

УДК 612.017.1(470.1)

## СООТНОШЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ПУЛА СВОБОДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ МОЛЕКУЛ АДГЕЗИИ И УРОВНЯ АКТИВНОСТИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ЖИТЕЛЕЙ МУРМАНСКОЙ ОБЛАСТИ

© 2019 г. А. В. Самодова<sup>1</sup>, \*, Л. К. Добродеева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН Институт физиологии природных адаптаций Федерального исследовательского центра комплексного изучения Арктики им. акад. Н.П. Лаврова РАН, Архангельск, Россия

\*E-mail: annapoletaeva2008@yandex.ru

Поступила в редакцию 03.10.2017 г.

После доработки 27.12.2017 г.

Принята к публикации 21.03.2018 г.

Известно, что молекулы межклеточной адгезии являются поверхностными клеточными гликопротеинами, обеспечивающими процессы взаимодействия клеток различных типов между собой, а также с компонентами межклеточного матрикса. Они имеют первостепенное значение в формировании структуры тканей, а также участвуют в ряде физиологических процессов, таких как морфогенез, эмбриогенез, органогенез, заживление ран и воспаление. Свободные межклеточные молекулы адгезии формируются в основном, также как и другие свободные рецепторы и их лиганды, путем шеддинга в результате протеолитического расщепления трансмембранного участка в физиологических условиях или деструкции клеток. Литературных сведений, касающихся влияния свободных межклеточных молекул адгезии на функциональную активность *T*- и *B*-лимфоцитов, содержание иммуноглобулинов и цитокинов, циркулирующих иммунных комплексов фактически нет. В связи с этим целью работы является выявление особенностей взаимосвязи содержания свободных и мембранных молекул межклеточной адгезии с уровнем активности иммунокомпетентных клеток у жителей арктического поселка Ревда Мурманской области, являющихся одной из особых популяций жителей, проживающих в арктическом районе РФ. Авторы установили, что содержание свободных межклеточных молекул адгезии *sCD54*, *sCD62L* и *sCD324* колеблется в широких пределах и является результатом повышения концентрации клеток с соответствующими мембранными формами. Увеличение *sCD54*, *sCD62* сочетается с активизацией миграционных процессов с увеличением концентрации циркулирующих нейтрофилов и общего содержания лимфоцитов. Формирование пула мембранных и свободных молекул адгезии происходит на фоне увеличения содержания активированных *T*-клеток фенотипа *HLA-DR11* и *CD8+*. Повышение концентрации в сыворотке крови молекулы адгезии *sCD54* и *L*-селектина (*sCD62L*) сочетается со снижением уровня активности иммунокомпетентных клеток и увеличением в 2 раза содержания в сыворотке крови естественного иммунодепрессанта *IL-10*. Низкая активность *sCD54* и *sCD62L* ассоциирована с повышением содержания *IgE* и усилением иммунных реакций активизацией базофилов и эозинофилов.

**Ключевые слова:** свободные и мембранные межклеточные молекулы адгезии, *sCD54*, *sCD62L*, *sCD324*, нейтрофилы, лимфоциты, активированные *T*-лимфоциты, цитотоксические *T*-лимфоциты, *IL-10*, *IgE*.

**DOI:** 10.1134/S0131164618060115

Молекулы межклеточной адгезии являются поверхностными клеточными гликопротеинами, обеспечивающими процессы взаимодействия клеток различных типов между собой, а также с компонентами межклеточного матрикса. К молекулам межклеточной адгезии относят суперсемейство селектинов, иммуноглобулинов, интегринов, кадгерinov и хонинговых рецепторов. Они имеют первостепенное значение в формировании структуры тканей, а также участвуют в ряде физиологических процессов, таких как морфогенез, эмбриогенез, органогенез, заживление ран и

воспаление [1, 2]. Так, известно, что *E*-кадгерин (*sCD324*) действует как трансмембранный рецептор, способствующий кальций-зависимым взаимодействиям клеток и передаче сигналов [3]. *L*-селектин (*sCD62L*) после фиксации клетки крови к гепарин-сульфату мембраны эндотелиальных клеток обеспечивает первую фазу (роллинг) выхода клеток в ткани. Затем происходит активация хемокиновых рецепторов, приводящая к конформационным изменениям интегринов с последующим их связыванием с лигандами на поверхности эндотелия. Во время роллинга

лейкоциты закрепляются на сосудистой стенке и в дальнейшем перемещаются по выстилке эндотелия до получения внеклеточных сигналов, приводящих к трансэндотелиальной миграции в ткани [4, 5]. В физиологических условиях роллинг на селектинах служит предпосылкой для возникновения более плотной адгезии посредством связывания через интегрины. Селектины расположены на вершинах складок плазматической мембраны лейкоцитов; в ответ на стимуляцию цитокинами и медиаторами воспаления селектины быстро слущиваются с поверхности активированных клеток путем  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимого протеолитического расщепления белков, параллельно увеличивается эффективность адгезии через  $\beta_2$ -интегрины [6–9].

Свободные межклеточные молекулы адгезии формируются в основном, также как и другие свободные рецепторы и их лиганды, путем шеддинга в результате протеолитического расщепления трансмембранного участка в физиологических условиях или деструкции клеток [10–12].

Внеклеточный пул сигнальных молекул, рецепторов и лигандов может сохранять функциональную способность реагировать с соответствующим субстратом, не обеспечивая проведения сигнала в клетку, но, связывая и инактивируя биологически активные вещества. Свободные формы рецепторов, в том числе и молекул адгезии, способны взаимодействовать с мембранными лигандами, блокировать клеточные контакты, подавлять миграцию и рециркуляцию клеток, ограничивая тем самым уровни межклеточного взаимодействия в иммунном ответе [13, 14]. Свободные молекулы циркулируют в основном в виде комплексов, что не только нейтрализует их, но предохраняет от деградации протеазами [12, 15–17]. Образующиеся циркулирующие комплексы молекул адгезии и лиганда способны к диссоциации, обеспечивая контактное взаимодействие биологически активных компонентов с сохранением специфических свойств и функциональной их активности, нейтрализуя временно или даже депонируя комплекс [13, 14].

