

УДК 612.014:612.017.1

**ДОБРОДЕЕВА** *Лилия Константиновна*, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заместитель директора по научным вопросам Института физиологии природных адаптаций Уральского отделения РАН (г. Архангельск). Автор 560 научных публикаций, в т. ч. 8 монографий

**БАЛАШОВА** *Светлана Николаевна*, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории регуляторных механизмов иммунитета Института физиологии природных адаптаций Уральского отделения РАН (г. Архангельск). Автор 23 научных публикаций

**ПАТРАКЕЕВА** *Вероника Павловна*, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории регуляторных механизмов иммунитета Института физиологии природных адаптаций Уральского отделения РАН (г. Архангельск). Автор 83 научных публикаций, в т. ч. одной монографии

## **РЕГУЛЯЦИЯ ПРОЦЕССОВ ЛИМФОПРОЛИФЕРАЦИИ В ИММУННОМ ОТВЕТЕ**

Представлены результаты анализа иммунологического обследования клинически здоровых лиц трудоспособного возраста с целью выяснения взаимосвязи лимфопротиферации с состоянием основных параметров иммунного статуса. В сравнительном плане анализировали состояние иммунологической реактивности у больных со злокачественными новообразованиями эпителиального происхождения, атопическим дерматитом и сахарным диабетом II типа. Во всех случаях лимфопротиферация ассоциирована с увеличением концентрации натуральных киллеров, Т-лимфоцитов с рецептором к трансферрину и общего содержания нейтрофильных гранулоцитов. Кроме того активизация клеток миелоидного ряда сопровождается увеличением общего содержания циркулирующих лимфоцитов. При онкологических заболеваниях на фоне лимфопении протиферация более выражена, и это касается не только лимфоцитов, нейтрофилов, но и моноцитов. У больных сахарным диабетом II типа кроме высоких уровней содержания CD10<sup>+</sup> и CD71<sup>+</sup> резко возрастает содержание натуральных киллеров. При атопическом дерматите лимфопротиферация В-лимфоцитов (CD10<sup>+</sup>) ассоциирована с содержанием IgE и активностью протиферации моноцитов.

**Ключевые слова:** протиферация, лимфоциты, нейтрофилы, моноциты, иммунный ответ.

Существует определенное расписание развития и инволюции органов, а также пределы их развития, которые отражают предопреде-

ленность протиферативной способности после рождения. Исследования различной протиферативной способности клеток разного типа от

---

---

рождения до смерти указывают, что клетки и органы запрограммированы в точном соответствии с их специфическими функциями для некоторой конечной продолжительности жизни. Например, нервные и мышечные клетки полностью прекращают делиться к периоду полового созревания; фибробласты, клетки печени почечных канальцев и остециты сохраняют способность к обновлению в течение жизни. Клетки эпителия желудочно-кишечного тракта и кроветворные клетки делятся с постоянной скоростью на протяжении всей жизни взрослого организма, и лишь в старости наблюдается только тенденция к снижению этой скорости [13, 23].

Иммунные реакции, сопровождающие воспаление, гиперчувствительность и опухолевый процесс, стереотипны и включают активизацию иммунокомпетентных клеток и их пролиферацию. Несмотря на то, что связь пролиферации и дифференцировки не вызывает никаких сомнений, экспериментально доказанных механизмов регуляции этих взаимосвязей еще недостаточно и слишком многое остается в области предположений. Это частично обусловлено трудностями оценки кинетики развития иммунной реакции, связанными с определением количественных и качественных изменений адаптивной реактивности клеток на организменном уровне. В то же время эти вопросы имеют принципиальное значение в решении многих медико-биологических проблем, в т. ч. онкопатологии и пороков развития.

