



Л.К. Добродеева, А.В. Самодова

Адгезивная активность лейкоцитов венозной периферической крови в условиях *in vitro* у больных злокачественными новообразованиями

ФГБУН ФИЦКИА РАН, г. Архангельск

L.K. Dobrodeeva, A.V. Samodova

Adhesive Activity of Peripheral Venous Blood Leukocytes under *in Vitro* Conditions in Patients with Malignant Neoplasms

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

Цель. Установить влияние концентраций внеклеточного пула кластеров дифференциации и аутоантител на адгезивные свойства мононуклеаров периферической венозной крови людей при злокачественных новообразованиях.

Материал и методы. В работе приводятся результаты иммунологического обследования онкологических больных (566) и практически здоровых лиц (103). В сыворотке крови определяли концентрации IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-10, IFN- γ , IgA, IgM, IgG, IgE, аутоантител к фосфолипидам, фосфатидиловой кислоте, двухцепочечной ДНК и ревматоидного фактора. Изучали также фенотипы лимфоцитов (CD3+, CD16+, CD23+, CD25+, CD54+, CD71+) и концентрации sCD71, sCD25, sCD23, sCD54.

Проведено изучение адгезивных свойств мононуклеаров *in vitro* лейкоцитарной взвеси венозной крови 67 онкологических больных и 23 практически здоровых лиц в возрасте 21–56 лет с параллельным иммунологическим обследованием.

Результаты. Иммунные реакции на злокачественные новообразования характеризуются низкой эффективностью фагоцитов и цитотоксических эффекторных клеток при активном антителообразовании с участием IgE и значительного спектра аутоантител. Низкий уровень активности фагоцитов и цитотоксических мононуклеаров в периферической крови больных ассоциирован с подавлением их адгезии к стеклу в условиях *in vitro*. Снижение адгезивной активности к стеклу лейкоцитов периферической крови больных связано с подавлением способности к расплыванию, экзофагии и ядерной активности. Слабая адгезия к стеклу мононуклеаров венозной крови больных связана с повышенными концентрациями в сыворотке крови молекул адгезии (sCD54), рецепторов к трансферрину (sCD71), интерлейкину-2 (sCD25) и FcII (sCD23), которые сбрасываются клеткой при чрезмерной их концентрации на мембране. Среди адгезированных мононуклеаров больных чаще регистрируются агрегаты клеток и кламатоз, рассматриваемые как признаки неэффективности цитотоксичности.

Выводы. Иммунные реакции на злокачественные новообразования характеризуются не только высоким уровнем гуморального ответа с участием IgE и значительного спектра аутоантител, но и низкой эффективностью цитотоксических эффекторных клеток и фагоцитов. Низкий уровень

Aim. To determine the influence of extracellular pool concentrations of cluster of differentiation and autoantibodies on adhesive properties of peripheral blood mononuclear cells in individuals with malignant neoplasms.

Materials and methods. The study presents the results of immunological examination of cancer patients (566) and practically healthy individuals (103). Concentrations of IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-10, IFN- γ , IgA, IgM, IgG, IgE, autoantibodies to phospholipids, phosphatidic acid, double-stranded DNA and rheumatoid factor were determined in blood serum. Additionally, lymphocyte phenotypes (CD3+, CD16+, CD23+, CD25+, CD54+, CD71+) and concentrations of sCD71, sCD25, sCD23, and sCD54 were studied.

In vitro study of the adhesive properties of mononuclear cells in peripheral venous blood leukocyte suspensions of 67 cancer patients and 23 practically healthy subjects aged 21–56 years was carried out along with parallel immunological examination.

Results. Immune reactions to malignant neoplasms are characterized by low activity of phagocytes and cytotoxic effector cells, accompanied by the active production of antibodies that involve IgE and a wide range of autoantibodies. The low level of activity of phagocyte and cytotoxic peripheral blood mononuclear cells of patients is associated with the suppression of their adhesion to glass under *in vitro* conditions. Reduced adhesive activity to glass of leukocytes in peripheral blood of patients is associated with suppression of their spreading ability, exophagy, and nuclear activity.

Weak adhesion to glass of mononuclear cells in peripheral venous blood of patients is associated with increased concentrations of adhesion molecules (sCD54), transferrin receptors (sCD71), interleukin-2 (sCD25) and FcII (sCD23) in the blood serum, which are shed by the cell when their concentration on the membrane is excessive. Cell aggregates and clasmatosis, considered as signs of ineffective cytotoxicity, were more frequently registered among adhered mononuclear cells in patients.

Conclusion. Immune reactions to malignant neoplasms are characterized not only by a high level of humoral response involving IgE and a significant spectrum of autoantibodies but also by low efficiency of cytotoxic effector cells and phagocytes. The low level of activity of phagocytes and cytotoxic

активности фагоцитов и цитотоксических мононуклеаров периферической крови больных взаимосвязан с подавлением их адгезии к стеклу в условиях *in vitro*. Снижение адгезивных свойств мононуклеаров обусловлено сбрасыванием рецепторных структур с мембраны при чрезмерной перегрузке цитозоля клетки сигналами извне. Потеря адгезивных способностей мононуклеаров сопровождается увеличением частоты формирования агрегатов и класматоза.

Ключевые слова: злокачественные новообразования; лейкоциты; мононуклеары; адгезия; агрегация; класматоз; фагоцитоз; цитотоксичность; внеклеточные и мембранные рецепторы; шеддинг

Для цитирования: Добродеева Л.К., Самодова А.В. Адгезивная активность лейкоцитов венозной периферической крови в условиях *in vitro* у больных злокачественными новообразованиями. Вопросы онкологии. 2023;69(4):665–675. doi 10.37469/0507-3758-2023-69-4-665-675

peripheral blood mononuclear cells of patients is associated with the suppression of their adhesion to the glass under *in vitro* conditions. The decrease in adhesive properties of mononuclears is due to the shedding of receptor structures from the membrane when the cell cytosol is overloaded with external signals. The loss of adhesive abilities of mononuclears is accompanied by an increase in the frequency of aggregate formation and clasmatosis.

Keywords: malignant neoplasms; leukocytes; mononuclear cells; adhesion; aggregation; clasmatosis; phagocytosis; cytotoxicity; extracellular and membrane receptors; shedding

For citation: Dobrodeeva LK, Samodova AV. Adhesive activity of peripheral venous blood leukocytes under *in vitro* conditions in patients with malignant neoplasms. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(4):665–675. (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-665-675

Введение

Антигены опухолевых клеток иммуногенны, вызывают иммунный ответ как по клеточному, так и по гуморальному типу [1]. Реакции противоопухолевого иммунитета обеспечиваются лейкоцитами, которые инициируют также все превентивные реакции. В реакциях защиты лейкоциты распознают не только факторы ядерной транскрипции, но и любые продукты с потенциальной способностью повреждения клетки.

