

УДК [612.42:612.017/1](470.11)

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ШЕДДИНГА РЕЦЕПТОРОВ ЛИМФОЦИТОВ С ПАРАМЕТРАМИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ У ЖИТЕЛЕЙ СЕВЕРА

© 2016 г. О. Е. Карякина, Л. К. Добродеева

Институт физиологии природных адаптаций Федерального исследовательского центра комплексного изучения Арктики РАН, г. Архангельск

В исследовании ретроспективно изучались особенности соотношения мембранной и растворимой форм рецепторов лимфоцитов у 78 практически здоровых жителей г. Архангельска. Результаты статистического анализа позволили оценить взаимосвязь коэффициентов динамики шеддинга рецепторов лимфоцитов CD23 и CD80 с показателями иммунологической реактивности. Установлено, что шеддинг рецепторов не связан с процессами пролиферации и активизации иммунокомпетентных клеток, а сбрасывание рецепторов происходит зрелыми дифференцированными клетками. Высокий коэффициент, отражающий взаимосвязь активности шеддинга мембранных форм лимфоцитов с содержанием цитокинов IL-1 и IL-10 в межклеточной среде, является отражением регуляции биологических процессов по типу обратной связи: увеличение концентрации рецепторов в межклеточной среде посредством цитокинов блокирует экспрессию рецепторов клетки. Низкие значения анализируемых коэффициентов для рецептора CD95 свидетельствуют о том, что апоптозу не подвергаются клетки, освободившиеся в процессе выполнения своей функции от ненужных рецепторных субстанций. Накопление внеклеточного пула рецепторов обеспечивается дефицитом фагоцитоза. Увеличение интенсивности фагоцитоза при максимальной концентрации свободных рецепторов объясняется необходимостью в срочном порядке препятствовать накоплению ненужных субстанций в сыворотке крови.

**Ключевые слова:** шеддинг рецепторов лимфоцитов, CD23, CD80, цитокины, фагоцитарная активность

## CORRELATION OF THE SHEDDING OF LYMPHOCYTES RECEPTORS WITH PARAMETERS OF IMMUNOLOGIC REACTIVITY IN RESIDENTS OF THE NORTH

O. E. Karyakina, L. K. Dobrodeeva

Institute of Environmental Physiology, Federal Center for Integrated Arctic Research,  
Russian Academy of Sciences, Arkhangelsk, Russia

The study retrospectively investigated correlation characteristics of membrane and soluble forms of lymphocyte receptors in 78 healthy people living in the city of Arkhangelsk. The results of a statistical analysis allowed to evaluate the relationship of dynamic indices of shedding lymphocyte receptors CD23 and CD80 to the immunological reactivity indices. It was found that the receptors' shedding was not associated with the processes of proliferation and activation of immune cells, and the receptors abscission occurred by postmitotic mature cells. A high ratio reflecting the relationship of shedding activity of membrane forms of lymphocyte with cytokine IL-1 and IL-10 in the extracellular medium was a reflection of the biological processes regulating the in the form of feedback: increasing of receptor concentration in the extracellular medium by means of cytokine blocked cell receptor expression. Low values of the analyzed indices for CD95 receptor indicated that the cells got free from unnecessary receptor substances in the course of performing its function did not undergo apoptosis. Accumulation of receptors extracellular pool was provided by phagocytosis deficiency. Increase of phagocytosis intensity at a maximum concentration of free receptors was due to the necessity of urgent prevention of unwanted substances accumulation in the blood serum.

**Keywords:** shedding of lymphocyte receptors, CD23, CD80, cytokine, phagocytic activity

### Библиографическая ссылка:

Карякина О. Е., Добродеева Л. К. Взаимосвязь шеддинга рецепторов лимфоцитов с параметрами иммунологической реактивности у жителей Севера // Экология человека. 2016. № 10. С. 29–34.

Karyakina O. E., Dobrodeeva L. K. Correlation of the Shedding of Lymphocytes Receptors with Parameters of Immunologic Reactivity in Residents of the North. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2016, 10, pp. 29-34.