**Материалы и методы.** Проведен анализ иммунологического обследования 264 клинически здоровых лиц трудоспособного возраста 25–50 лет с целью выяснения взаимосвязи лимфолиферации с состоянием основных параметров иммунного статуса. В сравнительном плане анализировали состояние иммунологической реактивности у больных со злокачественными новообразованиями эпителиального происхождения (70 чел.), атопическим дерматитом (75 чел.) и сахарным диабетом II типа (90 чел.). Комплекс иммунологических исследований крови включал определение ге-

мограммы, моноцитогаммы, сегментогаммы, лимфоцитогаммы, содержания фенотипов лимфоцитов (CD5<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD10<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD71<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>, HLA-DR, CD23<sup>+</sup>), иммуноглобулина E (IgE), C3-компонента комплемента. Количество клеток гемограммы, моноцитогаммы, лимфоцитогаммы, нейтрограммы подсчитывали в мазках крови, окрашенных по методу Романовского-Гимза. Моноцитогамму определяли по методу О.Н. Григоровой (1956), сегментогамму изучали по методу Й. Тодорова (1968). Фенотипирование лимфоцитов проводили с использованием непрямо́й иммунопероксидазной реакции с применением моноклональных антител (НПЦ «МедБиоСпектр» и ООО «Сорбент», Москва). Количественное определение иммуноглобулина E и C3 в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа. Статистический анализ результатов исследования проведен с помощью компьютерной программы статистической обработки данных «SPSS for Windows. Версия 13». Вычислялась одномерная описательная статистика для каждого из исследуемых показателей, производилась оценка распределений признаков на нормальность. Числовые характеристики представлены в виде: средняя арифметическая ± ошибка средней, стандартного отклонения, в условиях подчинения данных закону нормального распределения. Достоверность различий между группами определяли по критерию t Стьюдента (с поправкой Бонферрони при множественном сравнении), критерию Фишера и критерию  $\chi^2$ , использовались непараметрические тесты – Mann-Whitney Test и Kruskal-Wallis Test при множественном сравнении. Проводился корреляционный анализ с определением коэффициентов линейной парной и множественной корреляции, непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена, а также однофакторный и многофакторный регрессионный анализ. При проверке статистических гипотез различия считались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ . Статистический анализ проведен в зависимости от содержания

CD10<sup>+</sup> путем распределения результатов исследования в каждой группе обследуемых людей с низким уровнем концентраций CD10<sup>+</sup> (до  $0,30 \times 10^9/\text{л}$ ) и относительно высоким их содержанием ( $>0,45 \times 10^9/\text{л}$ ).

**Результаты и обсуждение.** Кластер дифференциации CD10 экспрессируют нормальные и опухолевые клетки различного происхождения: эпителий легочной, мочевыделительной, половой систем, желудочно-кишечного тракта, протоков печени, молочной и поджелудочной желез; клетки стромы нервной системы, костного мозга и соответствующие клетки злокачественных новообразований [3, 4, 9, 16, 24, 25]. Среди гемопоэтических клеток рецептор CD10 несут на своей поверхности незрелые Т- и В-лимфоциты, В-клетки зародышевых центров лимфоидных фолликулов, гранулоциты. Используя для фенотипирования лимфоцитарную взвесь клеток, можно считать, что анализируемые в данной работе CD10<sup>+</sup> представлены лимфоцитами.

Установлено, что удельный вес содержания CD10<sup>+</sup> ( $0,28 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$ ) и В-лимфоцитов ( $0,29 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$ ) от общего количества CD5<sup>+</sup> ( $1,15 \pm 0,07 \times 10^9/\text{л}$ ) составляют соответственно  $24,35 \pm 0,41$  и  $25,22 \pm 0,32$  %. Концентрации В-лимфоцитов и CD10<sup>+</sup> оказались практически одинаковыми, относительные уровни удельного веса CD10<sup>+</sup> и В-лимфоцитов в составе CD5<sup>+</sup> также практически равнозначны. Поскольку экспрессия CD10 предшественниками клеток гемопоэтического ряда предопределяет их развитие по В-клеточному типу [7], можно полагать, что в периферической крови В-клеточная популяция представлена преимущественно клетками, способными к пролиферации.

