

УДК 612.017.1(470.1)

МИТОХОНДРИАЛЬНЫЙ ПУТЬ ИНИЦИАЦИИ АПОПТОЗА ЛИМФОЦИТОВ НА ФОНЕ ПОДАВЛЕНИЯ ПРОЛИФЕРАЦИИ Т-КЛЕТОК ПРИ ЛИМФОПЕНИИ У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЖИТЕЛЕЙ АРКТИКИ

© 2018 г. О. А. Ставинская, Л. К. Добродеева

Институт физиологии природных адаптаций ФГБУН «Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н. П. Лавёрова» Российской академии наук, г. Архангельск

Цель – изучить показатели апоптоза (программируемой гибели) лимфоцитов крови при лимфопении у практически здоровых людей в возрасте от 20 до 60 лет, проживающих и работающих в Архангельской области Российской Федерации. **Методы.** Апоптоз лимфоцитов оценивали методом проточной лазерной цитофлуориметрии. Концентрацию цитокинов и медиаторов апоптоза в крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа. В мазках крови, окрашенных по Романовскому – Гимзе, изучали лимфоцитогамму. Содержание фенотипов лимфоцитов устанавливали методом двойной пероксидазной метки с использованием моноклональных антител. Тип исследования – ретроспективный, выборки случайные, одномоментные. Генеральная совокупность – жители севера европейской территории России. Границы нормального распределения количественных показателей выявляли при помощи критерия Шапиро – Уилка. Значимость различий между группами оценивали с помощью параметрического t-критерия Стьюдента и критерия Уилкоксона. Исследование проводили с соблюдением основных норм биомедицинской этики. **Результаты.** Для реализации поставленной цели выделили две группы обследуемых лиц: с нормальным ($2,5-4,0 \times 10^9$ кл/л, $n = 44$) и пониженным ($<1,5 \times 10^9$ кл/л, $n = 32$) уровнями лимфоцитов в крови. Группы были практически равноценны по возрасту и полу. Установлено, что недостаток содержания лимфоцитов в крови практически здоровых жителей Арктики ассоциирован с ингибированием процессов пролиферации в системе лимфоцитов со снижением количества CD10+ и уровня IL-2. У обследованных людей растут концентрации провоспалительных цитокинов, цитотоксических клеток и трансферрина. **Вывод.** Уровень активности апоптоза лимфоцитов на фоне лимфопении не меняется, но регистрируется преобладание митохондриального пути его инициации, что взаимосвязано с недостаточностью энергетического обеспечения клетки.

Ключевые слова: апоптоз лимфоцитов, лимфопения, цитокины, жители Арктики.

MITOCHONDRIAL WAY OF INITIATION OF APOPTOSIS OF LYMPHOCYTES AGAINST THE BACKGROUND OF SUPPRESSION OF PROLIFERATION OF T-CELLS AT LIMFOPENIA AT ALMOST HEALTHY INHABITANTS OF THE ARCTIC

O. A. Stavinskaya, L. K. Dobrodeeva

Institute of Environmental Physiology of Federal Center for integrated Arctic research
of the Russian Academy of Sciences, Arkhangelsk, Russia

Purpose - to study apoptosis indicators (programmed death) of blood lymphocytes at a limfopenia at almost healthy aged people from 20 to 60 years, living and working in the Arkhangelsk region of the Russian Federation. **Methods.** Apoptosis of lymphocytes was estimated by method of a flow laser cytofluorimetry. Definition of concentration of cytokines and mediators of apoptosis to blood was carried out by method of the solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay. In dabs of blood stain across Romanovsky's - Giemsa studied a limfocytogramma. The maintenance of phenotypes of lymphocytes was determined by method of a double peroxidase tag with use of monoclonal antibodies. Research type retrospective, selections casual, one-stage. Population - inhabitants of the North of the European territory of Russia. Borders of normal distribution of quantitative indices defined by means of Shapiro - Wilk test statistics. Reliability of distinctions between groups was estimated by means of parametrical t-criterion of Student's and Uilkokson's test. The research was conducted with respect for the main standards of biomedical ethics. **Results.** For realization of a goal two groups of the examined persons have been allocated: with normal ($2,5-4,0 \times 10^9$ c/l, $n = 44$) and lowered ($<1,5 \times 10^9$ c/l, $n = 32$) the level of lymphocytes in blood. Groups were almost equivalent on age and a sex. Reliability of distinctions between groups was estimated by means of parametrical t-criterion of Student's and Uilkokson's test. It is established that the lack of maintenance of lymphocytes of blood of almost healthy inhabitants of the Arctic is associated with an inhibition of processes of proliferation in system of lymphocytes with decrease in quantity of CD10+ and the IL-2 level. At the examined people concentration of pro-inflammatory cytokines, cytotoxic cells and a transferrin grow. **Conclusions.** Level of activity of apoptosis of lymphocytes against the background of a limfopenia doesn't change, but prevalence of a mitochondrial way of his initiation is registered that is interconnected with insufficiency of power providing a cell.