Можно рассматривать процесс шеддинга, как необходимость обновления рецепторов, как признак снижения функциональной потребности клетки в определенном субстрате или – в целях повышения концентрации рецепторов в межклеточном пространстве для паракринной регуляции. Последний вариант объяснения довольно сомнителен, если бы не антителообразование. Антителообразование, по существу, представляет собой секрецию относительно специфических структур без мембранного участка. Сбрасывание рецепторов является также возможностью обновления рецепторов, что уже доказано для рецепторов инсулина [18, 19], гормонов щитовидной же-

лезы, адренокортикотропного гормона (АКТГ) и *IL-2* [20]. Имеет ли место обновление сигнальных молекул, и какую роль шеддинг выполняет в развитии кооперативного иммунного ответа с последующей пролиферацией, дифференцировкой и апоптозом иммунокомпетентных клеток пока не известно.

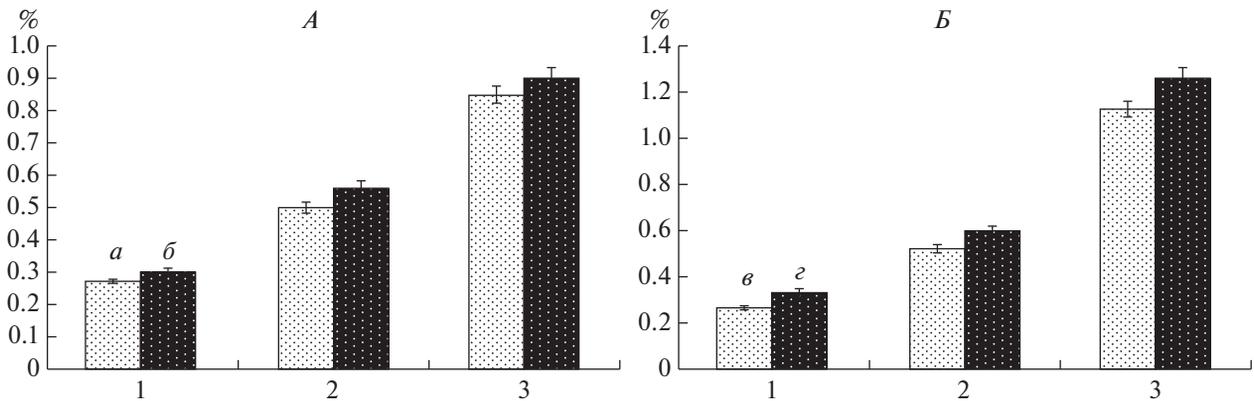
Литературных сведений, касающихся влияния свободных межклеточных молекул адгезии на функциональную активность *T*- и *B*-лимфоцитов, содержание иммуноглобулинов и цитокинов, циркулирующих иммунных комплексов фактически нет. Нами получены данные о возможном участии свободных циркулирующих молекул адгезии в презентации антигена, активации и апоптозе *T*-лимфоцитов [21, 22].

В связи с этим цель работы – выявление особенностей взаимосвязи содержания свободных и мембранных молекул межклеточной адгезии с уровнем активности иммунокомпетентных клеток у жителей арктического поселка Ревда Мурманской области.

## МЕТОДИКА

В обследовании участвовали 174 человека, проживающие в п. Ревда Левозерского района Мурманской области (141 женщина и 33 мужчины), в возрасте от 21 до 55 лет. Все исследования проводили с согласия волонтеров и в соответствии с требованиями Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований (2000 г.).

Комплекс иммунологического исследования включал изучение гемограммы, фагоцитарной активности нейтрофильных лейкоцитов периферической крови. Изучили фенотипы лимфоцитов периферической крови (*CD16+*, *CD45RA*, *CD3+*, *CD71+*, *CD25+*, *HLA DR+*, *CD10+*, *CD19+*, *CD23+*, *CD4+*, *CD8+*), а также мононуклеары с мембранными рецепторами молекулы адгезии *CD54* (*ICAM-1* свободная молекула межклеточной адгезии 1 типа суперсемейства иммуноглобулинов), *E*-кадгерина *CD324* (*E-Cad*) и селектина (*CD62L*) методом непрямой иммунопероксидазной реакции (реактивы ООО “Сорбент”, г. Москва). Содержание *IgA*, *IgM*, *IgG*, *IgE*, цитокинов *IL-2*, *IL-6*, *IL-10*, *IFN- $\gamma$* , *sCD54*, *sCD324* (*E*-кадгерин, *E-Cad*), *sL*-селектина (*sCD62L*) изучали методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови (с реактивами *Seramnum Diagnostica*, Германия; *Bender Medsystems*, Австрия; *Elisa Kit*, Китай). Реакцию оценивали на автоматическом иммуноферментном анализаторе “*Evolis*” фирмы “*Bio-RAD*” (Германия). Концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определяли стандартным методом преципитации с использовани-



**Рис. 1.** Кратность увеличения содержания мембранных и свободных молекул межклеточной адгезии. А – *mCD54* и *sCD54*, Б – *mCD62L* и *sCD62L*. По оси абсцисс содержание мембранных и свободных молекул межклеточной адгезии: 1 – низкое содержание, 2 – среднее содержание, 3 – высокое содержание. а – *mCD54*, б – *sCD54*, в – *mCD62L*, г – *sCD62L*.

ем 3.5; 4; 7.5% полиэтиленгликоля (ПЭГ) с молярной массой 6000 единиц.