Моноциты и гранулоциты разрушают опухолевые клетки путем экзоцитоза, фагоцитоза и антителозависимого цитолиза, индуцируя резистентность к трансплантации и снижая уровень приживания опухолевых клеток [2]. Эффективность противоопухолевой функции нейтрофилов зависит от наличия мембранных молекул адгезии и рецепторов к Fc (FcRIII-CD16; FcRII-CD23). Нейтрофильные гранулоциты способны к экстрацеллюлярному перевариванию и разрушению клеток с участием антител, комплемента и без них [3]. Натуральные киллеры и лимфоциты осуществляют цитолиз опухолевой клетки каскадом последовательно развивающегося выброса перфоринов, гранзимов, несколько позже — лимфотоксинов, а также путем антителозависимого цитолиза [4]. Но программирование эффекторных клеток после миграции в область неблагополучия происходит под влиянием клеток опухоли. Метаболизм опухолевых клеток создает особые условия микроокружения, которые отличаются гипоксией, ацидозом, трофической недостаточностью и повышением активных форм кислорода [5], что подавляет активность эффекторных клеток.

Подавляют индикацию и цитолиз опухолевых клеток различные ингибирующие молекулы (PD-1, LAG-3, TIM-3, TGF- α 1, TIGIT, CTLA4), секретируемые «истощенными» фенотипами иммунокомпетентных клеток [6]. Основными маркерами истощения противоопухолевой ак-

тивности миелоидных и лимфоидных клеток считаются PD-1 и его лиганд PD-L1 [7]. Значительное содержание в составе микроокружения опухоли эффекторных клеток PD-L1+/PD-1+ ассоциировано с плохой выживаемостью больных при различной локализации рака. Экспрессия генов PD-1 воспроизводится различными клетками, в т. ч. иммунными (19–58 % образцов) и опухолевыми клетками в 13–17 % [8]. Известно, что PD-L1, взаимодействуя с CD80 антиген-презентирующих клеток, ингибирует экспрессию TCR-индуцируемых генов, подавляя эффекты T-клеток. Блокада PD-1 освобождает CD8+ и миелоидные клетки для реакции с неоантигенами при опухолях различного происхождения [9]. Эффективность блокады и гибели клеток PD-1+ в противоопухолевой защите, включая CD8+FoxP3+PD-1 T-лимфоциты и CD163+PD-L1 миелоидные клетки, клинически подтверждена [10]. IL-2 подавляет транскрипцию PD-1 и увеличивает активность CD8+ в отношении клеток, экспрессирующих PD-1 [11].

Однако снижение эффективности цитолитической активности лимфоидных и миелоидных клеток в очаге неблагополучия, в т. ч. и появление ингибирующих эффектов лизиса ингибиторных молекул PD-1, выявляется и при различных длительно протекающих инфекциях, в т. ч. COVID-19, ВИЧ-инфекциях, туберкулезе, саркоидозе и висцеральных микозах [12].

Адгезия клеток к любой относительно твердой поверхности является неспецифической общебиологической реакцией, индуцирующей активизацию функциональной активности, свойственную данной клетке. Изменения клеточной мембраны, которые происходят при адгезии, ассоциированы с такими же реакциями митохондриальных, ядерных и лизосомальных мембран. Таким образом, несмотря на то, что способ определения активности адгезии не является современным, информация, полученная при оценке адгезии, фактически дает интегральную оценку состояния всех мембран клетки, их

способности восприятия и проведения сигнала. Адгезия инициирует активизацию экзоцитоза, пиноцитоза, фагоцитоза, продукцию белков системы комплемента и простагландинов, белков острой фазы, а также пролиферацию и дифференцировку [13]. Межклеточные взаимодействия нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов являются инициирующей формой участия клеток, регулирующих гомеостаз, в превентивных реакциях и воспалении вне зависимости от этиологического фактора [14]. Повышение содержания в межклеточном пространстве и мембранах клеток крови медиаторов превентивных, регуляторных, воспалительных реакций и деградации их продуктов обуславливает активизацию процессов сбрасывания агрегированных структур с накоплением их в межклеточном пространстве и затруднениями их клиренса. Увеличение активности поверхностного протеолиза мембраны параллельно снижает образование цАМФ и подавляет скорость трансмембранного транспорта клетки [15]. Изменение скорости транспорта, снижение уровней цАМФ, вызываемые протеазами, дают основание полагать, что увеличение активности поверхностного протеолиза клетки, обеспечивает адаптивную регуляцию её активности по типу обратной связи.

В данной работе изучена адгезивная способность лейкоцитов венозной периферической крови больных при злокачественных новообразованиях в условиях *in vitro*, исключающих влияние опухоли в момент проведения реакции, а также сделана попытка выявить взаимосвязь активности адгезии и концентраций рецепторных структур в сыворотке крови.

Материал и методы

Исследованы *in vitro* образцы лейкоцитарной взвеси венозной крови людей, обследованных в медицинской компании «Биолам», на предмет определения состояния противоопухолевого иммунитета до проведения лечения. Онкологический диагноз поставлен полноценным клинико-лабораторным обследованием в специализированном медицинском учреждении областного онкологического диспансера г. Архангельска. Обследование людей проводили с соблюдением норм и правил биомедицинской этики, утвержденных Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2000) об этических принципах проведения медицинских исследований (протокол № 5 от 11.02.2022 комиссии по биомедицинской этике при ИФПА ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН).

В работе приводятся результаты иммунологического обследования больных (566) и практически здоровых лиц (103) для получения интегральной картины дефектов иммунной защиты при злокачественных новообразованиях. В сыворотке крови определяли концентрации цитокинов: интерлейкина-1 β (IL-1 β), фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-10 (IL-10), интерферона гамма (IFN- γ) и иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG, IgE) тест-наборами «BIOSOURGE», «Seramum

Diagnostica», «DR. Fooke Laboratoeien», а также циркулирующих иммунных комплексов ЦИК (C1q, C3d) и внеклеточных форм мембранных молекул sCD71, sCD251, sCD23, sCD54 реактивами «Bender MedSystems». Исследовали концентрации аутоантител (к фосфолипидам и фосфатилевой кислоте, к двухцепочечной ДНК (dsDNA) и ревматоидный фактор (анти IgG). Реакции ИФА учитывали с помощью иммуноферментного анализатора «Evolis» фирмы «Bio-RAD». Фагоцитарную активность нейтрофилов определяли с помощью тест-набора «Реакомплекс» (г. Чита). Выделение мононуклеаров из периферической крови проводили по методу А. Воупн (1976). Изучали содержание фенотипов лимфоцитов в непрямой иммунопероксидазной реакции с использованием моноклональных антител («МедБиоСпектр», «Сорбент», Москва) с оценкой результатов на проточном цитофлюориметре Erics XL (Beckman Coulter).

