

## ИММУНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 615.276.2/4.038

Селимова Л.М., Калнина Л.Б., Носик Д.Н.

### ПОВЕРХНОСТНЫЕ МАРКЕРЫ НЕОПЛАСТИЧЕСКОЙ КЛЕТОЧНОЙ ЛИНИИ МТ-4 И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В КАЧЕСТВЕ МОДЕЛИ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ АКТИВНОСТИ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ

Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, Москва, Российская Федерация

*В работе рассмотрена экспрессия маркеров активации неопластической CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитарной перевиваемой клеточной линии МТ-4, трансформированной Т-лимфотропным вирусом человека 1-го типа. Показано, что в клетках обнаруживаются такие наружные белки, как CD25<sup>+</sup>, CD28<sup>+</sup>, CD38<sup>+</sup>, CD62L<sup>+</sup>, CD69<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup> и HLA-DR<sup>+</sup>. В наибольшем количестве эти компоненты обнаруживались через 3 дня после пересева клеток. Средних уровней эти показатели достигали для маркеров CD25<sup>+</sup>, CD28<sup>+</sup>, CD38<sup>+</sup>, CD69<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup> и HLA-DR<sup>+</sup> — более 90%, для CD62L<sup>+</sup> — 48%. Полученные результаты и особенности культивирования клеток указывают на то, что клетки МТ-4 могут служить удобной моделью для испытания активности иммуномодулирующих препаратов.*

**Ключевые слова:** клетки МТ-4; фенотипические маркеры CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD28<sup>+</sup>, CD38<sup>+</sup>, CD62L<sup>+</sup>, CD69<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>.

**Для цитирования:** Селимова Л.М., Калнина Л.Б., Носик Д.Н. Поверхностные маркеры неопластической клеточной линии МТ-4 и перспективы ее использования в качестве модели для изучения активности иммуномодулирующих препаратов. Клиническая лабораторная диагностика. 2016; 61 (12): 822-825. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2016-61-12-822-825>

Selimova L.M., Kalnina L.B., Nosik D.N.

#### THE SUPERFICIAL MARKERS OF NEOPLASTIC CELL LINE MT-4 AND PERSPECTIVES OF ITS APPLICATION AS A MODEL FOR STUDYING ACTIVITY OF IMMUNE MODULATING PREPARATIONS

The D.I. Ivanovskii institute of virology of the N.F. Gamaleia Federal research center of epidemiology and microbiology of Minzdrav of Russia, 123098 Moscow, Russia

*The article considers expression of markers of activation of neoplastic CD4<sup>+</sup> T-lymphocytic transplantable cellular line M T-4, transformed by T-lymphotropic human virus type I. It is demonstrated that in cells are detected such external proteins as CD25<sup>+</sup>, CD28<sup>+</sup>, CD38<sup>+</sup>, CD62L<sup>+</sup>, CD69<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup> and HLA-DR<sup>+</sup>. The maximal number of these components was detected in three days after transplantation of cells. These indices reached average level for markers CD25<sup>+</sup>, CD28<sup>+</sup>, CD38<sup>+</sup>, CD69<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup> and HLA-DR<sup>+</sup> - more than 90% and for CD62L<sup>+</sup> - 48%. The obtained results and cultivation of cells indicate that cells MT-4 can be used as a convenient model for testing of activity of immune modulation preparations.*

**Keywords:** cells MT-4; phenotypic markers CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD28<sup>+</sup>, CD38<sup>+</sup>, CD62L<sup>+</sup>, CD69<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>.