Key words: apoptosis of lymphocytes, lymphopenia, cytokines, inhabitants of the Arctic

Библиографическая ссылка:

Ставинская О. А., Добродеева Л. К. Преобладание митохондриального пути инициации апоптоза лимфоцитов на фоне подавления пролиферации Т-клеток при лимфопении у практически здоровых жителей Арктики // Экология человека. 2018. № 5. С. 22–27.

Stavinskaya O. A., Dobrodeeva L. K. Mitochondrial Way of Apoptosis of Lymphocytes against the Background of Suppression of Proliferation of T-cells at Limfopenia at Almost Healthy Inhabitants of the Arctic. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2018, 5, pp. 22-27.

Среди различных вариантов дисбалансов иммунологической реактивности у практически здоровых жителей Архангельской области значительную долю — $(23,2 \pm 0,35) \%$ занимают лимфопения, или дефицит содержания в крови циркулирующих лимфоцитов менее $1,5 \times 10^9$ кл/л (рис. 1).

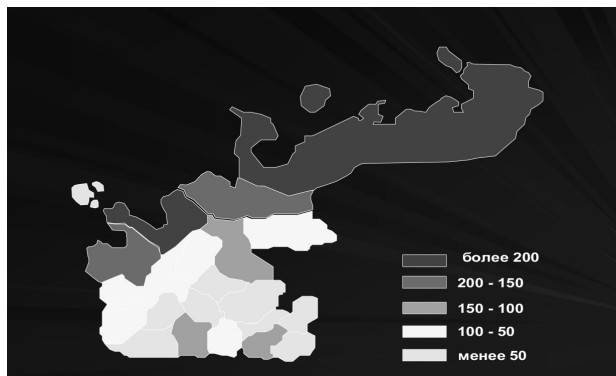


Рис. 1. Частота регистрации лимфопении у взрослых жителей Арктики (на 1 000 человек)

Лимфопения может служить признаком сокращения адаптивного иммунного ответа, в результате чего снижается количество клонов лимфоцитов, несущих специфические антигенраспознающие рецепторы и корецепторы. Кроме того, может наблюдаться недостаточность в процессе формирования иммунных клеток памяти, экспрессирующих на своей мембране ингибирующие активацию молекулярные структуры. При повторном попадании антигена в организм человека в условиях лимфопении повышается вероятность развития инфекционного процесса с формированием хронических патологий.

У обследованных практически здоровых женщин 35–45 лет лимфопения выявлена в 32 % случаев [1]. Для данных лиц характерен низкий уровень спонтанной лимфопролиферации как по содержанию больших гранулярных лимфоцитов в структуре лимфоцитогаммы, так и в условиях *in vitro* при культивировании лимфоцитов без митогена. Значительные уровни лимфопении установлены у детей Приморского, Каргопольского, Вилегодского районов, на Соловецких островах. Недостаток содержания лимфоцитов в крови отражается в снижении общей концентрации Т-лимфоцитов CD5+ и функционально активных CD3+, высоком уровне Т-хелперных иммунодефицитов, меньшем количестве клеток с рецептором к IL-2. У взрослых жителей городов Новодвинска и Коржамы, проживающих в условиях влияния целлюлозно-бумажного производства, уровень дефицита Т-лимфоцитов CD5+, CD3+ выражен в большей степени, чем в среднем по Архангельской области [2].

