;2:23–26. (In Russ).
7. Dobrodeeva LK, Samodova AV, Karyakina OE. Relationship between levels of brain natriuretic peptide in blood and immune response in subjects. *Human Physiology*. 2016;42(6):678–686. (In Russ). doi: 10.7868/S0131164616050052
8. Koch A, Zink S, Signer H. B-type natriuretic peptide in pediatric patients with congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2006;27(7):861–866. doi: 10.1093/eurheartj/ehi773
9. Wright DG, Fauci AS, Dale DC, Wolff SM. Correction of human cyclic neutropenia with prednisolone. *N Engl J Med*. 1978;298(6):295–300. doi: 10.1056/NEJM197802092980602
10. Bagby GC, Gabourel JD, Linman JW. Glucocorticoid therapy in the preleukemic syndrome (hemopoietic dysplasia): identification of responsive patients using in-vitro techniques. *Ann Intern Med*. 1980;92(1):55–58. doi: 10.7326/0003-4819-92-1-55
11. Ambrus CM, Ambrus JL. Regulation of the leukocyte level. *Ann N Y Acad Sci*. 1959;77:445–486. doi: 10.1111/j.1749-6632.1959.tb36920.x
12. Meuret G, Fliedner TM. Neutrophil and monocyte kinetics in a case of cyclic neutropenia. *Blood*. 1974;43(4):565–571.
13. Carlo DE, Forni G, Musiani P. Neutrophils is the antitumoral immune response. *Chem Immunol Allergy*. 2003;83:182–203. doi: 10.1159/000071561
14. Pretswich RJ, Errington F, Hatfield P, et al. The immune system is it relevant to cancer development, progression and treatment. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2008;20(2):101–112. doi: 10.1016/j.clon.2007.10.011
15. Sokolova IA. Agregacija jeritrocitov. *Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija*. 2010;9(4):4–26. (In Russ).
16. Stavinskaya O, Repina V, Poletaeva A, Dobrodeeva L. Histamine influence on the human immune reactivity regulation. *Vestnik Pomorskogo universiteta. Serija: Estestvennye i tochnye nauki*. 2008;2:35–40. (In Russ).
17. Repina VP. Influence different concentration of catecholamines on the functions of immunocompetent cells. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2008;2:30–33. (In Russ).
18. Samodova AV, Dobrodeeva LK, Shtaborov VA, Pashinskaya KO. Influence of brain natriuretic peptide, irisin and endothelin-1 reactions on the immune system in persons working in the Svalbard archipelago depending on duration of stay. *Vestnik Kol'skogo nauchnogo centra RAN*. 2018;10(3): 87–92. (In Russ).
19. Kvandal P, Sheppard L, Landsverk SA, et al. Impaired cerebrovascular reactivity after acute traumatic brain injuru can detected by wavelet phase coherence analysis of the intracranial and arterial blood pressure signals. *J Clin Monit Comput*. 2013;27(4):375–383. doi: 10.1007/s10877-013-9484-z
20. Chujan EN, Tribat NS, Ravaeva MJu, Ananchenko MN. *Tkanevaja mikrodinamika: vlijanie nizkointensivnogo jelektromagnitnogo izluchenija millimetrovogo diapazona*. Simferopol': Tipografija «Arial»; 2017. 422 p. (In Russ).
21. Shurygin MG, Shurygina IA, Dremina NN, Kanya OV. Expression of endothelin in experimental myocardial infarction in a changed concentration of FGF and VEGF. *Acta Biomedica Scientifica*. 2013;1:125–129. (In Russ).
22. Dehus O, Bunk S, Aulock S, Hermann C. IL-10 release requires stronger toll-like receptors 4-triggering than TNF. *Immunology*. 2008;213(8):621–627. doi: 10.1016/j.imbio.2008.03.001
23. Lüscher TF. Endothelium-derived relaxing and contracting factors: potential role in coronary artery disease. *Eur Heart J*. 1989;10:847–857. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a059580
24. Chernuh AM, Aleksandrov PN, Alekseev OV. *Mikrocirkuljacija*. Moscow: Medicina; 1975. 456 p. (In Russ).
25. Sherstoboyev EYu, Babenko AP. Modulation of cytokine production by adrenergic agonists under stress and antigenic stimulation. *Cytokines and Inflammation*. 2007;6(3):40–43. (In Russ).
26. Shondorf R, Wieling W. Vasoconstrictor reserve in neurally mediated syncope. *Clin Auton Res*. 2000;10(2):53–55. doi: 10.1007/BF02279891
27. Samigullin DV, Haziev JeF, Zhiljakov NV, i dr. Holinergicheskaja reguljacija vroda kal'cija v perifericheskikh sinapsah holodnokrovnyh i teplokrovnyh zhivotnyh. In: *Nauchnye trudy. V s#ezd fiziologov SNG, V s#ezd biohimikov Rossii / Grigor'eva AI, Natochina JuV, Sepiashvili RI, et al., editors; 2016 Oct 4–8; Sochi–Dagomys; 2016;1:65–70. (In Russ).*
28. Tkachev AV, Ardashev AA, Berul' IV. Jendokrinnye sdvigi u cheloveka v uslovijah Krajnego Sever-Vostoka SSSR. In: *Osnovnye aspekty geograficheskoy patologii na Krajnem Severe. Vsesojuznaja nauchnaja konferencija «Osnovnye aspekty geograficheskoy patologii na krajnem Severe»*. 1976 Oct 04–06; Noril'sk. Novosibirsk: Sibirskoe otdelenie RAMN; 1976. P. 103–104. (In Russ).
29. Tipisova EV. *Reaktivnost' i kompensatornye reakcii jendokrinnoj sistemy u muzhskogo naselenija Evropejskogo Severa* [dissertation]. Yekaterinburg; 2009. (In Russ). Available from: [https://freereferats.ru/product\\_info.php?products\\_id=16654](https://freereferats.ru/product_info.php?products_id=16654)
30. Dobrodeeva LK, Tkachev AV, Senkova LV. Immunological reactivity in general cooling conditions with high cortisol concentration in blood (Conference proceedigs). In: *The Second AMAP International Symposium on Enviromental Pollution of the Arctic; Rovaniemi–Finland. AMAP Report*. 2002;2:20.
31. Korobitsin AA, Ivanova AA. Ecology of coronary heart disease in the able-bodied population in the European North. *Human Ecology*. 1997;2:10–14. (In Russ).
32. Ustyuzhaninova NV, Shishkin GS, Milovanov AP. The background of gas-exchange alteration of respiratory compartment of lungs in inhabitants of the North. *Bjulleten" Sibirskogo otdelenija Rossijskoj akademii medicinskih nauk*. 1997;17(2):106–112. (In Russ).