Для изучения особенностей взаимосвязи содержания молекул межклеточной адгезии и уровня иммунной реакции исходные значения в базе данных разделили на выборки с низким и высоким содержанием свободных и мембранных молекул и селектина. С целью статистического преобразования и устранения асимметричности исходных анализируемых переменных произвели их логарифмирование ( $\lg$ ). 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*” (“*Stat-Soft*”, США). По каждому из перечисленных показателей для различных групп соотношения содержания свободных и мембранных форм рецепторов рассчитали параметры описательной статистики ( $M$  – среднее арифметическое значение,  $\sigma$  – стандартное отклонение,  $m$  – стандартная ошибка среднего,  $Md$  – медиана,  $R$  – размах,  $W$  – коэффициент вариации, границы 95%-го доверительного интервала). Проверка законов распределения значений иммунологических показателей выполняли с использованием статистического критерия Пирсона. Проверка нулевой гипотезы о равенстве всех средних в исследуемых группах осуществляли с использованием однофакторного дисперсионного анализа. В условиях неподчинения данных закону нормального распределения сравнение двух разных групп по количественным признакам проводили с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Критический уровень значимости ( $p$ ) в данной работе принимали равным 0.05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Подтверждено, что содержание свободных межклеточных молекул адгезии находится в широких пределах, также как содержание прочих свободных молекул *sCD23*, *sCD25*, *sCD71*, *sCD80*, *sAPO-1/Fas*, *sFasL* [21]. Так, самые высокие концентрации характерны для свободной молекулы суперсемейства иммуноглобулинов I типа *sCD54* (в среднем  $216.88 \pm 9.75$ ; пределы от  $133.46 \pm 5.25$  до  $290.88 \pm 9.90$  нг/мл), заметно ниже содержание свободного лиганда селектина *sCD62L* – ( $8.44 \pm 0.76$ ; пределы от  $3.85 \pm 0.41$  до  $14.36 \pm 1.82$  нг/мл), меньше всего концентрации свободного кальций зависимого белка клеточной адгезии *sCD324* ( $0.51 \pm 0.04$  нг/мл; с пределами колебаний от  $0.16 \pm 0.02$  до  $0.89 \pm 0.04$  нг/мл).

Увеличение свободных молекул межклеточной адгезии происходит параллельно с повышением содержания в крови соответствующих лимфоцитов с мембранной формой данного рецептора. Так, при увеличении концентрации *sCD54* (с  $133.46 \pm 5.25$  до  $290.88 \pm 9.90$  нг/мл) в сыворотке крови содержание *mCD54* также возрастает (с  $0.27 \pm 0.01$  до  $0.85 \pm 0.08 \times 10^9$  кл/л;  $p < 0.001$ ), при увеличении концентрации свободного лиганда селектина (с  $4.35 \pm 0.52$  до  $14.36 \pm 1.82$  нг/мл) содержание *mCD62L* повышается (с  $0.26 \pm 0.04$  до  $1.12 \pm 0.17 \times 10^9$  кл/л;  $p < 0.001$ ) (рис. 1).

Как видно из представленных на рис. 1 данных кратность повышения концентрации свободных форм соизмерима с кратностью нарастания концентраций клеток с мембранным их расположением.

Увеличение концентрации свободных форм молекул адгезии несколько менее выражено по сравнению с повышением содержания мембранных молекул. Можно полагать, что формирование свободного пула молекул межклеточной

**Таблица 1.** Взаимосвязь содержания свободных рецепторов межклеточной адгезии и клеток крови

Клетки крови, 10 <sup>9</sup> кл/л	<i>sCD54</i> < < 133.46 ± ± 5.25 нг/мл	<i>sCD54</i> > > 290.88 ± ± 9.90 нг/мл	<i>sCD62L</i> < < 3.85 ± ± 0.41 нг/мл	<i>sCD62L</i> > > 14.36 ± ± 1.82 нг/мл	<i>sCD324</i> < < 0.16 ± ± 0.02 нг/мл	<i>sCD324</i> > > 0.89 ± ± 0.04 нг/мл
Лейкоциты	6.40 ± 0.43	7.85 ± 0.31*	6.23 ± 0.45	9.68 ± 0.54***	8.43 ± 0.77	7.38 ± 0.72
Лимфоциты	1.76 ± 0.17	2.95 ± 0.28**	1.65 ± 0.19	3.60 ± 0.61***	2.70 ± 0.37	2.28 ± 0.30
Моноциты	0.52 ± 0.05	0.62 ± 0.10	0.66 ± 0.15	0.52 ± 0.09	0.85 ± 0.19	0.60 ± 0.14
Палочкоядерные нейтрофилы	0.51 ± 0.12	0.41 ± 0.07	0.25 ± 0.07	0.32 ± 0.07	0.36 ± 0.11	0.45 ± 0.17
Сегментоядерные нейтрофилы	2.40 ± 0.28	3.55 ± 0.20**	3.48 ± 0.36	5.10 ± 0.26***	3.75 ± 0.53	3.53 ± 0.47
Нейтрофилы	2.91 ± 0.22	3.96 ± 0.14**	3.73 ± 0.35	5.42 ± 0.24***	4.11 ± 0.61	3.98 ± 0.57
Эозинофилы	0.25 ± 0.06	0.41 ± 0.07**	0.19 ± 0.05	0.16 ± 0.05	0.22 ± 0.04	0.20 ± 0.06

Примечание: \* –  $p < 0.05$ , \*\* –  $p < 0.01$ , \*\*\* –  $p < 0.001$  – достоверность различий при сравнении с низким уровнем *sCD*.

**Таблица 2.** Взаимосвязь содержания свободных рецепторов межклеточной адгезии и фенотипов лимфоцитов

Фенотипы, 10 <sup>9</sup> кл/л	<i>sCD54</i> < 133.46 ± ± 5.25 нг/мл	<i>sCD54</i> > 290.88 ± ± 9.90 нг/мл	<i>sCD62L</i> < 3.85 ± ± 0.41 нг/мл	<i>sCD62L</i> > 14.36 ± ± 1.82 нг/мл	<i>sCD324</i> < 0.16 ± ± 0.02 нг/мл	<i>sCD324</i> > 0.89 ± ± 0.04 нг/мл
<i>CD3+</i>	0.54 ± 0.07	0.74 ± 0.12**	0.58 ± 0.12	0.91 ± 0.14***	0.55 ± 0.08	0.44 ± 0.06
<i>CD71+</i>	0.48 ± 0.09	0.60 ± 0.10**	0.44 ± 0.11	0.57 ± 0.13**	0.57 ± 0.13	0.45 ± 0.09
<i>CD25+</i>	0.52 ± 0.05	0.62 ± 0.10***	0.34 ± 0.05	0.54 ± 0.05***	0.45 ± 0.06	0.41 ± 0.06
<i>HLADR11</i>	0.53 ± 0.06	0.90 ± 0.16***	0.28 ± 0.05	0.77 ± 0.03***	0.43 ± 0.07	0.45 ± 0.07
<i>CD10+</i>	0.46 ± 0.06	0.58 ± 0.08**	0.28 ± 0.05	0.68 ± 0.06***	0.59 ± 0.18	0.56 ± 0.10
<i>CD4+</i>	0.44 ± 0.05	0.69 ± 0.11***	0.50 ± 0.14	0.62 ± 0.07**	0.49 ± 0.05	0.40 ± 0.06
<i>CD8+</i>	0.45 ± 0.06	0.93 ± 0.12***	0.37 ± 0.10	1.05 ± 0.17***	0.47 ± 0.07	0.42 ± 0.06
<i>CD16+</i>	0.54 ± 0.15	0.75 ± 0.12**	0.64 ± 0.10	0.86 ± 0.17***	0.57 ± 0.11	0.44 ± 0.10
<i>CD95+</i>	0.48 ± 0.07	0.60 ± 0.08**	0.35 ± 0.08	0.71 ± 0.03***	0.52 ± 0.14	0.39 ± 0.09

Примечание: обозначения см. табл. 1.