Сравнительный анализ результатов выявления лимфопений и лимфопролифераций свидетельствует, что лимфопении развиваются, как правило (в 85 % случаев), после продолжительных или частых лимфопролифераций с увеличением в крови молодых форм клеток. Такие реакции, половина из которых явля-

ются скрытыми и выявляются только повышенным содержанием CD7+ и CD10+ лимфоцитов, могут возникать на инфекцию, переохлаждение, смену фотопериодики, иономагнитные возмущения. Возможно, причиной возникновения лимфопений у практически здоровых людей служит активизация апоптоза, или программируемая гибель клеток. В связи с этим целью работы было исследование процесса апоптоза в развитии лимфопений, регистрируемых среди дефектов иммунологической реактивности жителей Архангельской области.

Апоптоз — это безопасная элиминация отработанных, мутировавших, инфицированных клеток, проявляющаяся фрагментацией хроматина, кариорексисом, лизисом ядра с образованием апоптотических телец (участков клетки, окруженных мембраной). Программируемая гибель отличается от некроза тем, что она обеспечивается нарушением целостности клеточной мембраны с последующим повреждением внутриклеточных органелл и ядра. Клетки метятся к апоптозу сигнальными молекулами семейства фактора некроза опухоли (TNF) при внешнем пути инициации апоптоза; внутренний путь определяется нарушениями митохондриальной функции.

Методы

Проведено обследование 76 практически здоровых людей в возрасте от 20 до 60 лет, проживающих и работающих в Архангельской области Российской Федерации. Обследуемые являлись клинически здоровыми добровольцами, не страдавшими острыми инфекционными заболеваниями, у которых не было выявлено признаков аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваний, частота острых респираторных заболеваний составляла не более 1 раза в год. Исследование проводили с соблюдением основных норм биомедицинской этики, утвержденных Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований (2000). Для изучения взаимосвязи содержания циркулирующих лимфоцитов и состояния программируемой клеточной гибели были выделены две группы обследуемых лиц: с нормальным ($2,5-4,0 \times 10^9$ кл/л, $n = 44$) и пониженным ($<1,5 \times 10^9$ кл/л, $n = 32$) уровнем лимфоцитов в крови — средние значения составляли $(2,97 \pm 0,04)$ и $(1,23 \pm 0,04) \times 10^9$ кл/л соответственно, $p < 0,001$. Группы были практически равноценны по возрасту — $(25,9 \pm 1,6)$ и $(25,3 \pm 1,5)$ года и полу (65–70 % женщин и 30–35 % мужчин).

Программируемую гибель лимфоцитов периферической крови оценивали с помощью FITC-аннексина-V, специфически связывающегося с участками фосфатидилсерина на мембранах апоптотических клеток, и пропидиума йодида, позволяющего дифференцировать клетки с интактной и проницаемой мембраной. Анализ апоптотически измененных лимфоцитов AnV+/PI— проводился на проточном цитофлуориметре Epics XL (Beckman Coulter, США). В мазках крови, окрашенных

по Романовскому — Гимзе, определяли лимфоцитогранию с выделением малых (диаметр клетки до 8 мкм), средних (8–12 мкм) и больших (более 12 мкм) лимфоцитов. Методом твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке крови выявляли концентрации TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, sFasL, TRAIL, цитохрома *c* (Bender MedSystems, Австрия). Данным методом также детектировали уровни трансферрина и IgA в крови, используя реактивы компаний DiaSys и Seramun Diagnostica (Германия). Реакцию оценивали с помощью фотометра Multiskan MS (Labsystems, Финляндия) при длине волны 450 нм. Содержание фенотипов лимфоцитов определяли методом двойной пероксидазной метки с использованием моноклональных антител (НПЦ «МедБиоСпектр», Россия).

Результаты исследования обработаны с использованием пакета прикладных программ Statistica 6 (StatSoft, США). Тип исследования — ретроспективный, выборки случайные, одномоментные. Генеральная совокупность — жители севера европейской территории России. Границы нормального распределения количественных показателей определяли при помощи критерия Шапиро — Уилка. При анализе полученных результатов использовали среднее значение и стандартное отклонение, медиану и нижний, верхний квартили. Значимость различий между группами оценивали с помощью параметрического *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок и непараметрического критерия Уилкоксона. Статистическая значимость присваивалась при значении $p < 0,05$.