У практически здоровых людей в группе высоких концентраций CD10<sup>+</sup> ( $0,61 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$ ) по сравнению с данными у людей с относительно низким их уровнем ( $0,29 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$ ) выше общее содержание нейтрофилов ( $5,32 \pm 0,40$  и  $4,20 \pm 0,27 \times 10^9/\text{л}$ ,  $p = 0,03$ ), главным образом за счет сегментоядерных клеток ( $5,07 \pm 0,39$  и  $4,00 \pm 0,25 \times 10^9/\text{л}$ ,  $p < 0,025$ ). Прямых взаимосвязей содержания нейтрофильных гранулоцитов

и общего уровня лимфоцитов в периферической крови обследуемых людей нами не установлено. Но регистрируется прямая зависимость активности пролиферативных процессов нейтрофилов (по содержанию палочкоядерных гранулоцитов и нейтрофилов с 2 фрагментами ядра) и общего содержания лимфоцитов ( $r = 0,58$  и  $0,56$ ). Так, в группе лиц с высокими концентрациями лимфоцитов ( $>3,5 \times 10^9/\text{л}$ ; в среднем  $3,62 \pm 0,14 \times 10^9/\text{л}$ ) содержание нейтрофилов с 2 фрагментами ядра составило  $0,27 \pm 0,05 \times 10^9/\text{л}$ ; в группе лиц с относительно низкой концентрацией лимфоцитов ( $<1,5 \times 10^9/\text{л}$ ; в среднем  $1,39 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$ ) уровень содержания данных клеток составил в среднем  $0,13 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$ . Подобная закономерность выявлена при анализе содержания палочкоядерных нейтрофильных лейкоцитов у людей данных обследуемых групп (соответственно  $0,11 \pm 0,03$  и  $0,08 \pm 0,02 \times 10^9$  кл/л;  $p = 0,02$ ). Коррелятивные взаимосвязи между общим содержанием лимфоцитов и концентрацией нейтрофилов с 2 фрагментами ядра, а также палочкоядерных клеток статистически достоверны ( $r = 0,53$  и  $0,61$  соответственно). Взаимосвязь сдвига влево и увеличения концентрации циркулирующих лимфоцитов доказывается также косвенно тем, что систематически выявляется обратная зависимость активности апоптоза лимфоцитов и концентрации в крови нейтрофилов с 5 и более ядрами ( $r = 0,64$ ). Известно, что апоптоз лимфоцитов активируется практически одновременно с лимфопролиферацией [1], а постарение нейтрофилов неизбежно по типу обратной связи компенсируется выходом на периферию более молодых клеток.

Влияние нейтрофилов на общее содержание лимфоцитов в периферической крови возможно посредством вазомоторных аминов и системы комплемента [27] и простагландинов [5, 14]. К продуктам нейтрофилов, участвующих в изменении проницаемости стенки сосудов, относятся С3а, С5а, гистамин, действующий через С3а и С5а, лейкотриены, тромбоксан А<sub>2</sub>, кинины, ангиотензин II [15]. И действительно, концентрация С3 в сыворотке крови лиц со

---

---

сдвигом влево было заметно выше (соответственно  $1,39 \pm 0,07$  и  $0,73 \pm 0,04$  г/л;  $p = 0,015$ ).

Итак, установлено, что активизация пролиферативных процессов клеток миелоидного ряда ассоциируется с увеличением общего содержания циркулирующих лимфоцитов. Одним из вероятных объяснений этой взаимосвязи может быть активизация системы комплемента, последующие выход клеток из депо и перераспределение части маргинального пула клеток в циркулирующий.

