

**Рус. УДК:** 612.017.12

*Иммунологический феномен физического антигенспецифического взаимодействия мононуклеарных клеток с гранулоцитами in vitro*

Евстропов Владимир Михайлович

*Донской государственный технический университет, Ростов-на-Дону, Россия*

*Аннотация:*

В настоящее время, описаны только некоторые аспекты физического контактного антигенспецифического взаимодействия лимфоцитов с гранулоцитами (5), а между тем известно, что не только различные субпопуляции лимфоцитов, но и макрофаги играют ведущую роль в формировании специфического (адаптивного) иммунитета. В последние годы нейтрофилы также стали рассматриваться как клетки, участвующие в распознавании патогена, поэтому физическое взаимодействие данных клеток, эскорпорированных из иммунного организма, в присутствии причинно значимого антигена *in vitro* представляет несомненный интерес. По мнению некоторых исследователей для изучения специфического клеточного иммунного ответа, как критерия оценки эффективности проведения иммунизации, целесообразно использовать лабораторные методы *in vitro* с использованием специфических антигенов [7]. Цель данной работы заключалась в изучении возможности оценки индикации специфического иммунитета *in vitro* с помощью характеристики физического антигенспецифического взаимодействия мононуклеаров с гранулоцитами, выделенных из крови крыс, иммунизированных дезинтегрантом стафилококка, в присутствии неполного адьюванта Фрейнда. При этом оценивался количественный уровень розеткообразующих мононуклеарных клеток взаимодействующих с тремя и более гранулоцитами *in vitro* в присутствии данного антигена. Результаты исследования показали возрастание количественного уровня розеткообразующих мононуклеарных клеток, по сравнению с аналогичным показателем неиммунных крыс контрольной группы. В работе рассматривается возможное участие в реализации данного иммунологического феномена субпопуляций Т-лимфоцитов периферической крови (наивные Т-клетки, CD45RA-позитивные эффекторные клетки, антигенреактивные Т-клетки), а также НК-клеток, моноцитов и нейтрофилов. Предполагается, что данный метод может найти применение для выявления иммунного ответа, однако молекулярный механизм этого иммунологического феномена и его иммунологическая классификация (отнесение к клеточному или клеточно-опосредованному типу реакции с участием клеточно-фиксированных антител) нуждается в дальнейшем изучении.

*Ключевые слова:* искусственный иммунитет, иммунный ответ, мононуклеарные клетки, моноциты, гранулоциты, нейтрофилы, взаимодействие.

**Eng.** *Immunological phenomenon of physical antigen-specific interaction of mononuclear cells with granulocytes in vitro*

Evstropov Vladimir M.

*Don state technical University, Rostov-on-Don, Russia*

*Abstract:*

Currently, only some aspects of the physical contact antigen-specific interaction of lymphocytes with granulocytes have been described (5), but meanwhile it is known that not only various subpopulations of lymphocytes, but also macrophages play a leading role in the formation of specific (adaptive) immunity. In recent years, neutrophils have also become regarded as cells involved in the recognition of a pathogen; therefore, the physical interaction of these cells, which are excorded from the immune system, in the presence of a causally significant antigen in vitro is of undoubted interest. According to some researchers, to study a specific cellular immune response as a criterion for assessing the effectiveness of immunization, it is advisable to use laboratory methods in vitro using specific antigens [7]. The aim of this work was to study the feasibility of assessing the indication of specific immunity in vitro by characterizing the physical antigen-specific interaction of mononuclear cells with granulocytes isolated from rat blood immunized with staphylococcal disintegrant in the presence of incomplete Freund's adjuvant. In this case, the quantitative level of rosettingformation mononuclear cells interacting with three or more granulocytes in vitro in the presence of this antigen was evaluated. The results of the study showed an increase in the quantitative level of rosetting mononuclear cells, compared with the same indicator of non-immune rats of the control group. The paper considers the possible participation in the implementation of this immunological phenomenon of subpopulations of peripheral blood T-lymphocytes (naive T cells, CD45RA-positive effector cells, antigen-reactive T cells), as well as NK cells, monocytes and neutrophils. It is assumed that this method can be used to detect an immune response, however, the molecular mechanism of this immunological phenomenon and its immunological classification (attribution to the cellular or cell-mediated type of reaction involving cell-fixed antibodies) needs further study.

*Keywords:* artificial immunity, immune response, mononuclear cells, monocytes, granulocytes, neutrophils, interaction.