**For citation:** Selimova L.M., Kalnina L.B., Nosik D.N. The superficial markers of neoplastispecificity of c cell line MT-4 and perspectives of its application as a model for studying activity of immune modulating preparations. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)* 2016; 61 (12): 822-825. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2016-61-12-822-825>

**For correspondence:** Selimova L.M., doctor of biologic sciences, leading research worker. e-mail: [lselim@mail.ru](mailto:lselim@mail.ru)

**Conflict of interests.** The authors declare absence of conflict of interests.

**Financing.** The study had no sponsor support.

Received 22.04.2016  
Accepted 15.05.2016

**Введение.** При хронических инфекционных заболеваниях основной проблемой является длительная хроническая активация клеток иммунной системы, которая приводит к истощению их восстановительного потенциала и ослаблению способности к регенерации. В организме накапливаются стареющие клетки со сниженной активностью. Болезнь может осложняться разрушением тканей внутренних органов, мозга и развитием он-

когенных процессов в различных клетках организма. К таким заболеваниям относится и ВИЧ-инфекция.

Даже при использовании высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) у пациентов, получающих ее длительное время, факторы старения иммунной системы могут служить причиной развития болезней, не связанных с ВИЧ-инфекцией, и приводить к летальному исходу. Несмотря на проводимую терапию, количество CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов остается низким, а их активированный статус является фактором, способствующим сохранению репликации вируса и его персистенции в организме. Восстановления функционирования

**Для корреспонденции:** Селимова Людмила Мидатовна, д-р биол. наук, вед. науч. сотр., e-mail: [lselim@mail.ru](mailto:lselim@mail.ru).

всех звеньев иммунной системы также не происходит. Поэтому как при ВИЧ-инфекции, так и при других хронических инфекционных заболеваниях необходима комплексная терапия с применением препаратов, способных влиять на экспрессию маркеров активации и снижать воспалительный потенциал клеток иммунной системы. Такими дополнительными препаратами могут быть иммуномодуляторы. Их применение не должно влиять на эффективность иммунного ответа и вызывать побочные явления, которые часто наблюдаются при использовании химиопрепаратов.

В настоящее время ведется интенсивный поиск новых, более эффективных иммуномодуляторов, и для их испытания нужны соответствующие биологические модели. В качестве моделей для изучения тонких механизмов активации клеток широко используются неопластические клеточные линии — как в различных направлениях молекулярной биологии, так и при испытании лекарственных препаратов [1, 2]. Среди них можно выделить Т-лимфоцитарную неопластическую клеточную линию человека МТ-4. Клетки МТ-4 и подобные им клеточные линии были получены при сокультивации клеток пуповины донора с лимфоцитами от больного лейкозией [3]. Эти клетки являются CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитами, трансформированными дельта-ретровирусом — так называемым Т-лимфотропным вирусом человека 1-го типа (ТЛВЧ-1), инфицирующим CD4<sup>+</sup> Т-клетки [4]. Они обладают рядом общих свойств с клетками, получаемыми от больных лейкозией: в частности, они не требуют экзогенных факторов роста для культивирования и способны культивироваться длительное время *in vitro*. Активность клеток, трансформированных вирусом ТЛВЧ-1, зависит от места встраивания генома вируса в геном клетки-хозяина и возникающих впоследствии мутаций.

Каждая инфицированная клетка содержит один провирус [5]. Кроме CD4<sup>+</sup>-фенотипического маркера, МТ-4 клетки содержат в большом количестве и другой маркер — CD25<sup>+</sup>, являющийся α-цепью рецептора Т-клеточного фактора роста IL-2 [6]. Этот белок экспрессируется трансформированными ТЛВЧ-1 клетками в больших количествах [7]. Наличие фенотипа CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> делает их похожими на Т-регуляторные клетки (Treg), регулирующие иммунный ответ на свои и чужие антигены [8]. Однако только около 2/3 CD4<sup>+</sup> Т-клеточных линий, полученных от больных лейкозией, синтезируют белок FOXP3, который регулирует развитие и функционирование Treg-клеток [9]. У людей, инфицированных ТЛВЧ-1, провирус обнаруживается главным образом в CD4<sup>+</sup>-эффectorных Т-клетках памяти и Treg-клетках [10]. Скорее всего, несмотря на указанные общие характеристики, Т-клеточным линиям присущи физиологические особенности, отличающие их от CD4<sup>+</sup>-эффectorных Т-клеток памяти и клеток Treg, функционирующих *in vivo* [11]. Особенности функционирования природных Treg-клеток и клеток, трансформированных вирусом, пока изучены недостаточно. МТ-4-клетки не продуцируют вирус, и синтез вирусных компонентов осуществляется в них на низком уровне, так как провирусная ДНК высокометилирована [12, 13]. Одним из основных регуляторных белков, который поддерживает неопластические свойства клеток и регулирует транскрипцию провируса, является неструктурный белок вируса ТЛВЧ-1 NpZp-фактор [14].