Важную роль в реализации иммунного ответа играют поверхностные мембранные белки иммунокомпетентных клеток, экспрессирующиеся на разных этапах гомеостаза: маркеры активации, дифференцировки, пролиферации, апоптоза. Следует отметить, что каждой стадии дифференцировки соответствует собственный набор клеточных поверхностных антигенов, являющихся маркерами различных клеточных популяций [2].

В настоящее время установлено, что у белков, присутствующих на мембране клеток иммунной си-

стемы, могут быть растворимые гомологи, которые обнаруживаются в биологических жидкостях, в том числе в крови, в разных концентрациях. Таким образом, наряду с мембранными белками в осуществлении иммунных реакций принимают участие и их растворимые формы (s-формы), образующиеся за счёт протеолитического слущивания. Растворимая форма, образованная путем шеддинга, характеризуется отсутствием внутриклеточного и трансмембранного доменов и вследствие этого имеет меньшую молекулярную массу, чем мембранная форма. Присутствующим

щие в её составе внеклеточные домены, как правило, сохраняют свои функциональные возможности, что существенно для выполнения биологической роли, связанной с регуляцией иммунного ответа [16].

Доказано, что s-формы поверхностных мембранных белков иммунокомпетентных клеток обладают иммунорегуляторными свойствами, а их уровни могут отражать процессы активации иммунной системы и служить маркерами течения патологического процесса [1].

Экспрессия мембранных и растворимых форм дифференцировочных антигенов имеет различные механизмы регуляции, а повышение уровня экспрессии мембранного антигена не обязательно влечет за собой увеличение уровня растворимой формы антигена во внеклеточном пространстве и наоборот. Нарушение их равновесного содержания в межклеточном пространстве и биологических жидкостях организма приводит к модуляции межклеточных мембранных взаимодействий и соответственно иммунного ответа. В связи с этим растворимые формы мембранных антигенов рассматривают в качестве эндогенных иммунорегуляторных молекул, интегрированных в глобальную иммунологическую сеть [6].

Следует отметить, что до сих пор не изученным остается вопрос, на каком именно этапе своего развития происходит освобождение мембраны клеток от рецепторов. Имеются сведения, что этот процесс связан с активизацией клетки, то есть процессами её пролиферации и дифференцировки [2, 8, 12]. Однако конкретные данные по этому вопросу отсутствуют. Исходя из этого целью настоящей работы было изучение динамики иммунологических показателей при изменении соотношения мембранных и растворимых форм дифференцировочных антигенов иммунокомпетентных клеток.

### Методы

В настоящем исследовании были использованы материалы иммунологических обследований, проведенных на базе Института физиологии природных адаптаций УрО РАН. Для изучения соотношения мембранной и растворимой форм рецепторов лимфоцитов проведено одномоментное (поперечное) проспективное исследование, в ходе которого были проанализированы результаты обследования иммунного статуса 78 практически здоровых жителей г. Архангельска в возрасте от 25 до 54 лет (мужчин 10 – 12,8 %, женщин 68 – 87,2 %). Комплекс исследований включал определение содержания в периферической крови лимфоцитов фенотипов CD3+, CD4+, CD5+, CD8+, CD10+, CD16+, CD22+, CD23+, CD25+, CD71+, CD80+, CD95+, HLADR+ с помощью непрямой иммунопероксидазной реакции с использованием препаратов лимфоцитов типа «высушенной капли» (реактивы НПЦ «МедБиоСпектр», г. Москва). Были изучены лейкограмма, фагоцитарное число и фагоцитарный показатель. Содержание цитокинов: интерлейкина-1 (IL-1), интерлейкина-6

(IL-6), интерлейкина-10 (IL-10), фактора некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ), иммуноглобулинов (Ig) классов A, M, G, E, PЭА, INF- $\gamma$  определяли с помощью твердофазного иммуноферментного метода. Учет результатов проводили на спектрофотометре серии «Multiscan» (Labsystems, Финляндия). Концентрацию свободных форм мембранных антигенов CD23+, CD80+ в сыворотке крови определяли с помощью твердофазного иммуноферментного метода на анализаторе Evolis фирмы «Bio-RAD» (реактивы «Bender MeSystem», GmbH).