Для оценки адгезивной способности лейкоцитов в условиях *in vitro* изучена кровь 11 больных с не дифференцированным лимфолейкозом, 18 человек с диагнозами рак прямой кишки, 16 больных, страдающих раком желудка, и 22 больных со злокачественным новообразованием молочной железы. Для сравнения результатов изучения адгезии исследовали венозную периферическую кровь 23 практически здоровых лиц в возрасте 21–56 лет, не имевших на период обследования клинически выраженных проявлений болезни. Для оценки адгезивной способности лейкоцитов в условиях *in vitro* клеточную взвесь, полученную разделением венозной крови в градиенте плотности, разводили физиологическим раствором до концентрации 10⁴ клеток/мл. Для определения жизнеспособности клеток к 4 каплям клеточной взвеси добавляли 1 каплю 2 % трипанового синего, через 2 мин. подсчитывали в камере Горяева неокрашенные жизнеспособные клетки; использовали для исследования взвеси, содержащие не менее 90 % живых клеток. Взвесь клеток в объеме 0,1 мл накрывали покровным стеклом и инкубировали в термостате 15 мин. в закрытых чашках Петри. После инкубации покровные стекла снимали, высушивали при комнатной температуре, фиксировали в фиксаторе Майн-Грюнвальд и окрашивали по Романовскому-Гимзе. В оставшейся на предметном стекле жидкости подсчитывали общее количество лейкоцитов в камере Горяева; разницу в концентрациях лейкоцитарной взвеси до инкубации и после засчитывали как концентрацию клеток, адгезированных на покровном стекле. Все изучаемые микроскопией параметры (уровень адгезированных клеток, содержащих ядрышки, фагосомы и вакуоли, а также агрегаты, ловушки и клазматоз, рис. 1-3) подсчитывали в % на 100 клеток [16].

Математический анализ результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ «Microsoft Excel 2010» и «Statistica 7.0» («StatSoft», США). Проверку 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. По каждому из перечисленных показателей рассчитаны параметры описательной статистики (M — среднее арифметическое значение, σ — стандартное отклонение, m — стандартная ошибка среднего, r — коэффициент корреляции, Md — медиана, R — размах, W — коэффициент вариации, границы 95 %-го доверительного интервала, r — коэффициент корреляции). Критическим уровнем значимости (p) считали 0,05.

Результаты

При злокачественных новообразованиях очень высок уровень дефектов иммунной защиты (схема).

Наличие дефицита содержания в периферической венозной крови цитотоксических лимфоцитов и активных фагоцитов у пациентов со злокачественными новообразованиями обуславливает существенные отклонения в системе взаимосвязанных иммунных параметров от известной нормы. Комплексная геометрическая интерпретация интегральной оценки иммунного статуса дает возможность зрительно оценить графическое изображение матриц функционального состояния иммунитета больных с онкологическими заболеваниями в полярной системе координат (Травникова О.Е., 2009). Каждый вектор соответствует отдельному иммунологическому параметру, длина радиус-вектора определена значением ранга конкретной характеристики.

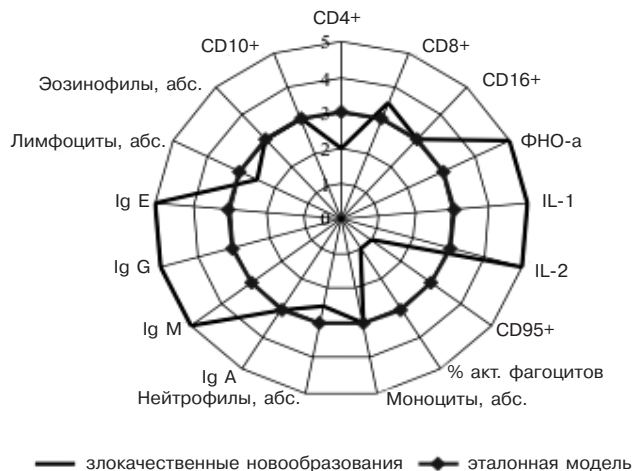


Схема. Интегральная геометрическая интерпретация модели интегральной оценки содержания изучаемых в крови параметров иммунного статуса больных при злокачественных новообразованиях (Травникова О.Е., 2009)

Таблица 1. Количество обследованных лиц / % выявления частоты регистрации недостаточности иммунной защиты у больных

Локализация, стадия	К-во лиц	Содержание							
		CD8+ > 0,4 × 10 ⁹ кл/л	CD16+ > 0,4 × 10 ⁹ кл/л	Нейтрофилы < 2 × 10 ⁹ кл/л	Активных фагоцитов < 50 %				
Рак желудка I-II стадии	52	23	44,23	21	40,38	36	69,23	48	92,3
Рак желудка III-IV стадии	93	85	91,40	76	81,72	49	52,69	65	71,43
Рак прямой кишки I-II стадии	48	22	45,83	25	52,08	33	68,75	37	77,08
Рак прямой кишки III-IV стадии	81	75	92,59	68	83,96	66	81,48	73	90,12
Рак матки	129	79	61,24	64	49,62	58	44,96	77	59,69
Рак молочной железы	163	85	52,15	75	46,01	63	38,65	89	54,60
Практически здоровые люди	103	21	20,39	16	16,53	17	16,61	19	18,45

Таблица 2. Содержание внеклеточного пула сигнальных молекул и аутоантител в периферической венозной крови (M ± m и % частоты повышенных концентраций)

Параметры	Практически здоровые (n = 110)		Рак желудка (n = 103)		Рак толстой кишки (105)	
	M±m	к-во /% повышенных	M±m	к-во /% повышенных	M±m	к-во /% повышенных
sCD71, нг/мл	707±53	17/15,45	3185±285 ***	67/ 65,04	3169±0,04***	69 /65,71
CD71+, 10 ⁹ кл/л	0,49±0,04	6 /5,45	0,42±0,06	13/ 11,82	0,45±0,07	16 /15,24
Трансферрин, г/л	2,34±0,11	21/19,09	6,23±0,18**	56/54,36	5,31±0,15**	59 /56,19
sCD25, нг/мл	2,42±0,14	9/8,18	11,23±0,18 ***	52 /50,49	11,28±0,16***	56 /54,37
CD25+, 10 ⁹ кл/л	0,52±0,05	8/6,36	0,66±0,07	21 /20,39	0,69±0,06	18 /17,14
IL-2, пг/мл	3,67±0,15	5/4,55	12,51±0,43 **	29 /28,16	18,92±0,36 **	32 /30,48
sCD23, нг/мл	46,53±3,53	9/ 8,18	185,2±0,85 ***	57 /55,34	193,7±0,94***	62 /59,05
CD23+, 10 ⁹ кл/л	0,32±0,06	10/9,09	0,68±0,09*	18 /17,48	0,63±0,11*	19 /18,09
IgE >100 МЕ/ мл	33,89±0,94	23/11,82	127,9±3,684***	46 /44,66	146,5±2,83***	61 /58,09
Анти ФЛ, IgM, МЕ /мл	4,28±0,05	5 /4,45	9,23±0,11**	26 /26,21	10,23±0,13**	36 /34,29
Анти ФЛ, IgG, МЕ/мл	3,34±0,05	8 /7,27	18,21±0,09***	27 /28,24	8,75±0,09**	31 /29,52
К фосфат. к-те, IgG МЕ/мл	6,32±0,22	18/16,36	22,85±0,09***	42 /40,78	21,55±0,14***	56 /53,33
Ds DNA, МЕ/мл	41,39±0,14	12/ 10,9	54,31±1,19***	56 /54,36	62,75±1,12***	75 / 71,43
Ревматоидный фактор, МЕ/мл	2,48 ±0,09	13 /11,82	12,43±0,26***	49/ 47,57	15,89±0,21***	65/61,90
sCD54, нг/мл	179,81±2,46	19/ 17,27	228,29±4,53***	58 /56,31	249,81±5,42***	66 / 62,85

Примечание: **p < 0,01; ***p < 0,001 — достоверность различий при сравнении с группой практически здоровых лиц

Снижение содержания циркулирующих цитотоксических моноклеаров у больных регистрируется на фоне чрезвычайного увеличения концентрации в сыворотке крови цитокинов IL-1β, TNF-α и IL-2, а также иммуноглобулинов, в т. ч. IgE. Снижение концентрации эффекторных клеток и частота регистрации их дефицита не только значительны при новообразованиях, но и возрастают почти в 2 раза при усугублении заболевания метастазами (табл. 1).