Результаты

Дефицит лимфоцитов в крови менее $1,5 \times 10^9$ кл/л у обследованных практически здоровых жителей Арктики сопровождается сокращением относительного содержания фенотипов CD10+, CD16+, CD23+, CD25+, CD95+, HLADR (рис. 2).

Уровень цитотоксических лимфоцитов CD8+, наоборот, растет без изменения со стороны зрелых Т-клеток (CD3+), Т-хелперов (CD4+) и клеток с рецептором к трансферрину (CD71+). При лимфопении наблюдается увеличение количества само-

го трансферрина с 204,5 (185,3–235,8) до 285,3 (204,2–419,1) мг/дл, $p = 0,001$. Апоптоз лимфоцитов в процентном выражении не имеет статистически значимых различий у лиц с нормальным и пониженным уровнем лимфоцитов в крови (таблица), как и показатель их некроза. При лимфопении уменьшается абсолютное содержание апоптотических AnV+/PI– и некротизированных AnV+/PI+ клеток по сравнению с таковым уровнем у людей с нормальным содержанием циркулирующих лимфоцитов. Кроме того, в крови падает концентрация TRAIL, но увеличивается количество цитохрома *c* и sFasL.

Содержание иммунологических показателей в крови практически здоровых людей в зависимости от общего уровня лимфоцитов

Показатель	Лимфоциты $2,5-4,0 \times 10^9$ кл/л	Лимфоциты $<1,5 \times 10^9$ кл/л	p
Апоптотические лимфоциты AnV+/PI–, % в абс., $\times 10^9$ кл/л	$4,37 \pm 0,58$	$5,04 \pm 0,91$	0,083
	$0,13 \pm 0,02$	$0,06 \pm 0,01$	0,032
Некротические лимфоциты AnV+/PI+, % в абс., $\times 10^9$ кл/л	$1,81 \pm 0,55$	$1,39 \pm 0,41$	0,076
	$0,05 \pm 0,01$	$0,01 \pm 0,004$	0,023
TNF α , пг/мл	20,8 (29,4–42,6)	36,2 (15,1–114,6)	0,014
IFN γ , пг/мл	8,2 (2,3–19,9)	32,9 (4,2–91,1)	0,002
IL-2, пг/мл	12,3 (2,7–16,3)	3,7 (2,3–11,8)	0,013
IL-4, пг/мл	3,5 (1,7–6,9)	10,6 (4,9–72,7)	0,024
IL-6, пг/мл	9,1 (3,5–10,8)	10,7 (7,2–14,5)	0,078
IL-10, пг/мл	0,52 (0,14–0,88)	0,34 (0,06–0,74)	0,022
TRAIL, пг/мл	14,6 (5,2–49,1)	11,9 (11,4–55,6)	0,031
sFasL, нг/мл	0,07 (0,04–0,12)	0,12 (0,06–0,17)	0,014
Цитохром <i>c</i> , нг/мл	0,07 (0,05–0,10)	0,1 (0,07–0,12)	0,028

Лимфоцитограния периферической крови в условиях лимфопении характеризуется повышением

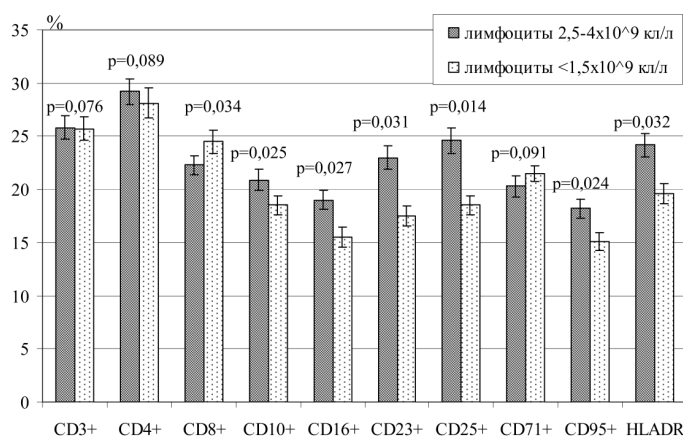


Рис. 2. Содержание фенотипов лимфоцитов в крови практически здоровых жителей Арктики в зависимости от общего уровня лимфоцитов