По каждому из перечисленных показателей были рассчитаны параметры описательной статистики (M – среднее арифметическое значение,  $\sigma$  – стандартное отклонение, m – стандартная ошибка среднего, Md – медиана, R – размах, W – коэффициент вариации, границы 95 % доверительного интервала). Проверка законов распределения значений иммунологических показателей выполнялась с использованием статистического  $\chi^2$ -критерия Пирсона. Проверка нулевой гипотезы о равенстве всех средних в исследуемых группах осуществлялась с использованием однофакторного дисперсионного анализа. В условиях неподчинения данных закону нормального распределения сравнение двух разных групп по количественным признакам проводилось с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни.

Для изучения соотношения уровней содержания мембранной и свободной форм дифференцировочных антигенов CD23+ исходные значения в базе данных были разделены на четыре выборки: высокое содержание мембранной формы mCD23+ на фоне значимого снижения (1 группа, n = 24) и повышения (2 группа, n = 18) уровней растворимой формы; высокое содержание свободной формы sCD23+ с одновременным снижением (3 группа, n = 19) и значимо низкой концентрацией мембранной формы (4 группа, n = 17).

Для изучения баланса между мембранной и растворимой формами дифференцировочного антигена CD80+ деление на подгруппы производили следующим образом: параллельно низкое содержание мембранного и свободного рецептора (1 группа, n = 25), повышение концентрации мембранного антигена mCD80+ с одновременно низкими уровнями свободного (2 группа, n = 28), среднее содержание mCD80+ и параллельное повышение концентрации свободной формы sCD80+ (3 группа, n = 25).

Для оценки динамики иммунологических показателей при изменении соотношения между мембранной и свободной формами дифференцировочных антигенов CD23+, CD80+ на основании средних значений, рассчитанных для каждой фазы, были определены коэффициенты динамики – темпы прироста (убыли) (в %) уровней переменных по следующей формуле:

$$T_i = \frac{y_{i+1}}{y_i} \cdot 100 - 100$$

При анализе рассчитанных темпов прироста (убыли) оценке подвергали значения, соответствующие тем иммунологическим показателям, для которых были обнаружены статистически значимые различия в средних уровнях между выделенными группами. Математический и статистический анализ результатов исследования проводился на компьютере IBM/AT-Pentium 4 с использованием пакета прикладных программ «Microsoft Excel 2010» (США) и «Statistica 7.0» («StatSoft», США). Критический уровень значимости (p) в данной работе принимался равным 0,05.

**Результаты**

Рассчитанные в процессе статистического анализа коэффициенты темпа прироста (убыли) позволили проанализировать количественную динамику основных показателей иммунного статуса на различных этапах соотношения уровней mCD23 и sCD23 (табл. 1).

Таблица 1  
Оценка средних темпов изменения уровней (в %) иммунологических показателей в процессе сброса рецептора mCD23 с клетки между выделенными группами

Показатель	1–2 этап шеддинга	p между группами 1 и 2	2–3 этап шеддинга	p между группами 2 и 3	3–4 этап шеддинга	p между группами 3 и 4
CD4+	56,0*	0,042	-37,2	0,095	-24,5	0,250
CD8+	43,3*	0,050	-47,5*	0,002	-11,9	0,527
CD10+	20,4	0,208	-29,2	0,065	-39,1*	0,009
CD22+	21,4	0,362	-29,4	0,294	-47,9*	<0,001
CD16+	52,2*	0,048	-47,1*	<0,001	-22,2	0,299
CD25+	32,3	0,066	-39,2*	0,005	-22,2	0,254
CD71+	32,7	0,091	-36,9	0,055	-34,1	0,177
CD80+	38,6	0,177	-46,8*	0,001	0,0	1,000
CD95+	15,0	0,215	-27,5	0,088	-24,0	0,269
HLADR+	50,0*	0,002	-39,5*	0,033	-38,8	0,052
IgE	55,3*	0,050	-43,6*	0,002	-15,4	0,813
IgA	2,5	0,890	-5,0	0,094	6,8	0,566
IL-1	90,0*	<0,001	33,8	0,501	-16,9	0,635
IL-6	-65,1*	<0,001	7,8	0,826	-36,4	0,093
IL-10	62,4*	0,004	7,4	0,864	64,2*	0,005
%АФ	-23,5	0,196	38,5*	0,036	-31,0	0,079
ФЧ	-25,2	0,085	30,0	0,064	-28,6	0,183
TNF-α	-5,6	0,502	-9,3	0,544	-2,9	0,759
PЭА	-45,0*	0,044	-24,1	0,622	-11,1	0,844
INF	0,0	1,000	-9,2	0,645	4,5	0,856

Примечание. \* – значимые результаты.