Лимфопротиферация ассоциирована с увеличением концентрации натуральных киллеров (NK) с рецептором CD16 (с  $0,40 \pm 0,02$  до  $0,61 \pm 0,04 \times 10^9$  кл/л,  $p < 0,001$ ). Стимулирующее влияние NK на Т-лимфоциты, вероятнее всего, связано с наличием на поверхности NK дифференцировочных антигенов Т-лимфоцитов (CD 4, 6, 7, 8, 107a) и способностью этих клеток секретировать очень широкий спектр интерлейкинов. NK-клетки синтезируют ростовые факторы – грануло-макрофагальный и гранулоцитарный колониестимулирующий, цитокины TNF $\alpha$ , IL-12, IL-15, IL-18 и IL-10, а также IFN $\gamma$ , который стимулирует экспрессию HLA-1 на поверхности антиген представляющих клеток. Молекулы класса I экспрессируются практически на всех клетках организма, что позволяет цитотоксическим клеткам найти любую клетку, несущую измененную молекулу I или другой ее вариант. Таким образом, NK являются промежуточными клетками, выполняющими цитотоксические реакции врожденного и адаптивного иммунитета [2, 6, 8, 11, 21, 26]. При взаимодействии NK с клеткой-мишенью цитолитические белки высвобождаются в иммунологический синапс, при этом мембрана гранул сливается с поверхностной мембраной лимфоцита, что приводит к эстарнализации гранул.

Известно, что активные пролиферативные процессы связывают с перестройкой метаболизма клетки [18, 20]. При этом одним из важных моментов является напряженность кислород в тканях [2, 11].

Активизация и пролиферация клетки связана с экспрессией рецептора к трансферрину

[16]. Экспрессия рецептора к трансферрину повышается в ситуациях повышенной потребности внутриклеточного железа, тканевой гипоксии и, главное, в связи с недостаточностью энергетического ресурса клетки [9]. Активизация Т-лимфоцитов экспрессией рецептора к трансферрину составляет в среднем от содержания зрелых лимфоцитов CD3 $^+$   $38,55 \pm 1,22$  %. Лимфоциты и натуральные киллеры начинают активно синтезировать IL-2 сразу после появления мембранного рецептора к трансферрину. Это объясняется тем, что сам трансферрин стимулирует синтез ДНК, активирует Т-лимфоциты, выработку интерлейкина-2, который является основным в стимуляции лимфопротиферации [12, 17, 19, 22].

Анализ уровня взаимосвязи лимфопротиферации с содержанием нейтрофилов, натуральных киллеров, CD10 $^+$  и CD71 $^+$  у больных подтверждает выявленные закономерности во всех трех случаях (онкопатология, сахарный диабет II типа и аллергия немедленного типа). В то же время установлены некоторые особенности в каждой из указанных групп. При онкологических заболеваниях на фоне лимфопении (в среднем  $1,83 \pm 0,12 \times 10^9$ /л) пролиферация более выражена, и это касается не только лимфоцитов, нейтрофилов, но и моноцитов. Содержание моноцитов в периферической крови у данных больных практически не отличается от уровня моноцитов у здоровых лиц ( $0,39 \pm 2,28$ ) и ( $0,34 \pm 0,03$ )  $\times 10^9$ /л соответственно. Однако в составе моноцитограммы при новообразованиях выявлена выраженная пролиферация с ( $35,32 \pm 1,48$ ) до ( $55,64 \pm 1,79$ ) %;  $p < 0,01$ , со снижением уровня функционально активных моноцитов и повышением содержания промоноцитов с ( $11,54 \pm 0,67$ ) до ( $55,36 \pm 1,52$ ) %. Подобная закономерность выявлена у 98,57 % обследованных больных.

Для больных сахарным диабетом II типа кроме высоких уровней содержания CD10 $^+$  и CD71 $^+$  резко возрастает содержание натуральных киллеров.