Обнаружены и другие внутриклеточные белки, регулирующие репликацию лимфоидных клеток [15]. В процессе онкогенеза в геноме клеток происходят различные мутации, которые изменяют регуляцию биологических процессов. Часто наблюдаются нарушения в регуляции системы интерферона 1-го типа — основного и очень сильного природного противовирусного компонента. Показано, что в клетках МТ-4 не синтезируются α- и β-интерфероны [16].

Поскольку углубленный фенотипический анализ этих клеток не проводился, было важно изучить особенности экс-

прессии наружных иммунологических маркеров, используемых для оценки уровня активации. В связи с этим нами были изучены особенности экспрессии следующих фенотипических маркеров активации: CD25<sup>+</sup>, CD28<sup>+</sup>, CD38<sup>+</sup>, CD62L<sup>+</sup>, CD69<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup> и HLA-DR<sup>+</sup>.

*Материал и методы.* Клетки культивировали в среде RPMI 1640, содержащей 10% сыворотки эмбриона коровы, 2mM L-глутамин и 50 мкг/мл гентамицина, в атмосфере 5% CO<sub>2</sub> при температуре 37 °С. Клетки пересеивали через 3—4 дня, плотность при пересеве составляла 3—4×10<sup>5</sup> кл/мл. Для анализа наружных фенотипических маркеров клетки окрашивали моноклональными антителами фирмы Beckman Coulter (США) — CD4<sup>+</sup> (PE или PC5), CD25<sup>+</sup> (PE), CD28<sup>+</sup> (PC5), CD38<sup>+</sup> (PC5), CD62L<sup>+</sup> (PE), CD69<sup>+</sup> (PC5), CD95<sup>+</sup> (PE), HLA-DR<sup>+</sup> (PE). Суспензию клеток предварительно отмывали 3 раза в 0,01 М фосфатно-солевом буферном растворе (pH 7,2) путем центрифугирования при 800 об/мин и суспендировали в том же растворе при концентрации 2×10<sup>6</sup> кл/мл. Анализ окрашенных клеток проводили на проточном цитофлуориметре EPICS XL (Beckman Coulter, США). Все гистограммы были обработаны с использованием программы KALUSA (Beckman Coulter, США).

Статистический анализ данных проводили с использованием программы BioStat 2009 (AnalystSoft). Уровень значимости (α) был равен 0,05.