Результаты анализа совокупности коэффициентов динамики показали, что поскольку для Т-хелперов (CD4+) и цитотоксических лимфоцитов (CD8+) получены значимые результаты, можно утверждать, что активный шеддинг возникает на фоне повышенной активности дифференциации иммунокомпетентных клеток в тот момент, когда клетка становится зрелой.

Доказательством тому, что в период пролиферативных явлений активизация не связана с шеддингом, является тот факт, что маркеры активизации CD25+, CD71+, HLADR+ не ассоциированы с повышенным содержанием свободных рецепторов. Для указанных показателей значения коэффициентов прироста являются отрицательными.

Анализ коэффициентов показал также, что шеддинг связан с активной дифференцировкой натуральных киллеров (CD16+). Низкие значения анализируемых коэффициентов установлены для рецептора CD95+, это можно объяснить тем, что апоптозу не подвергаются клетки, освободившиеся в процессе выполнения своей функции от ненужных рецепторных субстанций. Можно предположить, что торможению шеддинга будет способствовать активизация апоптоза этих клеток. В пользу этого предположения свидетельствуют данные появления отрицательных коэффициентов прироста между уровнем свободных рецепторов и количеством клеток, меченых к апоптозу.

Отмечена достаточно сильная взаимосвязь шеддинга с увеличением содержания в межклеточном пространстве IL-1 и IL-10. При росте содержания сывороточной формы sCD23 увеличивается процент активных фагоцитов (%АФ), необходимых для утилизации (клиренса) рецепторов и циркулирующих иммунных комплексов. Увеличение интенсивности фагоцитоза в период максимальных концентраций свободных рецепторов объясняется необходимостью в срочном порядке препятствовать накоплению ненужных субстанций в сыворотке крови. Дальнейшее повышение содержания sCD23 снижает концентрации IgE путем образования комплексов CD23 – IgE.

Далее была проанализирована динамика изменения параметров иммунологической реактивности в зависимости от соотношения уровней мембранной и растворимой форм рецептора CD80+. В табл. 2 представлены данные о содержании мембранных и растворимых форм рецептора CD80+, а также иммунологических параметров иммунного фона.

Как и в отношении рецептора CD23+, подтверждается закономерность о том, что активный шеддинг костимулирующих молекул осуществляется дифференцированными иммунокомпетентными клетками (CD4+, CD8+). Отмечены, кроме того, высокие коэффициенты прироста и для уровней натуральных киллеров CD16+, содержание которых сочетается с активным шеддингом. Следует отметить, что в данной ситуации не подтверждается взаимосвязь повышения интенсивности фагоцитоза и содержания внеклеточных рецепторов.

Наиболее тесная взаимосвязь дифференцировки В-лимфоцитов выявлена с экспрессией CD71+, что объясняет, вероятно, энергетическую зависимость указанного процесса. Велик уровень значений коэффициента прироста для CD95+, который значительно выше по сравнению с таковым у Т-лимфоцитов, что свидетельствует о более активном процессе апоптоза В-клеток по сравнению с Т-клетками.