В табл. 2 представлены результаты изучения концентраций сигнальных молекул внеклеточного пула и клеток с их мембранным нахождением, а также иммуноглобулинов и аутоантител.

Установлено, что в крови у больных при раке желудка и раке толстой кишки выше по сравнению с группой практически здоровых людей содержание сывороточных молекул sCD71, sCD25, sCD23, sCD54, а также концентрации аутоантител, IgE и ревматоидного фактора. Частота выявления повышенных концентраций в сыворотке крови сброшенных рецепторов при новообразованиях возрастает в 4–6 раз (p < 0,01–0,001), частота повышенных концентраций IgE и аутоантител — в 3–7 раз. Уровень повышенных концентраций ревматоидного фактора в крови у больных был в 3–16 раз выше, особенно при раке толстой кишки.

Таблица 3. Состав адгезированных лейкоцитов венозной крови человека в условиях in vitro (M ± m, %)

Исследуемые параметры	Лейкоциты практически здоровых	Лейкоциты венозной крови больных				
		лимфолейкоцитом	лимфогранулематозом	раком прямой кишки	раком желудка	раком молочной железы
Общее к-во лейкоцитов, 10 ⁴ кл/мл	6,7±0,45	6.1±0,68	6.4±0,36	6.5±0,47	6,4 ±0,48	6.6±0,39
Адгезированные, %; в том числе:	37,5±2,4 **	23,4±1,8	22,9±1,6	21,8±1,8	22,4±2,3	23,2±2,2
Лимфоциты	18,8±1,2**	8,7±1,8	12,1±1,6	16,7±1,5	12,3±1,2	12,2±1,3
Моноциты	18,2±1,5 **	14,4±1,2	9,5±1,1	9,3±1,7	9,6±1,6	10,6±1,6
Нейтрофильные гранулоциты	0,5±0,06	0,3±0,01	0,7±0,05	0,6±0,08	0,5±0,03	0,4±0,04
Агрегаты клеток,%	19,4±1,3 **	29,6±1,2	28,2±1,9	24,3±1,7	34,2±1,8	30,7±1,7
Адгезированные л-ты, 10 ⁴ кл/мл	2,5±0,31 **	1,43±0,53	1,53±0,35	1,41±0,19	1,43 ±0,16	1,63±0,15
Лимфоцит	1,33±0,05**	0,57±0,04	0,76±0,05	0,65±0,03	0,67 ±0,05	0,79±0,04
Моноциты	0,67±0,03**	0,41±0,07	0,32±0,04	0,28±0,02	0,26 ±0,04	0,34±0,02
Нейтрофильные гранулоциты	0,01±0,002**	0,04±0,003	0,03±0,003	0,12±0,01	0,07±0,005	0,08±0,006

Примечание: **p < 0,01 — достоверность различий при сравнении с группой практически здоровых лиц

Таблица 4. Частота выявления морфологических признаков функциональной активности моноклеаров венозной крови (% , M ± m)

Исследуемые параметры, %	Лейкоциты крови здоровых людей	Лейкоциты крови больных				
		лимфолейкоцитом	лимфогранулематозом	раком прямой кишки	раком желудка	раком молочной железы
Моноциты						
Распластывание	85,7±5,3	26,4±1,9***	34,2±2,9**	36,9±3,4**	25,3±1,7***	47,63±3,6**
Вакуоли	35,7±1,7	30,7±2,4*	25,3±2,9**	31,4±2,7*	33,5±3,1*	29,4±2,6**
Фагосомы	60,7±5,3	43,1±3,5**	57,3±3,6*	42,3±3,2**	44,6±3,7**	49,3±4,1*
Ядрышки	49,6±6,3	36,7±4,5**	25,9±3,4***	22,3±4,2***	29,7±4,6**	32,3±4,8**
Ловушки	4,6±2,3	1,9±0,2**	2,2±0,4**	2,3±0,5**	2,7±0,3*	2,9±0,2*
Клазматоз	3,8±0,7	4,4±0,3*	4,5±0,2**	4,9±0,5**	5,8±0,4***	5,9±0,6***
Лимфоциты						
Распластывание	73,6±3,8	23,6±1,3***	24,7±1,5***	27,8±2,3***	22,5±2,1***	31,8±2,6***
Вакуоли	25,6±1,5	19,5±2,2**	21,5±1,8*	26,6±2,3	22,8±2,6	24,3±1,8
Ядрышки	67,8±6,3	29,6±4,2**	34,7±4,5**	33,8±5,2**	39,9±4,3**	42,3±4,6**
Ловушки	2,3±0,1	1,2±0,3**	1,2±0,4*	1,1±0,2**	1,9±0,5*	1,5±0,2*
Клазматоз	2,1±0,2	3,9±0,2**	3,6±0,4**	4,1±0,3***	4,9±0,2***	4,5±0,5**

Примечание: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001 — достоверность различий при сравнении с группой практически здоровых лиц

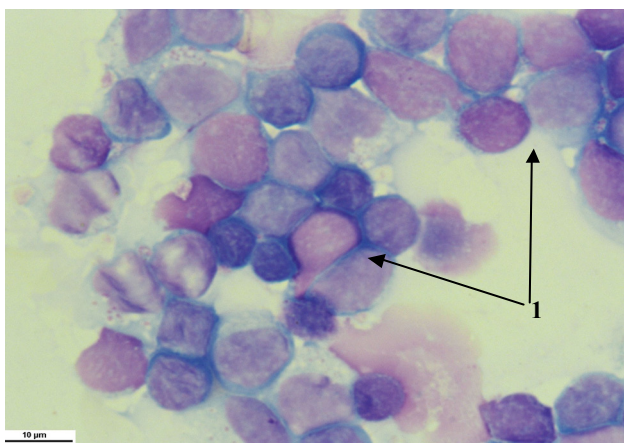


Рис. 1. Адгезия мононуклеаров периферической венозной крови к стеклу. Окраска по Романовскому Гимзе. × 1000; 1 — агрегаты