*Результаты и обсуждение.* Процесс активации CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в результате заражения ТЛВЧ-1 и трансформации приводит к тому, что на их поверхности не обнаруживается CD3<sup>+</sup>-белок, являющийся частью комплекса Т-клеточного рецептора [17]. В наших исследованиях ≥85% клеток не содержали CD3<sup>+</sup>-маркер. В литературе встречаются данные о наличии некоторых маркеров активации на других типах клеток, трансформированных ТЛВЧ-1 [18]. В отношении же линии МТ-4 данных практически нет. С целью использования МТ-4 клеток при испытании иммуномодулирующих препаратов было важно изучить особенности экспрессии наружных белков, участвующих в передаче сигналов активации. Таких белков много, все они играют важную роль в этих процессах и имеют свои особенности. Из них нами были выбраны следующие. CD28<sup>+</sup> — наружный костимуляторный рецептор, участвующий в передаче трансмембранных сигналов в процессе активации Т-клеток. Его активация усиливает продукцию лимфокинов, повышает стабильность клеточных РНК, регулирует экспрессию CD25<sup>+</sup>, активируя мРНК последнего [19]. CD38<sup>+</sup> относится к многофункциональным белкам и на мембране лимфоцитов выполняет функцию эктоэнзима. В некоторых случаях его активация сопровождается интернализацией в цитоплазму клетки или высвобождением в растворимой форме в окружающую среду. Полностью его роль и механизмы действия пока не известны, не обнаружены и его лиганды. Взаимодействие CD38<sup>+</sup> с антителами к нему на мембране клетки усиливает размножение клеток, предотвращая апоптоз, усиливает синтез цитокинов, активацию киназ и фосфорелицию отдельных белков [20]. CD62L<sup>+</sup> (L-селектин) участвует в инфильтрации активированных CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в различные органы, где с их участием могут развиваться различные процессы, в том числе и патологические [21]. Полагают, что CD69<sup>+</sup> участвует в циркуляции клеток при хронических воспалениях, снижая иммунные ответы путем регуляции секреции плейотропного цитокина, считающегося трансформирующим фактором роста (TGF-β1) [22]. Роль белка CD69<sup>+</sup> полностью не ясна, так как не известны его лиганды. CD95<sup>+</sup> представлен гомотримером, цитоплазматический домен которого содержит повышенное количество цистеиновых остатков. Впервые он был описан как мембранный белок, активация которого приводит к апоптозу в результате запуска цикла биологических

**Экспрессия фенотипических маркеров в клетках МТ-4**

Значения величин	CD4 <sup>+</sup> /CD25 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup> /CD28 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup> /CD38 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup> /CD62L <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup> /CD69 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup> /CD95 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup> /HLA-DR <sup>+</sup>
Среднее	99,8	99,1	91,9	47,7	98,8	99,7	93,6
±σ	0,1	6,5	7,6	24,8	0,28	0,28	0,49
Минимум	99,4	87,5	86,6	30,2	97,5	98,9	93,3
Максимум	99,8	96,7	97,3	65,3	99	99,9	94

реакций с участием каспаз. Показано, что проапоптотическая активность этого белка может подавляться различными механизмами с участием протеинкиназ. Известно, что стимуляция Т-клеток памяти сопровождается сниженным апоптозом по сравнению с наивными клетками. Полагают, что механизм действия каспаз в данном случае другой. В настоящее время считается, что CD95<sup>+</sup> играет важную роль в регуляции иммунной системы, управляя гомеостазом, периодом полужизни клеток и их циркуляцией. Его активация может служить костимулирующим сигналом для пролиферации клеток и продукции цитокинов, либо развития апоптоза [23]. HLA-DR<sup>+</sup> — основной маркер активации иммунных клеток, который был обнаружен в CD4<sup>+</sup>-клетках у пациентов с Т-клеточным лейкозом, ассоциированным с ТЛВЧ-1 инфекцией [24].