Таблица 2  
Оценка средних темпов изменения уровней (в %) иммунологических показателей в процессе сброса рецептора mCD80 с клетки между выделенными группами

Показатель	1–2 этап шеддинга	Р между группами 1 и 2	2–3 этап шеддинга	Р между группами 2 и 3
CD4+	30,8	0,356	72,6*	0,050
CD8+	10,8	0,732	156,1*	0,003
CD10+	46,4*	0,044	65,9*	0,001
CD22+	51,7*	0,035	47,7*	0,047
CD16+	43,6*	0,012	64,9 *	0,050
CD25+	77,8*	0,009	64,6*	0,005
CD71+	184,4*	<0,001	–29,7	0,062
CD95+	148,6*	0,001	–18,4	0,128
HLADR+	85,7*	0,020	48,1*	0,007
IgE	–2,18	0,959	43,2*	0,009
IgA	5,29	0,776	2,95	0,773
IL-1	81,4*	0,003	26,9	0,700
IL-6	–44,3*	0,039	70,5*	<0,001
IL-10	–2,81	0,945	93,1*	<0,001
%АФ	–1,10	0,951	2,47	0,920
ФЧ	22,2	0,680	13,1	0,675
TNF- $\alpha$	–3,64	0,530	–1,46	0,787
РЭА	–16,4	0,759	–23,9	0,534
INF- $\gamma$	50,0*	0,007	–17,1	0,355
mCD23	68,2*	0,005	35,1	0,150
sCD23	40,9*	0,004	–31,2	0,251

Примечание. \* – значимые результаты.

Отмечены высокие значения коэффициента прироста для ассоциации экспрессии mCD80+ и IL-1. В противоположность этому низкая взаимосвязь или её отсутствие регистрируются относительно концентрации провоспалительных цитокинов. На наш взгляд, эти различия объясняются тем, что индукция антителообразования зависит от неспецифического регуляторного цитокина IL-1 $\beta$ , секретируемого антигенпредставляющими клетками и моноцитами.

#### Обсуждение результатов

Молекула CD23 (Fc $\epsilon$ RII) – низкоаффинный рецептор лектинового типа для Ig E, появляется на зрелых активированных В-лимфоцитах, моноцитах, макрофагах и эозинофилах, играет важную роль в дифференцировке В-лимфоцитов. Известно две формы низкоаффинного рецептора для IgE – CD23a и CD23b, которые отличаются друг от друга несколькими аминокислотными остатками цитоплазматического домена, а внеклеточные домены являются идентичными [9]. Особенным свойством этого белка является способность к аутопротеолитическому перевариванию, за счет которого рецептор распадается на растворимые фрагменты с молекулярной массой 37; 33; 25–27 и 12 kD, обладающие способностью (за исключением последнего) связывать IgE [3].

Согласно общепринятым взглядам, рецептор CD23, представляющий собой низкоаффинный рецептор к Fc, ранее отождествлялся исключительно с атопией. Вполне вероятно, что CD23 выполняет различные функции и спектр участия этой молекулы в иммунологически опосредованных реакциях может быть шире, чем сейчас представляется.

В проведенных нами ранее исследованиях [7, 10] были получены сведения о том, что процессы пролиферации и шеддинг происходят одновременно. Настоящее исследование позволяет утверждать, что имеется временная разница, необходимая для дифференцировки и начала шеддинга, это подтверждается появлением отрицательного знака коэффициентов прироста для таких показателей, как CD25+, CD71+, HLADR+ при шеддинге молекулы CD23+. Кроме того, не наблюдается зависимости между уровнем шеддинга CD23+, CD80+ и повышением уровней естественных митогенов (РЭА), что ещё раз подтверждает отсутствие взаимосвязи активного сброса рецепторов с клетки с её пролиферацией.

Дополнительным подтверждением того, что сбрасывание рецепторов происходит зрелыми дифференцированными клетками, является смена знака коэффициентов прироста на отрицательные для соотношения свободных рецепторов и содержания CD4+ и CD8+.

Кроме того, сложно себе представить, что в период пролиферации и активизации клетки, когда она ещё не дифференцирована по своим функциям, происходит шеддинг. Мы полагаем, что шеддинг, по крайней мере, изучаемых рецепторов осуществляется дифференцированными клетками, в том числе CD4+ и CD8+.

Сбрасываются, по всей видимости, рецепторы, которые прекращают развитие иммунной реакции. Шеддинг рецептора к Fc-фрагментам IgE тормозит иммунную реакцию, связанную с клеточно-опосредованной и антителозависимой цитотоксичностью. Участие в шеддинге натуральных киллеров может быть объяснено со следующих позиций: имея на своей поверхности рецепторы к Fc-фрагментам Ig, натуральные киллеры могут сбрасывать их в свободное межклеточное пространство; в то же время натуральные киллеры могут участвовать в процессе шеддинга рецепторов с дифференцированных иммунокомпетентных клеток.