При атопическом дерматите лимфопротиферация В-лимфоцитов (CD10 $^+$ ) ассоциирова-



на с содержанием IgE и активностью пролиферации моноцитов; повышение содержания промоноцитов в составе моноцитограммы выявлено практически у всех лиц ( $98,67 \pm 1,32$  %).

Между уровнем лимфопротиферативных реакций и пролиферацией моноцитов выявляются коррелятивные взаимосвязи ( $r = 0,50$ ,  $p < 0,001$ ).

### Список литературы

1. Сибиряк С.В., Разумная Ф.Г., Салимгареева М.Х. и др. Влияние афобазола на пролиферативную активность лимфоцитов периферической крови в системе *in vitro* // Рос. иммунолог. журн. 2009. Т. 3(12), № 1. С. 50–57.
2. Николаев С.Б., Быстрова Н.А., Лазаренко В.А., Конопля А.И. Иммунометаболические нарушения в условиях гипоксии и их фармакологическая коррекция. Курск, 2010. 224 с.
3. Harris N.L., Jaffe E.S., Stein H. et al. A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms: A Proposal from the International Lymphoma Study Group // Blood. 1994. Vol. 84. P. 1361.
4. Greaves M., Brown G., Rapson N., Lister T. Antisera to Acute Lymphoblastic Leukemia Cells // Clin. Immunol. Immunopathol. 1975. Vol. 4, № 1. P. 67.
5. Becker E.L., Henson P.M. *In vitro* Studies of Immunologically Induced Secretion of Mediators from Cells and Related Phenomena // Adv. Immunol. 1973. Vol. 17. P. 93–193.
6. Betts M.R., Brenchley J.M., Price D.A. Sensitive and Variable Identification of Antigen-specific CD8+T Cells by a Flow Cytometric Assay for Degranulation // J. Immunol. Methods. 2003. Vol. 281. P. 65–78.
7. Rossi M.I., Yokota T., Medina K.L. et al. B-lymphopoiesis is Active Throughout Human Life, but There Are Developmental Age-Related Changes // Blood. 2003. Vol. 281. P. 576–584.
8. Casazza J.P., Betts M.R., Price D.A. Acquisition of Direct Antiviral Effector Functions by CMV-Specific CD4+ T Lymphocytes with Cellular Maturation // J. Exp. Med. 2006. Vol. 203(13). P. 2865–2877.
9. Metzgar R.S., Borowitz M.J., Jones N.H., Dowell B.L. Distribution of Common Acute Lymphoblastic Leukemia Antigen in Nonhematopoietic Tissues // J. Exp. Med. 1981. Vol. 154(4). P. 1249–1254.
10. Ritz J., Nadler L., Bhan A. et al. Expression of a Common Acute Lymphoblastic Leukemia Antigen (CALLA) by Lymphomas of B-cell and T-cell Lineage // Blood. 1981. Vol. 58(3). P. 648.
11. Gale D.P., Maxwell P.H. The Role of HIF in Immunity // Int. J. Biochem. Cell Biol. 2010. Vol. 42(4). P. 486–494.
12. Gerriets V.A., Rathmell J.C. Metabolic Pathways in T cell Fate and Function // Trends Immunol. 2012. Vol. 33(4). P. 168–173.
13. Goldstein J.L. Genetic Aspects of Hyperlipidemia in Coronary Heart Disease // Hosp. Practice. 1973. P. 53–65.
14. Henson P.M. Pathologic Mechanism in Neutrophil-Mediated Injury // Am. J. Pathol. 1972. Vol. 68. P. 593–606.
15. Lotner G.Z., Lynch J.M., Betz S.J., Henson P.M. Human Neutrophil-Derived Platelet Activating Factor // J. Immunol. 1980. Vol. 124. P. 646–684.
16. Los M., Schenk H., Hexel K. et al. IL-2 Gene Expression and NF-kappa B Activation through CD28 Requires Reactive Oxygen Production by 5-lipoxygenase // EMBO J. 1995. Vol. 14(15). P. 3731–3740.
17. Kominsky D.J., Campbell E.L., Colgan S.P. Metabolic Shifts in Immunity and Inflammation // J. Immunol. 2010. Vol. 184(8). P. 4062–4068.
18. Lavrentieva A., Majore I., Kasper K., Hass R. Effects of Hypoxic Culture Conditions on Umbilical Cord-Derived Human Mesenchymal Stem Cells // Cell Communication and Signaling. 2010. Vol. 8(1). P. 18–25.
19. Meyron-Holtz E.G., Ghosh M.C., Rouault T.A. Mammalian Tissue Oxygen Levels Modulate Iron-Regulatory Protein Activities *in Vivo* // Science. 2004. Vol. 306(5704). P. 2087–2090.
20. Nekanti U., Dastidar S., Venugopal P. et al. Increased Proliferation and Analysis of Differential Gene Expression in Human Wharton's Jelly-Derived Mesenchymal Stromal Cells Under Hypoxia // Cell. 2010. Vol. 6(5). P. 499–521.
21. Yun S., Lee S.H., Yoon S.-R. et al. Oxygen Tension Regulates NK Cells Differentiation from Haematopoietic Stem Cells *in vitro* // Immunol. Lett. 2011. Vol. 137(1-2). P. 70–77.
22. Rolfs A., Kvietikova I., Gassmann M., Wenger R.H. Oxygen-Regulated Transferrin Expression is Mediated by Hypoxia-Inducible Factor-1 // J. Biol. Chem. 1997. Vol. 272(32). P. 20055–20062.
23. Post J., Hoffman J. Cell Renewal Patterns // New Engl. J. Med. 1968. Vol. 279(5). P. 248–258.