Предварительный анализ экспрессии перечисленных выше маркеров на разных сроках после пересева клеток — от 24 ч до 5 сут — показал, что в существенных количествах и при незначительных колебаниях обнаруживались следующие наружные белки: CD25<sup>+</sup>, CD69<sup>+</sup> и CD95<sup>+</sup>, при этом средние значения составляли 99,3% (σ ± 0,3), 93,3% (σ ± 7,2) и 94,7% (σ ± 5,3) соответственно. Анализ маркеров CD28<sup>+</sup>, CD38<sup>+</sup>, CD62L<sup>+</sup> и HLA-DR<sup>+</sup> выявил разброс в уровне экспрессии на разных сроках культивирования после пересева. Их количество по средним показателям составляло 60% (σ ± 31), 31% (σ ± 35,7), 1,8% (σ ± 1,68) и 69% (σ ± 38) соответственно. Следует отметить, что самый высокий уровень экспрессии данных маркеров наблюдался на 3-й день культивирования. Полученные на этом сроке значения соответствовали критериям оценки злокачественных клеток. В таких клетках уровень экспрессии маркеров считается повышенным только в том случае, если он составляет более 10—20%. Поэтому в следующей серии опытов мы изучили экспрессию всех маркеров при культивировании клеток в течение 14 дней при строгом соблюдении сроков пересева. Фенотипический анализ проводился на 3-й день после пересева. Результаты представлены в таблице. Как видно, все изученные наружные маркеры в целом обнаруживаются в больших количествах. В максимальных количествах, приближающихся к 100%, выявлены CD25<sup>+</sup>, CD69<sup>+</sup> и CD95<sup>+</sup>, в наименьшем количестве — CD62L<sup>+</sup>. Высокий уровень экспрессии показали также маркеры HLA-DR<sup>+</sup>, CD28<sup>+</sup> и CD38<sup>+</sup>. Обнаружение в значительном количестве наружных белков CD95<sup>+</sup> и CD69 указывает на то, что наряду с CD25<sup>+</sup> они играют важную роль в репликации МТ-4-клеток, определяя их неопластические свойства.

Таким образом, на основании полученных результатов можно заключить, что неопластическая клеточная линия МТ-4 может быть использована для изучения иммуномодулирующего воздействия различных препаратов на экспрессию таких маркеров, как CD25<sup>+</sup>, CD28<sup>+</sup>, CD38<sup>+</sup>, CD62L<sup>+</sup>, CD69<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup> и HLA-DR<sup>+</sup>. Следует также отметить преимущества Т-лимфоцитарных неопластических клеток в подобном роде исследованиях: не нужна донорская кровь, не нужен этап выделения Т-лимфоцитов, не требуется использование стимулирующих агентов — таких как митогены и антитела к рецепторам CD3, CD2 и CD28 — для активации клеток. Кроме того, для культивирования не используется IL-2, и исследование можно проводить в течение длительного времени.