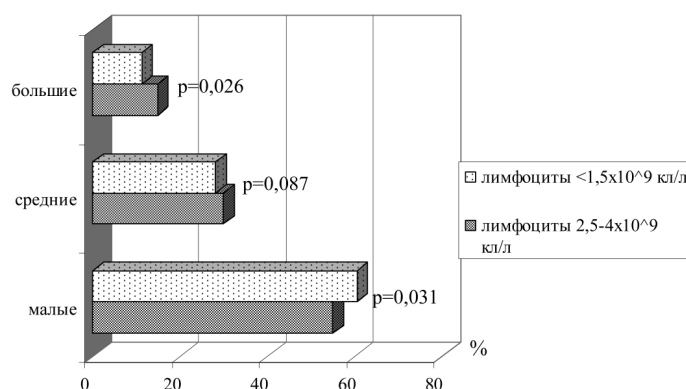


Рис. 3. Лимфоцитогрессию крови практически здоровых жителей Арктики в зависимости от общего содержания лимфоцитов

относительного уровня малых клеток и снижением числа больших без изменения со стороны средних лимфоцитов (рис. 3).

Цитокиновый профиль людей с дефицитом содержания лимфоцитов характеризуется увеличением концентрации $IFN\gamma$, IL-4 и $TNF\alpha$ на фоне уровня IL-6, практически одинакового по сравнению с таковым у лиц с нормальным содержанием лимфоцитов в крови (см. таблицу). Однако при лимфопении регистрируется снижение концентраций IL-2 и IL-10.

Обсуждение результатов

Выявленное снижение уровня активизации лимфоцитов за счет сокращения чувствительности к IL-2 и антигенам главного комплекса гистосовместимости класса II, уменьшение пролиферативной реакции в системе лимфоцитов и их дифференцировки в совокупности обуславливает развитие выраженной лимфопении у практически здоровых людей. Относительный показатель апоптоза лимфоцитов при этом не меняется, как и клеточной гибели путем некроза. Однако изменяется путь инициации апоптоза: подавляется внешний рецепторный механизм активизации программируемой гибели, замещаясь митохондриальным вариантом инициации апоптоза. Так, содержание CD95+ и концентрация апоптоз-индуцирующего лиганда TRAIL снижается, но возрастает уровень цитохрома c. В результате угасания программируемой гибели лимфоцитов по механизму Fas повышается уровень протеолитического шединга (сброса) отработанных молекул FasL в межклеточное пространство. Можно сделать вывод, что апоптоз не является ведущей причиной развития лимфопении. Вероятно, дефицит лимфоцитов в крови практически здоровых людей объясняется снижением активности процессов пролиферации, ассоциированных с низкими уровнями содержания IL-2 и клеток с рецептором к данному цитокину (CD25+). Известно, что IL-2 стимулирует пролиферацию лимфоцитов с рецептором CD25+ сразу после появления на клеточной мембране рецептора к трансферрину (CD71+) [6]. Экспрессия гена рецептора к трансферрину при лимфопении не возрастает, содержание самого трансферрина в сыворотке крови заметно повышается. Появление

мембранного CD71 ассоциировано с ростом потребности клетки в энергетическом ресурсе и железе, транспортируемом железосодержащими белками, главным из которых является трансферрин. Трансферрин активирует Т-лимфоциты, стимулирует выработку IL-2, синтез ДНК и пролиферацию клеток [16]. Трансферриновый рецептор широко экспрессируется на незрелых клетках, тканях плаценты и быстро делящихся клетках как в норме, так и при опухолях [19].