При усиленном шеддинге и возрастании доли активных фагоцитов может наступать сокращение резервных возможностей повышения количества фагоцитирующих клеток в результате недостаточности энергетического ресурса. Компенсаторная реакция увеличения интенсивности фагоцитоза, с одной стороны, увеличивает клиренс свободных рецепторов в межклеточном пространстве, с другой – может явиться критерием недостаточности энергетического потенциала. Отрицательные коэффициенты свидетельствуют о накоплении свободных веществ и рецепторов в межклеточном пространстве.

Имеется ещё одно объяснение снижения доли

активных фагоцитов при увеличении концентрации свободных рецепторов. Дело в том, что фагоцитоз является энергозатратным механизмом защиты, поэтому используется в исключительных случаях [4, 5]. Гораздо более экономично и более выгодно с этих позиций удаление из сыворотки крови и межклеточного пространства свободных рецепторов путем адсорбции с помощью системы комплемента на клеточных мембранах эритроцитов, тромбоцитов, моноцитов, гранулоцитов.

CD80 входят в суперсемейство иммуноглобулинов, кодируются различными генами и экспрессируются дендритными клетками, активированными макрофагами, гранулоцитами, В- и Т-клетками [14].

CD80 обеспечивают костимулирующий сигнал с CD28 или CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4; CD152) на Т-клетках. Соединение Т-клеточного рецептора CD28+ с CD80+ (или CD86+) приводит к активации, дифференцировке и миграции Т-лимфоцитов в ткани Т-клеток [15].

Высокий коэффициент динамики взаимодействия шеддинга CD80+ и активности Т-цитотоксических лимфоцитов (CD8+) указывает на участие последних в ингибции антителообразования путем лимфоцитотоксичности. Натуральные киллеры осуществляют гибель В-лимфоцитов в меньшей степени, практически одинаково и в период активного антителообразования, и после шеддинга кластеров дифференцировки. Таким образом, можно считать, что накопление sCD80 взаимосвязано со снижением эффективности представления антигенов антителопредставляющей клеткой, торможением клеточно-опосредованной цитотоксичности и активации апоптоза В-лимфоцитов.

Высокий коэффициент активности шеддинга mCD80+ и mCD23+ с содержанием цитокинов IL-1, IL-6 и IL-10 в межклеточной среде является отражением регуляции биологических процессов по типу обратной связи: увеличение концентрации рецепторов в межклеточной среде посредством цитокинов блокирует экспрессию рецепторов клетки. Другими словами, можно говорить о влиянии внеклеточных IL-1, IL-6, IL-10 на биологическую активность клетки. По всей вероятности, увеличение темпов прироста IL-1 отражает взаимосвязь реакций активации иммунокомпетентных клеток с адаптивным иммунитетом протективных реакций воспаления. Известно, что IL-10 ингибирует экспрессию антигенов Главного комплекса гистосовместимости и костимулирующих молекул, митогениндуцированную пролиферацию Т-хелперов, но усиливает пролиферацию В-лимфоцитов [13]. Может быть, это зависит от снижения содержания в крови нормальных киллеров и фагоцитарной активности посредством IL-10. Сочетание активного шеддинга и концентрации сывороточного IL-6 может быть обусловлено особенностью влияния этого цитокина на кластеры дифференцировки в отличие от рецепторов к Fc-иммуноглобулину.

Таким образом, шеддинг дифференцировочных антигенов CD23 и CD80 не связан напрямую с

процессами активизации и пролиферации, отражает непосредственную взаимосвязь с дифференцированными клетками (CD4+, CD8+, CD16+, CD22+), с которых происходит сброс клеточных рецепторов.