Очевидно, что необходимо дальнейшее изучение особен-

ностей экспрессии и других иммунологических маркеров в клетках МТ-4 — например, интегринов, которые играют ключевую роль в распространении злокачественных клеток в организме хозяина. В целом же изучение новых иммуномодуляторов, оказывающих воздействие на различные регуляторные сигнальные пути, действующие в клетках иммунной системы, необходимо для последующего моделирования эффективных комплексных подходов лечения хронических инфекций.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pauwels R., De Clercq E., Desmyter J., Balzarini J., Goubau P., Herdewijn P. et al. Sensitive and rapid assay on MT-4 cells for detection of antiviral compounds against the AIDS virus. *J. Virol. Methods*. 1987; 16(3): 171—85.
2. Yiemwattana I., Ngoenkam J., Paensuan P., Kriangkrai R., Chuenjittakuntaworn B., Pongcharoen S. Essential role of the adaptor protein Nck1 in Jurkat T cell activation and function. *Clin. Exp. Immunology*. 2011; 167(1): 99—107.
3. Miyoshi I., Kubonishi I., Yoshimoto S., Akagi T., Ohtsuki Y., Shiraishi Y. et al. Type C virus particles in a cord T-cell line derived by co-cultivating normal human cord leukocytes and human leukaemic T cells. *Nature*. 1981; 294(5843): 770—1.
4. Manns A., Hisada M., La Grenade L. Human T-lymphotropic virus type I infection. *Lancet*. 1999; 353(9168): 1951—8.
5. Doi K., Wu X., Taniguchi Y., Yasunaga J., Satou Y., Okayama A. Preferential selection of human T-cell leukemia virus type I provirus integration sites in leukemic versus carrier states. *Blood*. 2005; 106(3): 1048—53.
6. Hattori T., Uchiyama T., Toibana T., Takatsuki K., Uchino H. Surface phenotype of Japanese adult T-cell leukemia cells characterized by monoclonal antibodies. *Blood*. 1981; 58(3): 645—7.
7. Waldmann T.A. The role of the multichain IL-2 receptor complex in the control of normal and malignant T-cell proliferation. *Environ. Health Perspect.* 1987; 75: 11—5.
8. Sakaguchi S., Yamaguchi T., Nomura T., Ono M. Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell*. 2008; 133(5): 775—87.
9. Karube K., Ohshima K., Tsuchiya T., Yamaguchi T., Kawano R., Suzumiya J. et al. Expression of FoxP3, a key molecule in CD4CD25 regulatory T cells, in adult T-cell leukaemia/lymphoma cells. *Br. J. Haematol.* 2004; 126(1): 81—4.
10. Richardson J.H., Edwards A.J., Cruickshank J.K., Rudge P., Dalglish A.G. In vivo cellular tropism of human T-cell leukemia virus type I. *J. Virology*. 1990; 64(11): 5682—7.
11. Toulza F., Nosaka K., Takiguchi M., Pagliuca T., Mitsuya H., Tanaka Y. et al. FoxP3+ regulatory T cells are distinct from leukemia cells in HTLV-1-associated adult T-cell leukemia. *Int. J. Cancer*. 2009; 125(10): 2375—82.
12. Koyanagi Y., Hinuma Y., Schneider J., Chosa T., Hunsmann G., Kobayashi N. et al. Expression of HTLV-specific polypeptides in various human T-cell lines. *Med. Microbiol. Immunol.* 1984; 173(3): 127—40.
13. Datta S., Kothari N.H., Fan H. Induction of Tax I expression in MT-4 cells by 5-azacytidine leads to protein binding in the HTLV-I LTR in vivo. *Virology*. 2001; 283(2): 207—14.
14. Satou Y., Yasunaga J., Yoshida M., Matsuoka M. HTLV-I basic leucine zipper factor gene mRNA supports proliferation of adult T cell leukemia cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006; 103(3): 720—5.
15. Shimizu-Kohno K., Satou Y., Arakawa F., Kiyasu J., Kimura Y., Niino D. et al. Detection of HTLV-1 by means of HBZ gene in situ

- hybridization in formalin-fixed and paraffin-embedded tissues. *Cancer Sci.* 2011; 102(7): 1432—6.
16. Parrula C., Soledad A., Fernandez S.A., Landes K., Huey D., Lairmore M. et al. Success of measles virotherapy in ATL depends on type I interferon secretion and responsiveness. *Virus Res.* 2014; 189: 206—13.
17. de Waal Malefyt R., Yssel H., Spits H., de Vries J.E., Sancho J., Terhorst C. et al. Human T cell leukemia virus type I prevents cell surface expression of the T cell receptor through down-regulation of the CD3-gamma, -delta, -epsilon, and -zeta genes. *J. Immunol.* 1990; 145(7): 2297—303.
18. Kress A.K., Grassmann R., Fleckenstein B. Cell surface markers in HTLV-I pathogenesis. *Viruses.* 2011; 3(8): 1439—59.
19. Ledbetter J.A., Imboden J.B., Schieven G.L., Grosmaire L.S., Rabino-vitch P.S., Lindsten T. et al. CD28 ligation in T-cell activation: evidence for two signal transduction pathways. *Blood.* 1990; 75(7): 1531—9.
20. Mehta K., Shahid U., Malavasi F. Human CD38, a cell surface protein with multiple functions. *FASEB J.* 1996; 10(12): 1408—17.
21. Tatewaki M., Yamaguchi K., Matsuoka M., Ishii T., Miyasaka M., Mori S. et al. Constitutive overexpression of the L-selectin gene in fresh leukemic cells of adult T-cell leukemia that can be transactivated by human T-cell lymphotropic virus type 1 Tax. *Blood.* 1995; 86(8): 3109—17.
22. Sancho D., Gomez M., Sanchez-Madrid F. CD69 is an immunoregulatory molecule induced following activation. *Trends Immunol.* 2005; 26(3): 136—40.
23. Brint E., O'Callaghan G., Houston A. Life in the Fas lane: differential outcomes of Fas signaling. *Cell Mol. Life Sci.* 2013; 70(21): 4085—99.
24. Freedman A.S., Nadler L.M. Immunologic markers in non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 1991; 5(5): 871—89.