В нашем исследовании снижение уровня лимфопролиферативной активности при изучаемых вариантах лимфопении у практически здоровых на момент эксперимента людей доказывается низкими концентрациями активированных клеток и лимфоцитов, способных к пролиферации (CD10+). Мембранный CD10 характерен для молодых пролиферирующих клеток различного типа, в том числе нейтрофилов, эпителиоцитов, моноцитов, Т- и В-лимфоцитов, тимоцитов, гепатоцитов, клеток лейкемии [7, 12, 14, 15]. Известно, что CD10 имеет активность цинксвязывающей металлопротеазы, которая гидролизует брадикинин, энкефалин и субстанцию Р. Повышение экспрессии гена CD10 связано с активизацией клеток, повышением в сыворотке крови $TNF\alpha$ и С5а; считается, что мембранный CD10 обуславливает способность клетки отвечать на множество воспалительных пептидов [20].

Популяция CD8+ является неоднородной, выполняющей цитолитические функции Т-лимфоцитов, которые могут обеспечивать, в том числе, иммунодепрессивные эффекты. Активизация Т-лимфоцитов приводит к формированию двух независимых субпопуляций, одна из которых запрограммирована на киллерно/супрессорную функцию, вторая призвана помогать другим типам клеток в иммунном ответе [5, 8]. Молекулам HLA-DR, содержание которых ниже на фоне лимфопении, отводится ключевая роль в регуляции активности всех антигенпредставляющих клеток [3, 4]. Аутокринный сигнал $IFN-\gamma$, уровень которого также растет при лимфопении, промотирует дифференцировку CD8 и стимулирует усиление эффекторной их функции [11].

Превращение индукторной антиген-реактивной Т-клетки в супрессорную происходит, скорее всего, по типу обратной связи, ибо степень супрессорной

активности увеличивается пропорционально уровню активирования индукторов. Мишенью действия супрессоров являются те же индукторные клетки, ответственные за активацию данного пути дифференцировки [9, 10]. Считается, что приобретение цитолитической функции связано с потерей предшественниками дифференцирующих молекул [13, 17].

Таким образом, активизация цитотоксических Т-клеток на фоне лимфопении фактически может отражать компенсаторную регуляцию уровня пролиферации на фоне лимфопении. Известно, что снижение содержания лимфоцитов в крови происходит параллельно увеличению митотической активности в лимфатических узлах: увеличиваются размеры паракортикальной зоны, нарастает содержание малых, больших лимфоцитов и бластов [18]. Позже (от 6 часов до 3–7 дней) лимфопролиферативные процессы появляются в паракортикальной зоне и зоне фолликулов с формированием плазмоклеточной реакции.

Недостаток содержания лимфоцитов в крови практически здоровых жителей Арктики ассоциирован с ингибцией процессов пролиферации в системе лимфоцитов со снижением уровня CD10+ и концентрации IL-2. Активность апоптоза лимфоцитов на фоне лимфопении не изменяется, но регистрируется преобладание митохондриального пути его инициации, что взаимосвязано с недостаточностью энергетического обеспечения клетки.

Список литературы

1. Добродеева Л. К., Жилина Л. П. Иммунологическая реактивность, состояние здоровья населения Архангельской области. Екатеринбург: УрО РАН, 2004. 229 с.
2. Добродеева Л. К. Иммунологическое районирование. Сыктывкар: Изд-во Коми научного центра УрО РАН, 2001. 112 с.
3. Мазуров Д. В., Мастеряк Ю. А., Пинегин Б. В. Возрастные изменения Т-лимфоцитов человека, несущих маркеры CD45RO HLADR // Иммунология. 2002. № 5. С. 77–79.
4. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Оценка иммунного статуса человека в норме и патологии // Иммунология. 2001. № 4. С. 4–6.
5. Alter B. J., Schendel D., Bach M. L., Bach F. H., Klein J., Stimpfling J. Cell-mediated lympholysis. Importance of serologically defined H-2 regions // J. Exp. Med. 1977. Vol. 137. P. 1503–1511.
6. Boyman O., Sprent J. The role of interleukin-2 during homeostasis and activation of the immune system // Nature Reviews Immunology. 2012. Vol. 12. P. 180–190.
7. Braun M. P., Martin P. J., Ledbetter J. A., Hansen J. A. Granulocytes and cultured human fibroblasts express common acute lymphoblastic leukemia-associated antigens // Blood. 1983. Vol. 61. P. 718.
8. Cantor H., Boyse E. A. Functional subclasses of T-lymphocytes bearing different Ly antigens // J. Exp. Med. 1975. Vol. 141. P. 1930–1938.
9. Cantor H., Gershon R. K. Immunological circuits: cellular composition // Fed. Proc. 1979. Vol. 38. P. 2058–2064.
10. Cantor H., Hugenberg J., McVay-Boudreau L., Eardley D. D., Kemp J., Shen F., Gershon R. K. Immunoregulatory circuits among T-cell sets: Identification

of a subpopulation of T-helper cells that induce feedback circuits // J. Exp. Med. 1978. Vol. 148. P. 871–883.