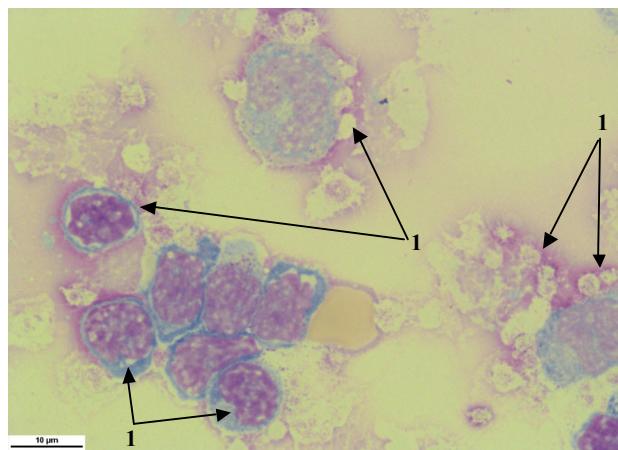


Рис. 2. Адгезия мононуклеаров периферической венозной крови к стеклу. Окраска по Романовскому Гимзе. × 1000. Ядрышки и фагосомы

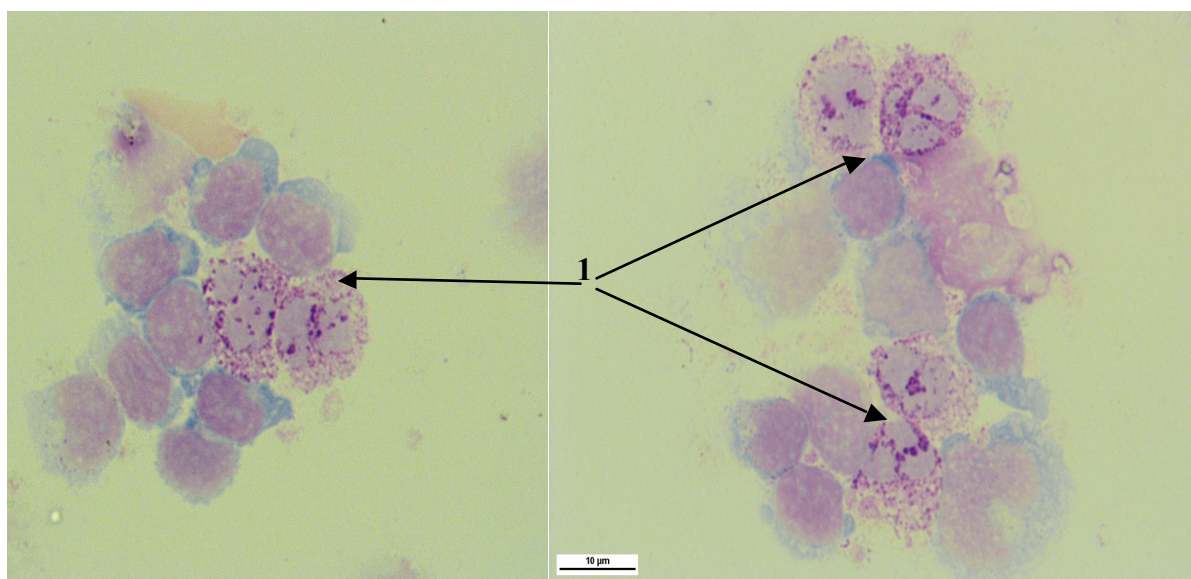


Рис. 3. Адгезия мононуклеаров периферической венозной крови к стеклу. Окраска по Романовскому Гимзе. × 1000; 1 — дегрануляция

Уровень адгезии к стеклу лейкоцитов венозной крови больных в условиях *in vitro* в 1,6–1,8 раза ниже ($p < 0,05-0,01$), чем таковой у практически здоровых лиц. Снижение абсолютного содержания адгезированных к стеклу лимфоцитов и моноцитов при онкопатологии статистически достоверно ($p < 0,01-0,001$). Потеря способности к адгезии лимфоцитов в 2 раза особенно выражена при лимфолейкозе ($p < 0,01$). Снижение абсолютного содержания адгезированных моноцитов более выражено при солидных опухолях; наиболее низкие уровни адгезии моноцитов установлены при раке желудка и раке прямой кишки ($p < 0,05$). Нейтрофильные гранулоциты в исследуемой лейкоцитарной взвеси составляли 1,42–3,08 % от общего содержания клеток, уровень адгезированных нейтрофилов находился в пределах 0,3–0,7 %. И, тем не менее, различия адгезивной способности нейтрофилов лейкоцитарной взвеси больных и практически здоровых лиц

были статистически достоверными в случаях солидных опухолей ($p < 0,05$) (табл.3).

Наиболее выраженные различия функциональной активности адгезированных лейкоцитов (табл. 4) установлены по признаку распластывания клеток по поверхности стекла: % распластанных клеток лейкоцитарной взвеси больных людей, т. е. клеток с увеличением поверхности от 2 до 5 раз, был фактически в 2–3,2 раза ниже. Частота распластывания моноцитов венозной крови больных и практически здоровых лиц ($p < 0,01-0,001$) выше по сравнению с таковой среди лимфоцитов.

Прикрепление клетки к твердой поверхности ассимилировано с выбросом биологически активных субстанций, характерных для специфической функции клетки, который проявляется появлением пустых лизо- и фагосом различного размера, похожих на вакуоли [17]. Частота выявления таких вакуолей в цитоплазме моноцитов крови больных была ниже, чем в группе

сравнения. Подобная закономерность выявлена и в отношении частоты регистрации фагосом в цитоплазме адгезированных к стеклу моноцитов ($p < 0,01$).

Достоверность снижения активности экзотоза лимфоцитами больных установлена при лимфоме и лимфогранулематозе ($p < 0,05-0,01$). Выявлено снижение в 1,5–2 раза частоты регистрации лимфоцитов с наличием ядрышек в крови больных ($p < 0,05-0,01$), что свидетельствует о снижении возможности инициации пролиферативных процессов [18]. Признаки дегрануляции с внеклеточным расположением гранул фагосомальных или лизосомальных ферментов наблюдали у 20–33 % адгезированных клеток; убедительных данных о значимых различиях частоты регистрации дегранулирующих адгезированных к стеклу клеток крови больных не получено; также как не установлено различий в появлении этого признака в зависимости от места локализации опухоли.

Итак, установлено снижение адгезии к стеклу лимфоцитов и моноцитов венозной периферической крови больных со злокачественными новообразованиями. Снижение адгезивной активности к стеклу моноцитов и лимфоцитов периферической крови больных с онкологическими заболеваниями проявляется низким уровнем распластывания клеток, экзофагии и ядерной активности. При онкопатологии выше уровни агрегации и клазматоза (1,5–1,8 раза; $p < 0,01-0,0001$).

Обсуждение

Адгезия клеток к любой относительно твердой поверхности является общебиологической наиболее древней реакцией, индуцирующей функциональную активность, свойственную данной клетке. Оценка адгезии отмытых лейкоцитов периферической крови больных, *in vitro* при отсутствии в реакционных условиях опухолевых клеток и плазмы фактически исключает влияние опухоли и продуктов её метаболизма во время реакции. Можно предполагать, что подавление адгезии лейкоцитов крови больных предопределено. Ингибция адгезии наиболее тесно связана со снижением активности распластывания клеток по стеклу ($r = 0,74$). Распластывание происходит на фоне повышения текучести клеточных мембран за счет обогащения их ненасыщенными жирными кислотами и агрегации на поверхности мембраны различных рецепторных структур [19]. Изменение формы клетки при распластывании с увеличением её тактильной поверхности в десятки раз обеспечивается группированием на мембране различных поверхностных мембранных структур, рецепторов, кластеров дифферен-

циации, костимулирующих молекул и лигандов. Сшивание мембранных рецепторных структур, их агрегация и перераспределение делает доступными для взаимодействия активные центры гликопротеинов клеточной мембраны. Изменение адгезивных свойств и агглютинабельности клеток связаны с митозом, снижением контактного торможения, вирусной трансформацией и малигнизацией.