Поступила 22.04.16  
Received 22.04.16

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.9-022-092:612.112.91

Андрюков Б.Г., Сомова Л.М., Дробот Е.И., Матосова Е.В.

## АНТИМИКРОБНЫЕ СТРАТЕГИИ НЕЙТРОФИЛОВ ПРИ ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова», 690087, Владивосток, Российская Федерация

*Нейтрофильные гранулоциты традиционно рассматривали исключительно как фагоциты – клетки-убийцы вторгшихся в организм человека микроорганизмов. Открытия последнего десятилетия позволили существенно пересмотреть эту роль и значение нейтрофилов в реализации аффекторных механизмов врожденного и адапционного иммунитета. Современные достижения расширили наши представления об антимикробных стратегиях нейтрофильных гранулоцитов при инфекционной патологии: фагоцитозе, дегрануляции и формировании нейтрофильных внеклеточных ловушек. Эти стратегии также играют ключевую роль в повреждении тканей, обеспечивая цитотоксические функции. Авторы представляют современные данные о роли взаимодействия между нейтрофилами и адаптивными иммунными клетками в создании механизма деструктивной патологической активации иммунного ответа, что приводит к аутоагрессии, индукции хронического воспаления и возникновению онкологических и аутоиммунных заболеваний.*

**Ключевые слова:** нейтрофилы; фагоцитоз; дегрануляция; апоптоз; некроз; нетоз; нейтрофильные внеклеточные ловушки (НВЛ); инфекции.

**Для цитирования:** Андрюков Б.Г., Сомова Л.М., Дробот Е.И., Матосова Е.В. Антимикробные стратегии нейтрофилов при инфекционной патологии. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2016; 61 (12): 825-833. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2016-61-12-825-833>

*Andryukov B.G., Somova L.M., Drobot E.I., Matosova E.V.*

### THE ANTIMICROBIAL STRATEGIES OF NEUTROPHILS UNDER INFECTION PATHOLOGY

The G.P. Somov research institute of epidemiology and microbiology, 690087 Vladivostok, Russia

*The neutrophilic granulocytes were traditionally considered exclusively as phagocytes - killer cells of microorganisms invaded human organism. The discoveries of last decade permitted to significantly reconsider this role and importance of neutrophils in implementation of affect mechanisms of inherent and adaptive immunity. The modern achievements expanded our conceptions about anti-microbial strategies of neutrophilic granulocytes under infection pathology: phagocytosis, degranulation and development of neutrophil extracellular traps. These strategies also play a key role in damage of tissues, providing cytotoxic functions. The article presents actual data concerning the role of interaction between neutrophils and adaptive immune cells in development of mechanism of destructive pathological activation of immune response that results in an auto-aggression, induction of chronic inflammation and development of oncologic and auto-immune diseases.*

**Key words:** neutrophils; phagocytosis; degranulation; apoptosis; necrosis; netosis; neutrophil extracellular traps; infections.

**For citation:** *Andryukov B.G., Somova L.M., Drobot E.I., Matosova E.V. The antimicrobial strategies of neutrophils under infection pathology. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) 2016; 61 (12): 825-833. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2016-61-12-825-833>*

**For correspondence:** *Andryukov B.G., doctor of medical sciences, leading researcher. e-mail: andryukov\_bg@mail.ru*

**Conflict of interests.** *The authors declare absence of conflict of interests.*

**Financing.** *The study had no sponsor support.*

Received 30.05.2016  
Accepted 15.06.2016

Для корреспонденции: Андрюков Борис Георгиевич, д-р мед. наук, вед. науч. сотр., [andryukov\\_bg@mail.ru](mailto:andryukov_bg@mail.ru)