адгезии происходит путем активации клетки, экспрессии гена мембранных молекул и последующего шеддинга. Ранее нами было показано, что подобная закономерность касается кластеров дифференциации и лигандов апоптоза и селектина [21, 22].

Повышение концентрации в крови *sCD54* и *sCD62L* ассоциировано с увеличением ( $p < 0.05$ – $0.001$ ) содержания циркулирующих лимфоцитов и сегментоядерных нейтрофилов без сдвига влево (табл. 1).

Увеличение концентраций *sCD54* и *sCD62L* происходит на фоне повышения содержания зрелых *T*-клеток, преимущественно активированных *HLADR11* и цитотоксических *CD8+* (табл. 2).

Увеличение концентрации *sCD54* и *sCD62L* в сыворотке крови ассоциировано с повышением содержания в 2 раза *IL-10*. При увеличении концентрации лиганда селектина повышается содержание *IFN-γ* (табл. 3).

Установлено, что при повышении содержания в крови *sCD54* и *sCD62L* концентрации сывороточных *IgE* резко снижаются соответственно с  $102.09 \pm 21.37$  до  $32.79 \pm 7.85$  и  $117.08 \pm 22.98$  до  $62.08 \pm 12.80$  *МЕ/мл*. Подобная закономерность не выявляется в отношении содержания иммуноглобулинов других классов (*IgM*, *IgG* и *IgA*). Следовательно, повышение активности клеточной кооперации и миграции с увеличением содержания мембранных и свободных молекул адгезии способствует снижению активности реакции со стороны реагинов. Можно полагать, что повышенный синтез *IgE* обеспечивается недостаточностью клеточной кооперации иммунокомпетентных клеток, в том числе нейтрофилов и активированных *T*-лимфоцитов (рис. 2, 3).

Относительно свободного кальций-зависимого белка клеточной адгезии не было установлено взаимосвязей ни с одним из изучаемых классов иммуноглобулинов (рис. 4).

**Таблица 3.** Взаимосвязь содержания свободных рецепторов межклеточной адгезии и цитокинов

Цитокины, пг/мл	$sCD54 < 133.46 \pm$ $\pm 5.25$ нг/мл	$sCD54 > 290.88 \pm$ $\pm 9.90$ нг/мл	$sCD62L < 3.85 \pm$ $\pm 0.41$ нг/мл	$sCD62L > 14.36 \pm$ $\pm 1.82$ нг/мл	$sCD324 < 0.16 \pm$ $\pm 0.02$ нг/мл	$sCD324 > 0.89 \pm$ $\pm 0.04$ нг/мл
<i>IL-2</i>	$7.41 \pm 0.64$	$10.52 \pm 0.48$	$59.06 \pm 2.67$	$55.64 \pm 2.55$	$50.44 \pm 4.33$	$57.63 \pm 3.00$
<i>IL-6</i>	$20.72 \pm 0.47$	$24.84 \pm 1.34$	$4.40 \pm 0.91$	$3.52 \pm 0.67$	$4.15 \pm 0.56$	$3.89 \pm 0.71$
<i>IL-10</i>	$0.07 \pm 0.01$	$0.15 \pm 0.02^{***}$	$16.80 \pm 4.32$	$31.13 \pm 5.07^{***}$	$20.85 \pm 12.81$	$26.97 \pm 19.81$
<i>IFN-<math>\gamma</math></i>	$13.95 \pm 2.21$	$10.22 \pm 1.80$	$53.28 \pm 7.70$	$80.60 \pm 12.26^{**}$	$82.21 \pm 17.94$	$78.09 \pm 20.02$

Примечание: обозначения см. табл. 1.

Увеличение концентрации *sCD54* происходит на фоне повышения содержания ЦИК *IgA* (с  $5.62 \pm 1.50$  до  $8.32 \pm 1.12$  г/л,  $p < 0.05$ ), ЦИК *IgM* (с  $5.23 \pm 1.70$  до  $8.69 \pm 1.05$  г/л,  $p < 0.01$ ) и ЦИК *IgG* (с  $2.11 \pm 0.50$  до  $4.15 \pm 0.48$  г/л,  $p < 0.001$ ) (рис. 5).

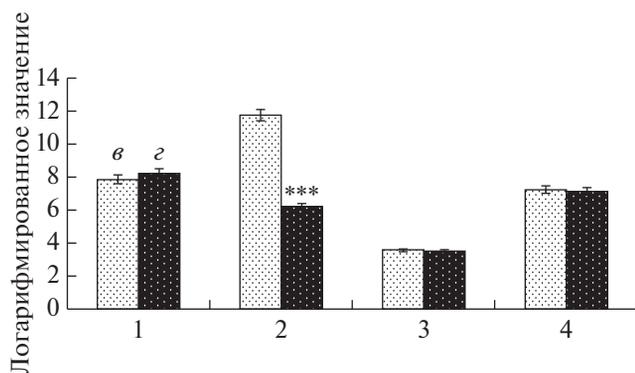
Подобная закономерность характерна для *L*-селектина. Увеличение содержания *sCD62L* происходит при повышении концентрации ЦИК *IgA* (с  $3.31 \pm 0.90$  до  $5.34 \pm 0.89$  г/л,  $p < 0.05$ ), ЦИК *IgM* (с  $3.43 \pm 0.88$  до  $5.54 \pm 1.05$  г/л,  $p < 0.05$ ) и ЦИК *IgG* (с  $0.80 \pm 0.30$  до  $2.93 \pm 1.15$  г/л,  $p < 0.001$ ) (рис. 6).