- 
24. Greaves M., Hariri G., Newman R. et al. Selective Expression of the Common Acute Lymphoblastic Leukemia (gp100) Antigen on Immature Lymphoid Cells and Their Malignant Counterparts // *Blood*. 1983. Vol. 61. P. 628.
  25. Shipp M., Look A. Hematopoietic Differentiation Antigens That Are Membrane-Associated Enzymes: Cutting Is the Key! // *Blood*. 1993. Vol. 82(4). P. 1052.
  26. Thiery J., Keefe D., Boulant S. et al. Perforin Pores in the Endosomal Membrane Trigger the Release of Endocytosed Granzyme B into the Cytosol of Target Cells // *Nat. Immunol.* 2011. Vol. 12(8). P. 770–777.
  27. Wright D.G., Gallin J. A Functional Differentiation of Human Neutrophil Granules: Generation of C5a by a Specific (Secondary) Granule Product and Inactivation of C5a by Azurophil (Primary) Granule Products // *J. Immunol.* 1977. Vol. 119(3). P. 1068–1076.

## References

1. Sibiryak S.V., Razumnaya F.G., Salimgareeva M.Kh., et al. Vliyanie afobazola na proliferativnyuyu aktivnost' limfotsitov perifericheskoy krovi v sisteme in vitro [Influence of Afobazole on the Peripheral Blood Lymphocytes Proliferative Activity *in vitro*]. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal*, 2009, vol. 3 (12), no. 1, pp. 50–57.
2. Nikolaev S.B., Bystrova N.A., Lazarenko V.A., Konoplya A.I. *Immunometabolicheskie narusheniya v usloviyakh gipoksii i ikh farmakologicheskaya korraktsiya* [Immune and Metabolic Disorders at Hypoxia and Their Pharmacological Treatment]. Kursk, 2010. 224 p.
3. Harris N.L., Jaffe E.S., Stein H., et al. A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms: A Proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*, 1994, vol. 84, p. 1361.
4. Greaves M., Brown G., Rapson N., Lister T. Antisera to Acute Lymphoblastic Leukemia Cells. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1975, vol. 4, no. 1, p. 67.
5. Becker E.L., Henson P.M. *In vitro* Studies of Immunologically Induced Secretion of Mediators from Cells and Related Phenomena. *Adv. Immunol.*, 1973, vol. 17, pp. 93–193.
6. Betts M.R., Brenchley J.M., Price D.A., et al. Sensitive and Variable Identification of Antigen-Specific CD8+T Cells by a Flow Cytometric Assay for Degranulation. *J. Immunol. Methods*, 2003, vol. 281, no. 1–2, pp. 65–78.
7. Rossi M.I., Yokota T., Medina K.L., et al. B Lymphopoiesis Is Active Throughout Human Life, but There Are Developmental Age-Related Changes. *Blood*, 2003, vol. 101 (2), pp. 576–584.