11. Curtsinger J. M., Agarwal P., Lins D. C., Mescher M. F. Autocrine IFN- γ promotes naive CD8 T cell differentiation and synergizes with IFN α to stimulate strong function // J. Immunol. 2012. Vol. 189. P. 659–668.

12. Greaves M. F., Hariri G., Newman R. A., Sutherland D. R., Ritter M. A., Ritz J. Selective expression of the common acute lymphoblastic leukemia (gp 100) antigen on immature lymphoid cells and their malignant counterparts // Blood. 1983. Vol. 61. P. 628.

13. Hardt C., Pfisenmaier K., Rollinghoff M., Klein J., Wagner H. Alloreactive and H-2 restricted Lyt 23 cytotoxic T lymphocytes derive from a common pool of antecedent Lyt123 precursors // J. Exp. Med. 1980. Vol. 152. P. 1413–1421.

14. Hokland P., Rosenthal P., Griffin J. D., Nadler L. M., Daley J., Hokland M., Schlossman S. F., Ritz J. Purification and characterization of fetal hematopoietic cells that express the common acute lymphoblastic leukemia antigen (CALLA) // J. Exp. Med. 1983. Vol. 157. P. 114.

15. Keating A., Whalen C. K., Singer J. W. Cultured marrow stromal cells express common acute lymphoblastic leukaemia antigen (CALLA): Implications for marrow transplantation // Br. J. Haematol. 1983. Vol. 55. P. 623.

16. Los M., Schenk H., Hexel K., Baeuerle P. A., Droge W., Schulze-Osthoff K. IL-2 gene expression and NF- κ B activation through CD28 requires reactive oxygen production by 5-lipoxygenase // EMBO J. 1995. Vol. 14. P. 3731–3740.

17. Nagy Z. A., Kusnierczyk P., Klein J. Terminal differentiation of T-cells specific for mutant H-2K antigens // J. Immunol. 1981. Vol. 11. P. 167–172.

18. Neudorf S. M., LeBien T. W., Kersey J. H. Characterization of thymocytes expressing the common acute lymphoblastic leukemia antigen // Leuk. Res. 1984. Vol. 8. P. 173.

19. Shipp M., Look A. Hematopoietic differentiation antigens that are membrane associated enzymes: Cutting is the key! // Blood. 1993. Vol. 82. P. 1052.

20. Ship M. A., Stefano G. B., Switzer S. N. CD10 (CALLA)/neutral endopeptidase modulates inflammatory peptide-induced changes in neutrophil morphology, migration, and adhesion proteins and is itself regulated by neutrophil activation // Blood. 1991. Vol. 78. P. 1834–1841.

References

1. Dobrodeeva L. K., Zhilina L. P. *Immunologicheskaya reaktivnost', sostoyaniye zdorov'ya naseleniya Arkhangel'skoi oblasti* [Immunological reactivity, state of health of the population of the Arkhangelsk region]. Yekaterinburg, 2004, 229 p.
2. Dobrodeeva L. K. *Immunologicheskoe raionirovanie* [Immunological division into districts]. Syktyvkar, 2001, 112 p.
3. Mazurov D. V., Masteriak Ju. A., Pinegin B. V. Age changes of the T-lymphocytes of the person bearing markers CD45RO HLADR. *Immunologiya* [Immunology]. 2002, 5, pp. 77–79. [In Russian]
4. Haitov R. M., Pinegin B. V. The assessment of the immune status of the person is normal also of pathology. *Immunologiya* [Immunology]. 2001, 4, pp. 4–6. [In Russian]
5. Alter B. J., Schendel D., Bach M. L., Bach F. H., Klein J., Stimpfling J. Cell-mediated lympholysis. Importance of serologically defined H-2 regions. *J. Exp. Med.* 1977, 137, pp. 1503–1511.
6. Boyman O., Sprent J. The role of interleukin-2 during homeostasis and activation of the immune system. *Nature Reviews Immunology*. 2012, 12, pp. 180–190.