Однако с увеличением концентрации кальций зависимого белка клеточной адгезии *sCD324* содержание ЦИК *IgA*, ЦИК *IgM* и ЦИК *IgG* практически не меняется ( $4.91 \pm 0.74$  и  $4.25 \pm 0.70$  г/л), ( $6.75 \pm 0.79$  и  $5.35 \pm 0.73$  г/л) и ( $4.42 \pm 0.89$  и  $4.12 \pm 0.82$  г/л) соответственно (рис. 7).

Выявленная закономерность параллельного повышения содержания свободных межклеточных молекул адгезии I типа, а также селектина и уровня циркулирующих иммунных комплексов *IgA*, *IgM* и *IgG* позволяет считать, что свободные рецепторы не создают какие-либо препятствия для формирования ЦИК. Скорее всего, повышение содержания данных свободных форм блокирует инициацию регуляторных иммунных реакций, в том числе антителообразование.

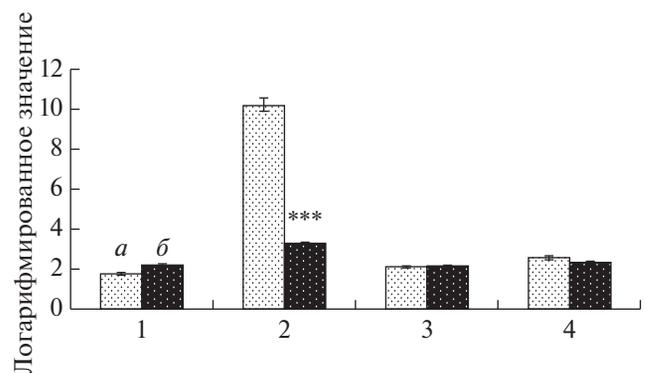
## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Итак, повышение концентрации в крови молекул адгезии *sCD54* и *sCD62L* ассоциировано с увеличением содержания циркулирующих лимфоцитов и функционально активных сегментоядерных нейтрофилов. Нейтрофилы являются наиболее ранними эффекторными клетками, они выделяют все известные цитокины, способны модулировать функциональную активность моноцитов и лимфоцитов [23–25]. Влияние нейтрофилов на общее содержание и активацию лимфоцитов возможно посредством ростовых факторов, вазомоторных аминов и активации системы комплемента [26] и простагландинов [27–29]. Экспрессия генов *CD40*, *CD80*, *CD86* и *HLA DR* определяет способность нейтрофилов выступать в роли антигенпрезентирующих клеток [30, 31]. Нейтрофильные гранулоциты мигрируют к очагу патологии на самых ранних стадиях болезни, впрочем, как и при любом другом патологическом процессе, нейтрофильные гранулоциты первыми появляются в очаге неблагополучия [32–35]. Нейтрофилы обладают способностью внутрифагосомальной и экстрацеллюлярной дегрануляции, могут регулировать процессы превентивного воспаления и иммунного ответа на аутокринном и паракринном уровнях [36–39].



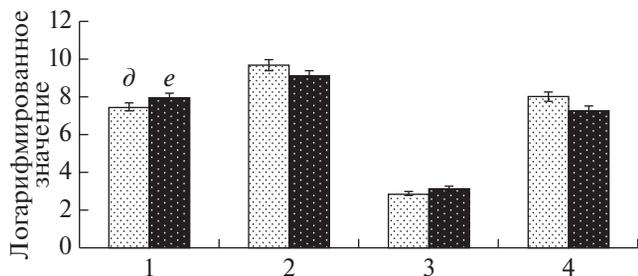
**Рис. 2.** Содержание иммуноглобулинов при низком и высоком уровнях *sCD62L*.

По оси абсцисс содержание: 1 – *IgA*, 2 – *IgE*, 3 – *IgM*, 4 – *IgG*; *в* – низкий уровень *sCD62L*, *з* – высокий уровень *sCD62L*; \*\*\* –  $p < 0.001$  – достоверность различий при сравнении с 1 группой.

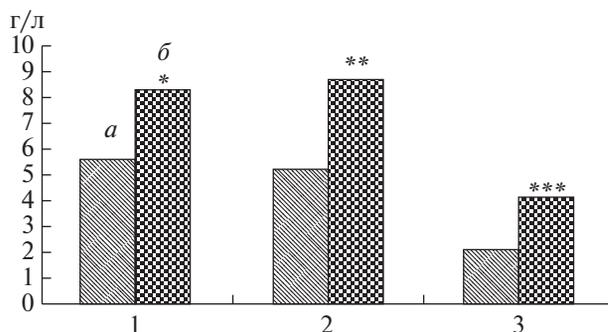


**Рис. 3.** Содержание иммуноглобулинов при низком и высоком уровнях *sCD54*.

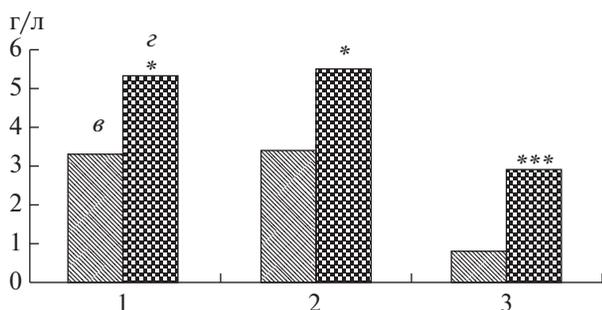
По оси абсцисс содержание: 1 – *IgA*, 2 – *IgE*, 3 – *IgM*, 4 – *IgG*; *а* – низкий уровень *sCD54*, *б* – высокий уровень *sCD54*; \*\*\* –  $p < 0.001$  – достоверность различий при сравнении с 1 группой.



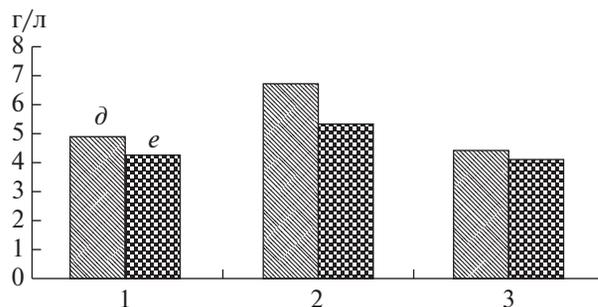
**Рис. 4.** Содержание иммуноглобулинов при низком и высоком уровнях *sCD324*. По оси абсцисс содержание: 1 – *IgA*, 2 – *IgE*, 3 – *IgM*, 4 – *IgG*; *d* – низкий уровень *sCD324*, *e* – высокий уровень *sCD324*.