Снижение функциональной эффективности лейкоцитов не является специфическим фактором при новообразованиях, скорее всего, подобная инерция формируется в результате накопления продуктов длительной активации различных превентивных и регуляторных механизмов по восстановлению гомеостаза. Биологическая активность клеточных мембран предопределяет адсорбцию на ней самых различных структур и формирование их комплексов. Множественные неродственные пептиды могут связываться с одним и тем же сайтом антитела путем взаимодействия с разными наборами частично совпадающих остатков, обуславливая перекрестную реактивность аутоантител [20]. Связывание идет рецепторами для Fc и C3, C1, а также частицами, нагруженными их фрагментами [14]. В клетках многих типов различные интегральные белки наружного слоя мембраны способны образовывать агрегаты, обнаруживая сходность распознающей способности с таковой у антител и фрагментов их деградации [21]. Чем выше концентрация сывороточных молекул, способных к агрегированию, тем выше и их содержание на мембране клеток, контролирующих гомеостаз. Гиперусиление нормальных контролирующих механизмов может доходить до такой степени, что наступает резкое нарушение в экспрессии генов определенных продуктов с резким повышением их концентрации в межклеточной среде и на мембране клеток крови. Такая ситуация становится опасной для клетки из-за лизиса ферментными системами межклеточной среды и крови, поэтому клетка сбрасывает агрегаты путем активизации мембранных протеиназ.

Частота выявления повышенных концентраций в сыворотке крови сброшенных рецепторов при новообразованиях возрастает в 4–6 раз ($p < 0,01-0,001$). Известно, что повышение экспрессии гена рецептора к трансферрину и, соответственно, сбрасывание CD71 в межклеточную среду, происходит во всех случаях необходимости дополнительного поступления в клетку железа. Вероятно, поэтому трансферриновый рецептор наиболее активно формируется на быстро делящихся клетках, как нормальных, так и опухолевых. Повышение экспрессии гена рецептора трансферрина характерно для тканей, с высоким цитотоксическим потенциалом в очагах

воспаления с резким увеличением потребления кислорода, гликолитической активности, образования лактата и увеличения количества лизосом [22]. Увеличение содержания трансферриновых рецепторов фактически отражает реакцию активизации окислительных процессов дополнительным поступлением железа, как специфического активатора каталазы и пероксидазы крови, цитохромоксидазы и цитохрома С в тканях. Трансферрин, осуществляя распределение железа в организме, является связующим звеном метаболических циклов плазма-красный костный мозг-эритроциты-плазма, гемоглобин-плазма, плазма-миоглобин и железосодержащие ферменты-плазма. Но чрезмерное увеличение содержания внеклеточных рецепторов к трансферрину может обусловить неэффективность транспортного перераспределения железа, как специфического активатора каталазы и пероксидазы крови, цитохромоксидазы и цитохрома С в тканях.

Активный синтез IL-2, который обеспечивает пролиферативный ответ CD4+ и CD8+, происходит только после появления мембранного CD71 [23]. Таким образом, шеддинг CD71 и CD25 и повышение их содержания во внеклеточном пуле при чрезмерном выражении шеддинга может снижать уровень клеточно-опосредованного лизиса клеток.

Взаимосвязь ингибиции адгезии лейкоцитов и повышенных концентраций IgE была слабой, но статистически достоверной ($r = -0,56$); фактически, такой же результат получен относительно влияния концентраций sCD23 на уровень адгезии мононуклеаров ($r = -0,58$). CD23 является одним из рецепторов к FcIg (FcRII), имеются сведения о преимуществе связывания этим рецептором IgE. IgE, в отличие от антител других классов, способны распознавать конформационные эпитопы белков, тогда как антитела других классов определяют только линейные [24]. Эта способность обуславливает реакции антителозависимой цитотоксичности даже в тех случаях, когда антигена очень мало. Реагиновая реакция усиливается во много раз присоединением активизации базофилов, тучных клеток и эозинофилов, секретирующих наиболее мощный комплекс цитокинов и вазомоторных аминов [25]. Участие IgE в развитии патологических реакций означает более жесткую реакцию антителозависимой цитотоксичности, которая происходит практически мгновенно. Можно полагать, что через IgE эффекторные клетки реализуют более высокий потенциал антителозависимой цитотоксичности. Степень выраженности данной защитной реакции зависит от концентрации реагинов, количества и спектра медиаторов, выделяемых вовлеченными в данный процесс клетками. Гипертрофированный ответ обуславливает переход

защитной реакции в патологический процесс с повреждением тканей. При онкопатологии повышенные концентрации IgE выявляются в 45–64 % с нарастанием по мере увеличения стадии болезни [26]. Включение гиперэргических реакций в комплексе защитных при злокачественных новообразованиях, с одной стороны, повышает их эффективность, но с другой, увеличивает риск патологического разрушения тканей. Повышение активности шеддинга CD23 и чрезмерные концентрации sCD23 отражают степень этого риска [27].

CD54 (ICAM-1) является лигандом LEA-1, обеспечивает адгезию лейкоцитов к эндотелиоцитам, связывание с лигандами ICAM-1 на поверхности эндотелия, активирует хемокиновые рецепторы, обеспечивает их миграцию и хемотаксис. sCD54 ингибирует эффекторные функции эффекторных клеток [28]. Повышение концентрации sCD54 в крови у онкологических больных ассоциировано с агрегацией лимфоцитов и моноцитов ($r = 0,73$ и $0,75$). Связь уровня агрегации лейкоцитов с увеличением концентрации sCD54 объясняется способностью молекул адгезии повышать общую avidность взаимодействия реагирующих структур и формировать образование агрегатов и конгломератов клеток даже без участия антигенреактивных структур [14]. Но увеличение содержания в сыворотке крови sCD54 больных более 300 нг/мл ассоциировано уже со снижением адгезии лейкоцитов ($r = -0,65$). Следует отметить, что содержание молекул адгезии увеличивается не только при опухолевых процессах, но и при различных воспалительных реакциях, инфекциях и аутоиммунных болезнях.

Агрегаты клеток образуются в условиях увеличения поверхностного клеточного натяжения, что происходит при снижении содержания мембранных рецепторных структур и выделения клетками агрегата ферментов с повреждающим эффектом [29].

Увеличивают активность формирования агрегатов лейкоцитов повышение концентраций мембранных, свободных молекул адгезии, интегринов, костимулирующих молекул и фрагментов Fc Ig разных классов [30]. Иммуноглобулины различных классов, агрегируемые на поверхности клетки, усиливают, пролонгируют процесс сшивания рецепторов через агрегацию Fc, тем самым активируют плазменные протеолитические системы, усиливая формирование агрегатов и их лизис [31].