7. Braun M. P., Martin P. J., Ledbetter J. A., Hansen J. A. Granulocytes and cultured human fibroblasts express common acute lymphoblastic leukemia-associated antigens. *Blood*. 1983, 61, pp. 718.
8. Cantor H., Boyse E. A. Functional subclasses of T-lymphocytes bearing different Ly antigens. *J. Exp. Med.* 1975, 141, pp. 1930-1938.
9. Cantor H., Gershon R. K. Immunological circuits: cellular composition. *Fed. Proc.* 1979, 38, pp. 2058-2064.
10. Cantor H., Hugenberger J., McVay-Boudreau L., Eardrey D. D., Kemp J., Shen F., Gershon R. K. Immunoregulatory circuits among T-cell sets: Identification of a subpopulation of T-helper cells that induce feedback circuits. *J. Exp. Med.* 1978, 148, pp. 871-883.
11. Curtsinger J. M., Agarwal P., Lins D. C., Mescher M. F. Autocrine IFN- γ promotes naive CD8 T cell differentiation and synergizes with IFN α to stimulate strong function. *J. Immunol.* 2012, 189, pp. 659-668.
12. Greaves M. F., Hariri G., Newman R. A., Sutherland D. R., Ritter M. A., Ritz J. Selective expression of the common acute lymphoblastic leukemia (gp 100) antigen on immature lymphoid cells and their malignant counterparts. *Blood*. 1983, 61, pp. 628.
13. Hardt C., Pfisenmaier K., Rollinghoff M., Klein J., Wagner H. Alloreactive and H-2 restricted Lyt 23 cytotoxic T lymphocytes derive from a common pool of antecedent Lyt123 precursors. *J. Exp. Med.* 1980, 152, pp. 1413-1421.
14. Hokland P., Rosenthal P., Griffin J. D., Nadler L. M., Daley J., Hokland M., Schlossman S. F., Ritz J. Purification and characterization of fetal hematopoietic cells that express the common acute lymphoblastic leukemia antigen (CALLA). *J. Exp. Med.* 1983, 157, pp. 114.
15. Keating A., Whalen C. K., Singer J. W. Cultured marrow stromal cells express common acute lymphoblastic leukaemia antigen (CALLA): Implications for marrow transplantation. *Br. J. Haematol.* 1983, 55, pp. 623.
16. Los M., Schenk H., Hexel K., Baeuerle P. A., Droge W., Schulze-Osthoff K. IL-2 gene expression and NF-kB activation through CD28 requires reactive oxygen production by 5-lipoxygenase. *EMBO J.* 1995, 14, pp. 3731-3740.
17. Nagy Z. A., Kusnierczyk P., Klein J. Terminal differentiation of T-cells specific for mutant H-2K antigens. *J. Immunol.* 1981, 11, pp. 167-172.
18. Neudorff S. M., LeBien T. W., Kersey J. H. Characterization of thymocytes expressing the common acute lymphoblastic leukemia antigen. *Leuk. Res.* 1984, 8, pp. 173.
19. Shipp M., Look A. Hematopoietic differentiation antigens that are membrane associated enzymes: Cutting is the key! *Blood*. 1993, 82, pp. 1052.
20. Ship M. A., Stefano G. B., Switzer S. N. CD10 (CALLA)/neutral endopeptidase modulates inflammatory peptide-induced changes in neutrophil morphology, migration, and adhesion proteins and is itself regulated by neutrophil activation. *Blood*. 1991, 78, pp. 1834-1841.

Контактная информация:

Ставинская Ольга Александровна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории экологической иммунологии Института физиологии природных адаптаций ФГБУН «Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н. П. Лавёрова» Российской академии наук
 Адрес: 163000, г. Архангельск, пр. Ломоносова, д. 249
 E-mail: ifpa-olga@mail.ru