**Рис. 5.** Содержание ЦИК *IgA*, *IgM*, *IgG* при низком и высоком уровнях *sCD54*. По оси абсцисс содержание: 1 – ЦИК *IgA*, 2 – ЦИК *IgM*, 3 – ЦИК *IgG*; *a* – низкий уровень *sCD54*, *b* – высокий уровень *sCD54*; \* –  $p < 0.05$ , \*\* –  $p < 0.01$ , \*\*\* –  $p < 0.001$  – достоверность различий при сравнении с низким уровнем *sCD54*.



**Рис. 6.** Содержание ЦИК *IgA*, *IgM*, *IgG* при низком и высоком уровнях *sCD62L*. По оси абсцисс содержание: 1 – ЦИК *IgA*, 2 – ЦИК *IgM*, 3 – ЦИК *IgG*; *v* – низкий уровень *sCD62L*, *z* – высокий уровень *sCD62L*; \* –  $p < 0.05$ , \*\*\* –  $p < 0.001$  – достоверность различий при сравнении с низким уровнем *sCD62L*.



**Рис. 7.** Содержание ЦИК *IgA*, *IgM*, *IgG* при низком и высоком уровнях *sCD324*. По оси абсцисс содержание: 1 – ЦИК *IgA*, 2 – ЦИК *IgM*, 3 – ЦИК *IgG*; *d* – низкий уровень *sCD324*, *e* – высокий уровень *sCD324*.

К продуктам нейтрофилов, участвующих в изменении проницаемости стенки сосудов, относятся *C3a*, *C5a*, гистамин, действующий через *C3a* и *C5a*, лейкотриены, тромбоксан *A2*, кинины, ангиотензин II [33]. Безусловно, можно предполагать, что увеличение удельного веса нейтрофилов в общей структуре циркулирующих клеток, отражающее активацию миграционных процессов, оказывает влияние на эффективность процессов клеточной кооперации и координации иммунной реакции.

Повышение содержания молекул адгезии сочетается с увеличением концентраций активированных клеток фенотипа *HLADR11*. Известно, что продукты *HLA* дают возможность клетке дифференцировать свое и чужое, а молекулы класса II распознают *T*-хелперы [40, 41]. Таким образом, увеличение свободного пула молекул клеточной адгезии является отражением активации процес-

са идентификации антигена, что проявляется увеличением миграционных процессов с увеличением общего пула циркулирующих и рециркулирующих лимфоцитов, концентраций *HLADR11*, *CD8+*. Но повышение общего содержания в циркуляции лимфоцитов и указанных двух фенотипов *T*-клеток несоизмеримы (увеличение *T*-клеток идет пределах  $0.47-0.49 \times 10^9$  кл/л, в то время как общее количество лимфоцитов увеличивается фактически вдвое на  $1.19-1.95 \times 10^9$  кл/л). Это дает возможность предполагать, что из двух выявленных в работе регулирующих функций молекул адгезии (активация миграционных реакций и идентификации антигена) инициирующей является активация миграционных и рециркуляционных процессов.

Впервые установлено, что повышение свободно циркулирующих молекул адгезии ассоциировано с ингибированием секреции или накопле-

ния иммуноглобулинов класса *E*. Можно полагать, что активация переключения синтеза антител на класс *IgE* может происходить в условиях недостаточности активности клеточной миграции и идентификации антигена. Причины и условия активации синтеза *IgE* не известны, хотя имеется достаточно сведений о взаимосвязи *IgE* и гормонов стресса, а также взаимосвязи дефицита секреторных антител и *IgE* [42, 43]. *IgE* отличаются особой специфичностью, улавливающей даже конформационные особенности антигена, а также обуславливающие наиболее сильные реакции антителозависимой цитотоксичности [44, 45]. Необычность реактивной реакции заключается в том, что активность иммунного ответа во много раз усиливается присоединением активации базофилов, тучных клеток и эозинофилов, обладающих наиболее мощным комплексом цитокинов и вазомоторных аминов [43–45]. Полученные нами новые данные об ингибировании контактного взаимодействия клеток на фоне повышения концентраций свободно циркулирующих молекул адгезии при активации антителообразования класса *IgE*, заслуживают внимания в расшифровке причин и условий формирования гипериммунных реакций.

Интересными являются сведения о взаимосвязи повышения концентраций мембранных и свободных молекул адгезии (*CD54*, *CD62L*) и *IL-10*. Увеличение концентраций *IL-10* указывает на активацию ингибиторных механизмов с подавлением экспрессии генов активирующих молекул. Выработка *IL-10* требует более сильной стимуляции, чем для секреции других цитокинов и, порог, необходимый для влияния этого цитокина на пролиферацию *T*-клеток, значительно выше того, который необходим только для сохранения клеточной популяции [46–48]. Этот ингибирующий механизм регуляции, по сути, является сигналом небезопасного для организма накопления внеклеточного пула рецепторов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, увеличение содержания в крови свободных молекул адгезии является результатом повышения концентрации иммунокомпетентных клеток, содержащих мембранные формы этих молекул.

Повышение содержания мембранных и циркулирующих молекул адгезии ассоциировано с активацией миграционных процессов, увеличением концентрации в крови нейтрофилов и лимфоцитов.

Увеличение концентрации лимфоцитов, содержащих мембранные и свободные формы молекул адгезии, происходит параллельно с увели-

чением концентраций активированных *T*-лимфоцитов фенотипов *HLADRII* и *CD8+*.

Снижение экспрессии генов молекул адгезии иммунокомпетентных клеток обуславливает усиление иммунной реакции путем переключения на синтез *IgE*.

Повышение содержания свободных молекул адгезии совпадает с увеличением концентрацией *IL-10* в крови, т.е. фактически – с подавлением экспрессии генов активирующих молекул. Этот ингибирующий механизм регуляции, по сути, является сигналом небезопасного для организма накопления внеклеточного пула рецепторов.