Уровень формирования агрегатов фактически отражает риск возможной необратимости агрегации лейкоцитов, что ведет к различным проблемам регуляции гомеостаза [32]. Чрезмерная агрегация клеток крови может провоцировать

гемолиз и лейкопению, нарушения свертывания крови, являясь патогенетическим механизмом сосудистого лейкостаза, интерстициального отека, гиперэргических реакций. Известно, что агрегация ассоциирована со снижением способности к контактному торможению движения и митоза клетки [33].

Клазматоз, так же, как и шеддинг, избавляет клетки от излишних рецепторных структур. Такая необходимость возникает при значительном повышении содержания в крови первичных и вторичных медиаторов воспаления [34] и активизации ферментных систем плазмы крови [14]. Появление клазматоза, фактически, свидетельствует о перегрузке цитозоля клетки сигналами извне и отражает сбрасывание клеткой потенциально опасных для неё субстанций [16].

Увеличение частоты формирования ловушек также является признаком неэффективности пристеночного переваривания, пиоцитоза и фагоцитоза в организме [35]. Таким образом, повышение активности формирования ловушек, агрегатов и клазмацитоза мононуклеарами крови больных отражает, на наш взгляд, недостаточность эффекторной функции этих клеток при онкопатологии. Накопление аномальных уровней иммуноглобулинов, аутоантител, структур, подобных иммуноглобулинам, сигнальных и ко-стимулирующих молекул и продуктов их деградации в межклеточном пространстве ограничивают эффект рецепторного проведения сигналов [36].

Итак, снижение адгезивной способности мононуклеаров периферической крови больных со злокачественными новообразованиями происходит в результате сбрасывания с мембраны чрезмерных концентраций рецепторных структур. Подавление адгезии к стеклу мононуклеаров венозной крови больных ассоциировано с повышенными концентрациями в сыворотке крови молекул адгезии (sCD54), рецепторов к трансферрину (sCD71), интерлейкину-2 (sCD25) и FcII (sCD23), а также IgE, аутоантител (к фосфолипидам, двухспиральной ДНК и к IgG). Поскольку изменения клеточной мембраны при активации мембранного протелиоза обуславливают реакции во всех мембранах клетки, снижение адгезивных свойств клеток регуляторов гомеостаза интегрально отражает и функциональную недостаточность.

Заключение

Иммунные реакции на злокачественные новообразования характеризуются высоким уровнем гуморального ответа с участием IgE и значительного спектра аутоантител, но низкой эффективностью цитотоксических эффекторных

клеток и фагоцитов. Низкий уровень активности фагоцитов и цитотоксических мононуклеаров периферической крови больных взаимосвязан с подавлением их адгезии к стеклу в условиях *in vitro*. Снижение адгезивных свойств мононуклеаров обусловлено сбрасыванием рецепторных структур с мембраны при чрезмерной перегрузке цитозоля клетки сигналами извне. Потеря адгезивных способностей мононуклеаров сопровождается увеличением частоты формирования агрегатов и клазматоза.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена в рамках программы фундаментальных научных исследований, № гос. регистрации 122011800217-9.

ЛИТЕРАТУРА

- Weinberg RA. The Biology of Cancer. Garland Science. 2006;497. doi:10.1201/9780429258794.
- Мальцева В.Н., Фахчева Н.В., Сафронова В.Г. Мононуклеарные лейкоциты мышей с удаленной опухолью индуцируют резистентность к трансплантации опухолевых клеток животных. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2009;148(7):100-102 [Malteva VN, Fahcheva NV, Safronova VG. Mononuclear leukocytes of mice with a removed tumor induce resistance to transplantation of tumor cells of animals. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2009;148(7):100-102 (In Russ.)].
- Абакумова Т.В., Генинг Т.П., Антонеева И.И., и др. Нейтрофилокины и морфофункциональное состояние циркулирующих нейтрофилов при опухолях яичника. Российский иммунологический журнал. 2021;2(3):355-362 [Abakumova TV, Gening TP, Gening SO, et al. Angiogenic potential of circulating blood neutrophils in endometrial cancer. Russian Journal of Immunology. 2021;23(2):339-44 (In Russ.)]. doi:10.15789/1563-0625-APO-2163.
- Kurilin VV, Kulirov EV, Sokolov AV, et al. Effect of antigen-primed dendritic cell –based immunotherapy on antitumor cellular immune response in patients with colorectal cancer. Russian Journal of Immunology. 2021;23(4):963-968. doi:10.15789/1563-0625-EOA-2251.
- Rao D, Verburg F, Renner K, et al. Metabolic profiles of regulatory T cells in the tumour microenvironment. Cancer Immunol Immunother. 2021;70(9):2417-2427. doi:10.1007/s00262-021-02881-z.
- Berbers RM, van der Wal MM, van Montfrans JM, et al. Chronically activated T-cells retain their inflammatory properties in common variable immunodeficiency. J Clin Immunol. 2021;41(7):1621-1632. doi:10.1007/s10875-021-01084-6.
- Шевченко Ю.А., Кузнецова М.С., Хантакова Ю.Н., и др. Особенности количественной экспрессии рецепторов Checkpoint-молекул PD-1 и T1M-3 НА CD4+ И CD8+ Т-клетках при раке молочной железы разной степени прогрессии. Медицинская иммунология. 2021;4:865-870 [Shevchenko YuA, Kuznetsova MS, Khantakova YuN,