8. Casazza J.P., Betts M.R., Price D.A., et al. Acquisition of Direct Antiviral Effector Functions by CMV-Specific CD4+ T Lymphocytes with Cellular Maturation. *J. Exp. Med.*, 2006, vol. 203 (13), pp. 2865–2877.
9. Metzgar R.S., Borowitz M.J., Jones N.H., Dowell B.L. Distribution of Common Acute Lymphoblastic Leukemia Antigen in Nonhematopoietic Tissues. *J. Exp. Med.*, 1981, vol. 154 (4), pp. 1249–1254.
10. Ritz J., Nadler L., Bhan A., et al. Expression of a Common Acute Lymphoblastic Leukemia Antigen (CALLA) by Lymphomas of B-cell and T-cell Lineage. *Blood*, 1981, vol. 58 (3), p. 648.
11. Gale D.P., Maxwell P.H. The Role of HIF in Immunity. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2010, vol. 42 (4), pp. 486–494.
12. Gerriets V.A., Rathmell J.C. Metabolic Pathways in T Cell Fate and Function. *Trends Immunol.*, 2012, vol. 33 (4), pp. 168–173.
13. Goldstein J.L. Genetic Aspects of Hyperlipidemia in Coronary Heart Disease. *Hosp. Practice*, 1973, pp. 53–65.
14. Henson P.M. Pathologic Mechanism in Neutrophil-Mediated Injury. *Am. J. Pathol.*, 1972, vol. 68 (3), pp. 593–606.
15. Lotner G.Z., Lynch J.M., Betz S.J., Henson P.M. Human Neutrophil-Derived Platelet Activating Factor. *J. Immunol.*, 1980, vol. 124 (2), pp. 646–684.
16. Los M., Schenk H., Hexel K., et al. IL-2 Gene Expression and NF-kappa B Activation Through CD28 Requires Reactive Oxygen Production by 5-lipoxygenase. *EMBO J.*, 1995, vol. 14 (15), pp. 3731–3740.
17. Kominsky D.J., Campbell E.L., Colgan S.P. Metabolic Shifts in Immunity and Inflammation. *J. Immunol.*, 2010, vol. 184 (8), pp. 4062–4068.
18. Lavrentieva A., Majore I., Kasper K., Hass R. Effects of Hypoxic Culture Conditions on Umbilical Cord-Derived Human Mesenchymal Stem Cells. *Cell Communication and Signaling*, 2010, vol. 8 (1), pp. 18–25.
19. Meyron-Holtz E.G., Ghosh M.C., Rouault T.A. Mammalian Tissue Oxygen Levels Modulate Iron-Regulatory Protein Activities in vivo. *Science*, 2004, vol. 306 (5704), pp. 2087–2090.
20. Nekanti U., Dastidar S., Venugopal P., et al. Increased Proliferation and Analysis of Differential Gene Expression in Human Wharton's Jelly-Derived Mesenchymal Stromal Cells Under Hypoxia. *Cell*, 2010, vol. 6 (5), pp. 499–521.
21. Yun S., Lee S.H., Yoon S.-R., et al. Oxygen Tension Regulates NK Cells Differentiation from Hematopoietic Stem Cells in vitro. *Immunol. Lett.*, 2011, vol. 137 (1–2), pp. 70–77.