Работа выполнена в рамках программы фундаментальных научных исследований по темам лаборатории регуляторных механизмов иммунитета Института физиологии природных адаптаций “Соотношение содержания мембранных и внеклеточных дифференцировочных молекул в регуляции системного иммунного ответа” (0409-2014-0216), руководитель темы – д. м. н., профессор Л.К. Добродеева; “Роль внеклеточного пула молекул адгезии и коротких пептидов в формировании и исходе адаптивных реакций человека на изменение светового режима” (0409-2016-0013), руководитель темы – к. б. н. А.В. Самодова.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Poym A., Brestoff Дж., Мейл Дж.* Иммунология. М.: Мир, 2000. 581 с.
2. *Фаллер Д.М., Шилдс Д.* Молекулярная биология клетки. М.: Бином, 2003. 268 с.
3. *Andrews J.L., Kim A.C., Hens J.R.* The role and function of cadherins in the mammary gland // *Breast Cancer Res.* 2012. V. 14. № 1. P. 203.
4. *Ley K., Laudanna C., Cybulsky M.I., Nourshargh S.* Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated // *Nat. Rev. Immunol.* 2007. V. 7. № 9. P. 678.
5. *Colditz I.G., Schneider M.A., Pruenster M., Rot A.* Chemokines at large: in vivo mechanisms of their transport, presentation and clearance // *Thromb. Haemost.* 2007. V. 97. № 5. P. 688.
6. *Godin C., Caprani A., Dufaux J., Flaud P.* Interactions between neutrophils and endothelial cells // *J. Cell Science.* 1993. V. 106. № 2. P. 441.
7. *Granger D.N., Kubes P.* The microcirculation and inflammation: modulation of leukocyte-endothelial cell adhesion // *J. Leukoc. Biol.* 1994. V. 55. № 5. P. 662.
8. *Capra F., De Maria E., Lunardi C. et al.* Serum level of soluble intercellular adhesion molecule 1 in patients with chronic liver disease related to hepatitis C virus: a prognostic marker for responses to interferon treatment // *J. Infect. Dis.* 2000. V. 18. № 2. P. 425.
9. *Rui-dan Z., Yayong S., Yan-hui L. et al.* Alteration of intercellular adhesion molecule-1 expression in the liver and serum level of HBV DNA in chronic hepatitis B patients after interferon treatment // *African J. Microbiol. Res.* 2011. V. 5. № 10. P. 1211.

10. *Fasching P., Veitl M., Rohac M. et al.* Elevated concentrations of circulating adhesion molecules and their association with microvascular complications in insulin-dependent diabetes mellitus // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996. V. 81. № 12. P. 4313.
11. *Rothlein R., Mainoff E.A., Czajkowski M. et al.* A form of circulating ICAM-1 in human serum // *J. Immunol.* 1991. V. 147. № 11. P. 3788.
12. *Бабаев А.А., Князев Д.И., Кравченко Г.А. и др.* Растворимые олигомеры молекул адгезии CD50 и CD18 в сыворотке крови человека // *Иммунология.* 2011. Т. 32. № 2. С. 69.
13. *Новиков В.В., Барышников А.Ю., Караулов А.В.* Растворимые формы мембранных антигенов клеток иммунной системы // *Иммунология.* 2007. Т. 28. № 4. С. 249.
14. *Новиков В.В., Караулов А.В., Барышников А.Ю.* Растворимые формы мембранных белков клеток иммунной системы. М.: МИА, 2008. 256 с.
15. *Новиков В.В.* Растворимые формы дифференцированных антигенов гемопоэтических клеток // *Гематология и трансфузиология.* 1996. № 6. С. 40.
16. *Heidenreich K.A., deVellis G., Gilmore P.R.* Functional properties of the subtype of insulin receptor found on neurons // *J. Neurochem.* 1988. V. 51. № 3. P. 878.
17. *Kitamura T.* Mosaic analysis of insulin receptor function // *J. Clin. Invest.* 2004. V. 113. № 2. P. 2090.
18. *Costs E., Lima M., J. Alves J. et al.* Inflammation, T-cell phenotype, and inflammatory cytokines in chronic kidney disease patients under hemodialysis and its relationship to resistance to recombinant human erythropoietin therapy // *J. Clin. Immunol.* 2008. V. 28. № 3. P. 268.
19. *Seidelin G.B., Vainer B., Horn T.* Circulating L-selectin levels and endothelial CD 34 Expression in Inflammatory Bowel Disease // *J. of Gastroenterology.* 2009. № 10. P. 1854.
20. *Александров А.В., Джексон А.М., Румянцев А.Г.* Анализ механизма модуляции межклеточных молекул адгезии ICAM // *Иммунология.* 1997. № 1. С. 4.
21. *Samodova A.V., Dobrodeeva L.K.* Effect of extracellular receptors pool on the active immune response // *Fundamental and applied sciences today X: Proceedings of the Conference.* North Charleston, 26–27.12.2016. North Charleston, SC, USA: CreateSpace. 2016. V. 2. P. 9.
22. *Самодова А.В., Цыпышева О.Б.* Соотношение внеклеточного пула рецепторов и уровня иммунных реакций у людей, проживающих в условиях Заполярья // *Экология человека.* 2005. № 12. С. 21.
23. *Cascao R., Rosario H.S., Fonseca J.E.* Neutrophils: Warriors and commanders in immune mediated inflammatory diseases // *Acta Reumatol. Port.* 2009. V. 34. № 2. P. 313.
24. *Нехаев С.Г., Григорьев С.Г.* Полиморфоядерные лейкоциты как система антиэндотоксикационной защиты организма // *Иммунология.* 2010. Т. 31. № 3. С. 116.
25. *Балашова С.Н., Патракеева В.П.* Взаимосвязь функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов и лимфоцитов периферической крови у жителей Арктики // *Вестник Уральской медицинской академической науки.* 2014. Т. 48. № 2. С. 114.
26. *Wright D.C., Callin G.I.* A functional differential of human neutrophil granules // *J. Immunol.* 1977. V. 119. P. 238.
27. *Becker T.L., Henson P.M.* In vitro studies of immunologically induced secretion of mediators from cell sand related phenomena // *Adv. Immunol.* 1973. V. 17. P. 94.
28. *Henson P.M.* Pathologic mechanism in neutrophil-mediated injury // *Am. J. Pathol.* 1972. V. 68. № 3. P. 593.
29. *Helden N.J., Williams J.M., Morgan M.D., Challa A.* ANCA-stimulated neutrophils release BLYS and promote B cell survival // *Ann. Rheum. Diseases.* 2011. V. 70. № 12. P. 2229.
30. *Gavin P., Sandilands Zubir A., Perry N. et al.* Young cross-linking of neutrophil CD11b results in rapid cell surface expression of molecules required for antigen presentation and T-cell activation // *Immunology.* 2005. V. 114. № 3. P. 354.
31. *Megiovanni A.M., Francoise S., Macarena R. et al.* Polymorphonuclear neutrophils deliver activation signals and antigenic molecules to dendritic cells: a new link between leukocytes upstream of T lymphocytes // *J. Leukoc. Biol.* 2006. V. 79. № 5. P. 977.
32. *Hen Yi, Wu Hui, Winnall Wendy R., Loveland Kate L.* Tumor necrosis factor- $\alpha$  stimulates human neutrophils to release preformed activina // *Immunol. Cell Biol.* 2011. V. 89. № 8. P. 889.
33. *Letner G.Z., Lunch J.M., Betz S.J., Henson P.N.* Human neutrophil-derived platelet activated factor // *J. Immunol.* 1980. V. 124. № 2. P. 646.
34. *Conssens L.M., Werb Z.* Inflammatory cells and cancer: Think different // *J. Exp. Med.* 2001. V. 193. № 6. P. 23.
35. *Di Carlo E., Forni G., Musiant P.* Neutrophils is the antitumoral immune response // *Chem. Immunol. Allergy.* 2001. V. 83. P. 182.
36. *Pretswich R.J., Errington F., Hatfield P.* The immune system – is it relevant to cancer development, progression and treatment // *Clin. Oncol.* 2008. V. 20. P. 101.
37. *Nothan C.* Neutrophils and immunity: challenges and port unities // *Nature Rev. Immunol.* 2006. V. 6. № 6. P. 173.
38. *Yang D., Chen Q., Chertov O., Oppenheim J.J.* Human neutrophil defensins selectively chemo attract naïve T and immature dendrite cells // *J. Leukoc. Biol.* 2000. V. 68. № 1. P. 945.
39. *Baumhueter S., Dybdal N., Kyle C., Lasky L.A.* Global vascular expression of murine CD34, a sialomucine-like endothelial cell ligand for l-selectin // *Blood.* 1994. V. 84. P. 2554.
40. *Zinkernagel R.M., Callahan G.N., Athage A. et al.* On the thymus in the differentiation of H-2 self-recognitions by T-cells: Evidence for dual recognition? // *J. Exp. Med.* 1978. V. 148. № 3. P. 882.
41. *Katz D.N.* The role of the histocompatibility complex in lymphocyte differentiation // *Cold Spring Harbor Symp. Quant Biol.* 1977. V. 41. P. 611.
42. *Добродеева Л.К.* Содержание иммуноглобулина Е в сыворотке крови у людей, проживающих на Евро-