#### Список литературы

1. Барышников А. Ю., Новиков В. В., Караулов А. В., Евсегнеева Е. В. Растворимые формы мембранных антигенов клеток иммунной системы при социально-значимых заболеваниях. Сообщение 2. Исследование их роли при вирусных инфекциях // Российский биотерапевтический журнал. 2005. № 3. С. 131–142.
2. Булгакова В. А. Растворимые формы мембранных антигенов клеток иммунной системы в крови при atopической бронхиальной астме // Российский педиатрический журнал. 2008. № 4. С. 16–19.
3. Луцин И. С. Аллергия: аллергены, индукция и регуляция синтеза IgE // Патологическая физиология. 1999. № 1. С. 24–32.
4. Дунина-Барковская А. Я. Фагоцитоз — три в одном: эндоцитоз, экзоцитоз, адгезия // Биологические мембраны. 2004. № 4. С. 243–270.
5. Мифтахова А. М. Фагоцитоз и оценка его нарушений // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2012. № 1. С. 74.
6. Новиков В. В., Барышников А. Ю., Караулов А. В. Растворимые формы мембранных антигенов клеток иммунной системы // Иммунология. 2007. № 4. С. 249–253.
7. Полетаева А. В., Добродеева Л. К. Соотношение содержания растворимых и мембранных форм кластеров дифференциации лимфоцитов // Вестник уральской академической науки. 2011. № 2. С. 62–63.
8. Птицына Ю. С., Отмахова И. А., Кравченко Г. А., Корочкина О. В., Новиков В. В. Содержание растворимой формы антигена CD38 в сыворотке крови больных вирусным гепатитом В // Клиническая иммунология. 2003. № 3. С. 162–164.
9. Рамазанова Р. М., Туцыцын Н. Н., Шолохова Е. Н., Андреева Л. Ю., Османов Д. Ш., Протова Н. А., Тахаев З. В., Френкель М. А., Серебрякова И. Н., Божьева М. Г. Диагностическое значение клеточной экспрессии низкоаффинного рецептора для IgE (FcεRII, CD23) при гемобластозах человека // Гематология и трансфузиология. 2003. № 1. С. 6–10.
10. Самодова А. В., Добродеева Л. К. Роль шеддинга в активности иммунокомпетентных клеток // Физиология человека. 2012. № 4. С. 114.
11. Самодова А. В., Добродеева Л. К. Роль шеддинга в активности иммунокомпетентных клеток с реактивным механизмом защиты // Физиология человека. 2012. № 4. С. 438–443.
12. Самодова А. В., Добродеева Л. К., Карякина О. Е. Взаимосвязь шеддинга CD23 с уровнем активности иммунной реакции // Материалы VII Сибирского съезда физиологов. Красноярск, 2012. С. 465–466.
13. Фрейдлин И. С. Иммунная система и ее дефекты: руководство для врачей. СПб.: Полисан, 1998. 103 с.
14. Carreno V. M., Collins M. The B7 family of ligands and its receptors: new pathways for costimulation and inhibition of immune responses // Annual Review of Immunology. 2002. P. 29–53.
15. Prilliman K. R., Lemmens E. E., Palioungas G., Wolfe T. G., Allison J. P., Sharpe A. H., Schoenberger S. P. Cutting edge: a crucial role for B7-CD28 in transmitting T

help from APC to CTL // *The Journal of Immunology*. 2002. P. 4094–4097.

16. Schulz O., Laing P., Sewell H. F., Shakib F. Der pI, a major allergen of the house dust mite, proteolytically cleaves the low-affinity receptor for human Ig E (CD23) // *European Journal of Immunology*. 1995. N 25. P. 3191–3194.

#### References

1. Baryshnikov A. Yu., Novikov V. V., Karaulov A. V., Evsegneeva E. V. Soluble forms of membrane antigens of immune system cells in the socially important diseases. Report 2. Research their role in viral infections. *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal* [Russian biotherapeutic Journal]. 2005, 3, pp. 131-142. [in Russian]

2. Bulgakova V. A. Soluble forms of membrane antigens of immune system cells in the blood with atopic asthma. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal* [Russian Journal of Pediatrics]. 2008, 4, pp. 16-19. [in Russian]

3. Gushchin I. S. Allergies: Allergies, induction and regulation of IgE synthesis. *Patologicheskaya fiziologiya* [Pathological physiology]. 1999, 1, pp. 24-32. [in Russian]