33. Marachev AG, Sorokovoj VI, Kornev AV, i dr. Bioenergetika jeri-trocity u zhitel' Severa. *Fiziologiya cheloveka*. 1982;8(3):185–194. (In Russ).
34. Avsyn AP, Zhavoronkov AA, Marachev AG, i dr. *Patologija cheloveka na Severe*. Moscow: Medicine; 1985. 416 p. (In Russ).
35. Agadzhanjan NA, Sedov KR, Chernaja RA. Perifericheskaja krov' u korennyh zhitel' Vostochnoj Sibiri. *Fiziologiya cheloveka*. 1991;17(2):112–117. (In Russ).
36. Panin LE. Man in extreme conditions in the Arctic. *Bjulleten'' Sibirskogo otdelenija Rossijskoj akademii medicinskih nauk*. 2010;30(3):92–98. (In Russ).
37. Kim LB. *Transport kisloroda pri adaptacii cheloveka k uslovijam Arktiki i kardiorespiratornoj patologii*. Novosibirsk: Nauka; 2015. 216 p. (In Russ).
38. Stoltz JF, Donner M. New trends in clinical hemorheology: an introduction to the concept of the hemorheological profile. *Schweiz Med Wochenschr Suppl*. 1991;43:41–49.
39. Lyudinina AYU, Bushmanova EA, Eseva TV, Bojko ER. Accordance of energy intake to energy expenditure in skiers across the preparation phase. *Problems of Nutrition*. 2022;91(1):109–116. (In Russ).  
doi: 10.33029/0042-8833-2022-91-1-109-116

## ОБ АВТОРАХ

\* **Самодова Анна Васильевна**, к.б.н.,  
ведущий научный сотрудник;  
адрес: Россия, 163000, Архангельск, пр. Ломоносова, д. 249;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9835-8083>;  
eLibrary SPIN: 6469-0408;  
e-mail: annapoletaeva2008@yandex.ru

**Добродеева Лилия Константиновна**, д.м.н., профессор,  
главный научный сотрудник;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3211-7716>;  
eLibrary SPIN: 4518-6925;  
e-mail: dobrodeevalk@mail.ru

**Балашова Светлана Николаевна**, к.б.н.,  
старший научный сотрудник;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4828-6485>;  
eLibrary SPIN: 3475-3251;  
e-mail: ifpa-svetlana@mail.ru

**Пашинская Ксения Олеговна**, младший научный сотрудник;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6774-4598>;  
eLibrary SPIN: 2201-0289;  
e-mail: nefksu@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

\* **Anna V. Samodova**, Cand. Sci. (Biol.),  
leader research associate;  
address: 249 Lomonosova avenue, 163000 Arkhangelsk, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9835-8083>;  
eLibrary SPIN: 6469-0408;  
e-mail: annapoletaeva2008@yandex.ru

**Liliya K. Dobrodeeva**, Dr. Sci. (Med.), professor,  
chief research associate;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3211-7716>;  
eLibrary SPIN: 4518-6925;  
e-mail: dobrodeevalk@mail.ru

**Svetlana N. Balashova**, Cand. Sci. (Biol.),  
senior research associate;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4828-6485>;  
eLibrary SPIN: 3475-3251;  
e-mail: ifpa-svetlana@mail.ru

**Ksenia O. Pashinskaya**, junior research associate;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6774-4598>;  
eLibrary SPIN: 2201-0289;  
e-mail: nefksu@mail.ru