- пейской территории России // Экология человека. 2010. № 5. С. 3.
43. Штаборов А.А., Леванюк А.И. Взаимодействие общих и местных иммунных реакций улиц, родившихся и проживающих на Севере // Экология человека. 2010. № 10. С. 42.
44. 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.
45. Masaki H., Ebner C., Reininger B. The High affinity receptor (FcεRI) mediates IgE-dependent allergen presentation // J. Immunology. 1995. V. 154. № 12. P. 6285.
46. Dhus Oliver, Bunk Sebastian, von Aulock S., Hermann Corinna IL-10 release requires stronger toll-like receptors 4-triggering than TNF // Immunology. 2008. V. 213. № 8. P. 621.
47. Palmer M.J., Mahajan V.S., Chen D.J. et al. Signaling thresholds govern heterogeneity in IL-7-receptor-mediated responses of naïve CD8+ T-cells // Immunol. Cell Biol. 2011. V. 89. № 5. P. 581.
48. Wilk C.M., Wei S., Wong L. et al. Dual biological effects of the cytokines interleukin-10 and interferon-γ // Immunol. and Immunother. 2011. V. 60. № 11. P. 1529.

## Correlation of the Pool of Free Receptors of Adhesion Molecules and the Level of Activation of the Immune System among the Residents of Murmansk Oblast

A. V. Samodova<sup>a,\*</sup>, L. K. Dobrodeeva<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Institution of Science Institute of Environmental Physiology of the Federal State Budgetary Institution of Science of the Federal Research Center for Complex Arctic Studies. acad. N.P. Laverova Russian Academy of Sciences, Arkhangelsk, Russia

\*E-mail: annapoletaeva2008@yandex.ru

The molecules of intercellular adhesion are surface cellular glycoproteins that provide the processes of interaction of cells of different types with each other, as well as with the components of intercellular matrix. They are of paramount importance in the formation of tissue structure and participate in a number of physiological processes, such as morphogenesis, embryogenesis, organogenesis, wound healing, and inflammation. As well as other free receptors and their ligands, free intercellular adhesion molecules are formed mainly by shearing as a result of proteolytic cleavage of the transmembrane region under physiological conditions or cell destruction. There are almost no literature data on the effect of free intercellular adhesion molecules on the functional activity of T and B lymphocytes and the content of immunoglobulins, cytokines and circulating immune complexes. Therefore, the purpose of this study is to identify the interrelationship between the content of free and membrane molecules of intercellular adhesion and the level of activity of immunocompetent cells in the residents of the arctic settlement of Revda (Murmansk oblast), which form one of the special populations of residents living in the Arctic region of the Russian Federation. We found that the content of free intercellular adhesion molecules sCD54, sCD62L and sCD324 varies widely, which results from an increase in the concentration of cells with the corresponding membrane forms. An increase in the level of sCD54 and sCD62 is combined with the activation of migration processes with increasing concentrations of circulating neutrophils and total lymphocyte count. The formation of a pool of membrane and free adhesion molecules occurs against the background of an increase in the content of activated T cells of the phenotype HLADRII and CD8+. An increase in the serum concentration of adhesion molecules sCD54 and L-selectin (sCD62L) is combined with a decrease in the level of activity of immunocompetent cells and a 2-fold increase in the serum level of a natural immunosuppressant IL-10. The low activity of sCD54 and sCD62L is associated with an increase in IgE concentration and an increase in immune responses by the activation of basophils and eosinophils.

**Keywords:** free and membrane intercellular adhesion molecules, sCD54, sCD62L, sCD324, neutrophils, lymphocytes, activated T-lymphocytes, cytotoxic T-lymphocytes, IL-10, IgE.