4. Dunina-Barkovskaya A. Ya. Phagocytosis - three in one: endocytosis, exocytosis, adhesion. *Biologicheskie membrany* [Biological membranes]. 2004, 4, pp. 243-270. [in Russian]

5. Miftakhova A. M. Phagocytosis and evaluation of its violations. *Mezhdunarodnyi zhurnal fundamental'nykh i prikladnykh issledovaniy* [International Journal of basic and applied research]. 2012, 1, pp. 74. [in Russian]

6. Novikov V. V., Baryshnikov A. Yu., Karaulov A. V. Soluble forms of membrane antigens of the cells of the immune system. *Immunologiya* [Immunology]. 2007, 4, pp. 249-253. [in Russian]

7. Poletaeva A. V., Dobrodeeva L. K. The ratio of soluble and membrane forms clusters of differentiation of lymphocytes. *Vestnik Ural'skoi akademicheskoi nauki* [Bulletin of the Ural academic science]. 2011, 2, pp. 62-63. [in Russian]

8. Ptitsyna Yu. S., Otmakhova I. A., Kravchenko G. A., Korochkina O. V., Novikov V. V. The content of the soluble form of CD38 antigen in the serum of patients with hepatitis B. *Klinicheskaya immunologiya* [Clinical immunology]. 2003, 3, pp. 162-164. [in Russian]

9. Ramazanova R. M., Tupitsyn N. N., Sholokhova E. N., Andreeva L. Yu., Osmanov D. Sh., Probatova N. A., Takhaev Z. V., Frenkel M. A., Serebryakova I. N., Bozhyeva M. G. Diagnostic value of the cellular expression of low-affinity receptor for IgE (FcεRII, CD23) in hemoblastoses

person. *Gematologiya i transfuziologiya* [Hematology and Blood Transfusion]. 2003, 1, pp. 6-10. [in Russian]

10. Samodova A. V., Dobrodeeva L. K. Shedding role in the activity of immune cells. *Fiziologiya cheloveka* [Human Physiology]. 2012, 4, pp. 114. [in Russian]

11. Samodova A. V., Dobrodeeva L. K. Shedding role in the activity of immune cells to the defense mechanism of reagenic. *Fiziologiya cheloveka* [Human Physiology]. 2012, 4, pp. 438-443. [in Russian]

12. Samodova A. V., Dobrodeeva L. K., Karyakina O. E. Vzaimosvyaz' sheddinga CD23 s urovнем aktivnosti immunnnoi reaktsii [Interconnection with CD23 shedding activity levels of the immune response]. *Materialy VII Sibirskogo s"ezda fiziologov* [Proceedings of the VII Congress of the Siberian physiologists]. Krasnoyarsk, 2012, pp. 465-466.

13. Freidlin I. S. *Immunnaya sistema i ee defekty: rukovodstvo dlya vrachei* [The immune system and its defects: a guide for doctors]. Saint Petersburg, Polisan Publ., 1998, 103 p.

14. Carreno B. M., Collins M. The B7 family of ligands and its receptors: new pathways for costimulation and inhibition of immune responses. *Annual Review of Immunology*. 2002, pp. 29-53.

15. Prilliman K. R., Lemmens E. E., Palioungas G., Wolfe T. G., Allison J. P., Sharpe A. H., Schoenberger S. P. Cutting edge: a crucial role for B7-CD28 in transmitting T help from APC to CTL. *The Journal of Immunology*. 2002, pp. 4094-4097.

16. Schulz O., Laing P., Sewell H. F., Shakib F. Der pI, a major allergen of the house dust mite, proteolytically cleaves the low-affinity receptor for human Ig E (CD23). *European Journal of Immunology*. 1995, 25, pp. 3191-3194.

#### Контактная информация:

Карякина Ольга Евгеньевна – младший научный сотрудник лаборатории экологической иммунологии и регуляторных механизмов иммунитета Института физиологии природных адаптаций ФГБУН «Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики РАН», доцент кафедры биотехнологии и биотехнических систем ФГАОУ ВО «Северный (Арктический) федеральный университет имени М. В. Ломоносова» Минобрнауки России  
Адрес: 163002, г. Архангельск, наб. Сев. Двины, д. 17, корп. 1

E-mail: novogil@mail.ru