22. Rolfs A., Kvietikova I., Gassmann M., Wenger R.H. Oxygen-Regulated Transferrin Expression Is Mediated by Hypoxia-Inducible Factor-1. *J. Biol. Chem.*, 1997, vol. 272 (32), pp. 20055–20062.
23. Post J., Hoffman J. Cell Renewal Patterns. *New Engl. J. Med.*, 1968, vol. 279 (5), pp. 248–258.
24. Greaves M., Hariri G., Newman R., et al. Selective Expression of the Common Acute Lymphoblastic Leukemia (gp100) Antigen on Immature Lymphoid Cells and Their Malignant Counterparts. *Blood*, 1983, vol. 61, p. 628.
25. Shipp M., Look A. Hematopoietic Differentiation Antigens That Are Membrane-Associated Enzymes: Cutting Is the Key! *Blood*, 1993, vol. 82 (4), p. 1052.
26. Thiery J., Keefe D., Boulant S., et al. Perforin Pores in the Endosomal Membrane Trigger the Release of Endocytosed Granzyme B into the Cytosol of Target Cells. *Nat. Immunol.*, 2011, vol. 12 (8), pp. 770–777.
27. Wright D.G., Gallin J. A Functional Differentiation of Human Neutrophil Granules: Generation of C5a by a Specific (Secondary) Granule Product and Inactivation of C5a by Azurophil (Primary) Granule Products. *J. Immunol.*, 1977, vol. 119 (3), pp. 1068–1076.

***Dobrodeeva Liliya Konstantinovna***

The Institute of Environmental Physiology,  
Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (Arkhangelsk, Russia)

***Patrakeeva Veronika Pavlovna***

The Institute of Environmental Physiology,  
Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (Arkhangelsk, Russia)

***Balashova Svetlana Nikolaevna***

The Institute of Environmental Physiology,  
Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (Arkhangelsk, Russia)

## REGULATION OF LYMPHOPROLIFERATION IN IMMUNE RESPONSE

The paper presents the results of immunoassays of healthy working-age people aimed to determine the relationship between lymphoproliferation and key parameters of immune status. We compared and analyzed immune responsiveness in patients with malignant tumours of epithelial origin, atopic dermatitis and type II diabetes. In all of the cases, lymphoproliferation is associated with increasing concentrations of natural killers, T- lymphocytes with transferrin receptor and total neutrophil granulocytes. Moreover, activation of myeloid cells is accompanied by an increase in total circulating lymphocytes. In patients with cancer accompanied by lymphopenia, proliferation was more pronounced; this applies not only to lymphocytes and neutrophils but also to monocytes. Patients with type II diabetes mellitus had, besides high levels of CD10<sup>+</sup> and CD71<sup>+</sup>, a rapid increase in natural killers. In atopic dermatitis, lymphoproliferation of B-lymphocytes (CD10<sup>+</sup>) is associated with the content of IgE and rate of monocyte proliferation.

**Keywords:** *proliferation, lymphocytes, neutrophils, monocytes, immune response.*

*Контактная информация:*

Доброеева Лилия Константиновна  
*адрес:* 163000, г. Архангельск, просп. Ломоносова, д. 24;  
*e-mail:* dobrodeevalk@mail.ru

Патракеева Вероника Павловна  
*адрес:* 163000, г. Архангельск, просп. Ломоносова, д. 24;  
*e-mail:* repina-veronika@yandex.ru

Балашова Светлана Николаевна  
*адрес:* 163000, г. Архангельск, просп. Ломоносова, д. 24;  
*e-mail:* ifpa-svetlana@mail.ru

Рецензент – *Бебякова Н.А.*, доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой медицинской биологии Северного государственного медицинского университета (г. Архангельск)