- et al. Quantitative expression features of PD-1 and TIM-3 Checkpoint molecule receptors on CD4⁺ and CD8⁺ T-cells in breast cancer of varying progression degrees. *Russian Journal of Immunology*. 2021;23(4):865–70 (In Russ.]). doi:10.15789/1563-0625-qef-2239.
8. Hazim A, Majithia N, Murphy SJ, et al. Heterogeneity of PD-L1 expression between invasive and lepidic components of lung adenocarcinomas. *Cancer Immunol Immunother*. 2021;70(9):2651-2656. doi:10.1007/s00262-021-02883-x.
 9. Do KT, Manuszak C, Thrash E, et al. Immune modulating activity of the CHK1 inhibitor prexasertib and anti-PD-L1 antibody LY3300054 in patients with high-grade serous ovarian cancer and other solid tumors. *Cancer Immunol Immunother*. 2021;70(10):2991-3000. doi:10.1007/s00262-021-02910-x.
 10. Berry S, Giraldo NA, Green BF, et al. Analysis of multispectral imaging with the AstroPath platform informs efficacy of PD-1 blockade. *Science*. 2021;372(6547):eaba2609. doi:10.1126/science.aba2609.
 11. Wang G, Tajima M, Honjo T, et al. STAT5 interferes with PD-1 transcriptional activation and affects CD8⁺ T-cell sensitivity to PD-1-dependent immunoregulation. *Int Immunol*. 2021;33(11):563-572. doi:10.1093/intimm/dxab059.
 12. Zhao C, Hu X, Xue Q, et al. Reduced counts of various subsets of peripheral blood t lymphocytes in patients with severe course of COVID-19. *Bull Exp Biol Med*. 2022;172(6):721-724. doi:10.1007/s10517-022-05464-9.
 13. Meltzer MS, Macrophage activation for tumor cytotoxicity: characterization of priming and trigger signals during lymphokine activation. *J Immunol*. 1981;127(1):179–183. doi:10.4049/jimmunol.127.1.179.
 14. Jandl JH, Tomlinson AS. The destruction of red cells by antibodies in man. II. Pyrogenic, leukocytic and dermal responses to immune hemolysis. *J Clin Invest*. 1958;37(8):1202-28. doi:10.1172/JCI103710.
 15. Lokshina LA. Plasma membrane proteinases from lymphoid cells and their biological functions. *Bioorg Chem*. 1998;24(5):323-31.
 16. Avrameas S, Leduc EH. Detection of simultaneous antibody synthesis in plasma cells and specialized lymphocytes in rabbit lymph nodes. *J Exp Med*. 1970;131(6):1137-68. doi:10.1084/jem.131.6.1137.
 17. Thorne EG, Kölsch I, Schwartzmann N, et al. In vivo effects of lymphokines: An ultrastructural study. *Clin Res*. 1975;23:455a.
 18. Zölzer F, Hon Z, Skalická ZF, et al. Micronuclei in lymphocytes from radon spa personnel in the Czech Republic. *Int Arch Occup Environ Health*. 2013;86(6):629-33. doi:10.1007/s00420-012-0795-z.
 19. Smolen JE, Shohet SB. Remodeling of granulocyte membrane fatty acids during phagocytosis. *J Clin Invest*. 1974;53(3):726-34. doi:10.1172/JCI107611.
 20. Leo J. Информационное многообразие как новый механизм перекрестной реактивности аутоантител. Иммунофизиология. Естественный аутоиммунитет в норме и патологии. М. 2008:66-72 [Leo J. Information diversity as a new mechanism of autoantibody cross-reactivity. *Immunophysiology. Natural autoimmunity in norm and pathology*. М. 2008:66-72 (In Russ.)].
 21. Mareeva T, Martinez-Hackert E, Sykulev Y. How a T cell receptor-like antibody recognizes major histocompatibility complex-bound peptide. *J Biol Chem*. 2008;283(43):29053-9. doi:10.1074/jbc.M804996200.
 22. Greaves MF, Hariri G, Newman RA, et al. Selective expression of the common acute lymphoblastic leukemia (gp 100) antigen on immature lymphoid cells and their malignant counterparts. *Blood*. 1983;61(4):628-39. doi:10.1182/blood.v61.4.628.628.
 23. Steenblock ER, Fadel T, Labowsky M, et al. An artificial antigen-presenting cell with paracrine delivery of IL-2 impacts the magnitude and direction of the T cell response. *J Biol Chem*. 2011;286(40):34883-92. doi:10.1074/jbc.M111.276329.
 24. Bøgh KL, Nielsen H, Eiwegger T, et al. IgE versus IgG4 epitopes of the peanut allergen Ara h 1 in patients with severe allergy. *Mol Immunol*. 2014;58(2):169-76. doi:10.1016/j.molimm.2013.11.014.
 25. Maurer D, Ebner C, Reininger B, et al. The high affinity IgE receptor (Fc epsilon RI) mediates IgE-dependent allergen presentation. *J Immunol*. 1995;154(12):6285-90. doi:10.4049/jimmunol.154.12.6285.
 26. Добродеева Л.К., Патракеева В.П., Стрекаловская М.Ю. Иммунные реакции в зависимости от стадии онкологического заболевания. Якутский медицинский журнал. 2022;78(2):60-63 [Dobrodeeva LK, Patrakeeva VP, Strekalovskaya MYu. Dependence of immune reactions on the stage of oncological disease. *Yakut Medical Journal*. 2022;78(2):60-63 (In Russ.)]. doi:10.25789/YMJ.2022.78.16.
 27. Samodova AV, Dobrodeeva LK. Role of shedding in the activity of immunocompetent cells with reagin protection mechanism. *Human Physiology*. 2012;38(4):114-20.
 28. Melis M, Pace E, Siena L, et al. Biologically active intercellular adhesion molecule-1 is shed as dimers by a regulated mechanism in the inflamed pleural space. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(8):1131-8. doi:10.1164/rccm.200207-6540C.
 29. Salvin SB, Sell S, Nishio J. Activity in vitro of lymphocytes and macrophages in delayed hypersensitivity. *J Immunol*. 1971;107(3):655-62. doi:10.4049/jimmunol.107.3.655.
 30. Перфильева Ю.В., Аббаллов А., Кустова Е.А., Урозалиева Н.Т. Экспрессия маркеров адгезии CD621, CD44, CXCR4 на НК клетках. Цитокины и воспаление. 2012;11(1):86-90 [Perfileva YuV, Abballov AE, Kustova EA, Urozaliev NT. Expression of adhesion markers CD621, CD44, CXCR4 on NK cells. *Cytokines and Inflammation*. 2012;11(1):86-90 (In Russ.)].
 31. Izumida Y, Seiyama A, Maeda N. Erythrocyte aggregation: Bridging by macromolecules and electrostatic repulsion by sialic acid. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*. 1991;1067(2):221–6. doi:10.1016/0005-2736(91)90047-c.
 32. Cooper MA, Fehniger TA, Caligiuri MA. The biology of human natural killer-cell subsets. *Trends Immunol*. 2001;22(11):633-40. doi:10.1016/s1471-4906(01)02060-9.
 33. Craddock PR, Fehr J, Dalmasso AP, et al. Hemodialysis leukopenia. Pulmonary vascular leukostasis resulting from complement activation by dialyzer cellophane membranes. *J Clin Invest*. 1977;59(5):879-88. doi:10.1172/JCI108710.
 34. Weng X, Cloutier G, Beaulieu R, et al. Influence of acute-phase proteins on erythrocyte aggregation. *Am J Physiol*. 1996;271(6Pt2):H2346-52. doi:10.1152/ajpheart.1996.271.6.H2346.
 35. Remijsen Q, Vanden Berghe T, Wirawan E, et al. Neutrophil extracellular trap cell death requires both autophagy

- and superoxide generation. *Cell Res.* 2011;21(2):290-304. doi:10.1038/cr.2010.150.
36. Gardiner CM. Killer cell immunoglobulin-like receptors on NK cells: the how, where and why. *Int J Immunogenet.* 2008;35(1):1-8. doi:10.1111/j.1744-313X.2007.00739.x.
37. Anderson KJ, Allen RL. Regulation of T-cell immunity by leucocyte immunoglobulin-like receptors: innate immune receptors for self on antigen-presenting cells. *Immunology.* 2009;127(1):8-17. doi:10.1111/j.1365-2567.2009.03097.x.
- Поступила в редакцию 20.02.2023
Прошла рецензирование 31.05.2023
Принята в печать 15.06.2023

Сведения об авторах

Добродеева Лилия Константиновна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3211-7716>.

**Самодова Анна Васильевна*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9835-8083>, annapoletaeva2008@yandex.ru.

Dobrodeeva Liliya Konstantinovna, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3211-7716>.

**Samodova Anna Vasilievna*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9835-8083>, email: annapoletaeva2008@yandex.ru.