## **Введение**

Идея разработки метода оценки клеточного иммунитета путем изучения антигенреактивных лимфоцитов и гранулоцитов возникла в процессе изучения антигенсвязывающих лимфоцитов при остром инфаркте миокарда [1,2] с использованием способа приготовления клеточной взвеси на стекле [3].

Исследования контактного взаимодействия лимфоцитов и моноцитов с гранулоцитами начали проводиться нами еще в восьмидесятых – девяностых годах прошлого века, когда на базе Киргизского НИИ эпидемиологии, микробиологии и гигиены были проведены серии экспериментов в данном направлении с клетками иммунной системы человека, интактных и иммунизированных животных (крыс, мышей). Изучались различные аспекты взаимодействия клеток иммунной системы, в частности, влияние на него митогенов и антигенов, ионов кальция, особенности фагоцитоза и др. Однако полученные результаты были опубликованы лишь частично [4,5], в силу патентоспособности части полученных результатов [6].

В частности, описаны лишь некоторые аспекты физического контактного антигенспецифического взаимодействия лимфоцитов с гранулоцитами (5), а между тем известно, что не только различные субпопуляции лимфоцитов, но и макрофаги играют ведущую роль в формировании специфического (адаптивного) иммунитета. В последние годы нейтрофилы также стали рассматриваться как клетки, участвующие в распознавании патогена, поэтому физическое взаимодействие данных клеток эскорпорированных из иммунного организма в присутствии причинно значимого антигена *in vitro* представляет несомненный интерес. По мнению некоторых исследователей для изучения специфического клеточного иммунного ответа, как критерия оценки эффективности проведения иммунизации, целесообразно использовать лабораторные методы *in vitro* с использованием специфических антигенов [7]. К тому же в настоящее время роль avidности Т-клеточных рецепторов, концентрации пептидов и зависимость от корцепторов в формировании эффекторных функций специфичных Т-клеток во многом остается неясной [8,9], в связи с чем можно полагать что существующие современные методы определения специфичности не всегда могут быть неадекватными.

### **Цель исследования**

Цель данной работы заключалась в оценке возможности индикации специфического иммунитета с помощью характеристики физического антигенспецифического взаимодействия мононуклеаров крови с гранулоцитами в присутствии антигена *in vitro* и обсуждении возможного участия в этом иммунологическом феномене различных субпопуляций лейкоцитов.

### **Материал и методы**

Работа проводилась в соответствии с рекомендациями по содержанию и использованию в эксперименте лабораторных животных [10].

Крыс весом до 200 г иммунизировали подкожным введением стафилококка штамм Cowan-1 ( $2 \times 10^9$  микробных тел), убитого часовой инкубацией при температуре  $60^\circ\text{C}$ , в присутствии неполного адьюванта Фрейнда. Из крови (2-3 мл), взятой на 14-й день после иммунизации, в двухступенчатом градиенте фиколл-верографина выделяли фракцию моноклеаров и гранулоцитов [11]. Гранулоциты инкубировали на покровном стекле в среде 199 в течение 15 мин, освобождали прилипшие к стеклу клетки от неприлипших путем удаления их совместно с питательной средой, добавляли к монослою гранулоцитов моноклеарные клетки в количестве  $9 \times 10^6$  и дезинтегрированный ультразвуком антиген стафилококка Cowan-1 (доза по белку – 300 мкг в 0,1 мл), инкубировали в течение 1 часа при  $37^\circ\text{C}$ , готовили цитологический препарат фиксацией клеток и окраской по Романовскому-Гимза. Под световым микроскопом в препарате подсчитывали на 200 изучаемых клеток (моноклеарные и гранулоциты) количество свободнолежащих моноклеарных клеток, а также розеткообразующих моноклеарных клеток взаимодействующих с тремя и более гранулоцитами (РМК). Определяли цитологические показатели: процент свободнолежащих моноклеарных клеток (СМК) и процент РМК.

Цитологический индекс специфического клеточного иммунного ответа (ИСКИО) рассчитывали по формуле:  $\text{ИСКИО} = \text{РМК} / \text{СМК}$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Контрольные цитологические показатели, полученные изучением взаимодействия *in vitro* в присутствии дезинтегрированного ультразвуком антигена стафилококка Cowan-1 моноклеарных и гранулоцитарных интактных (неиммунизированных) крыс ( $n=8$ ) составили ( $M \pm m$ ): уровень свободнолежащих моноклеарных клеток –  $8,8 \pm 1,7$ ; розеткообразующих моноклеарных клеток –  $4,3 \pm 0,9$ ; цитологический индекс  $\text{ИСКИО} = 0,51 \pm 0,12$ .

При обследовании иммунизированных крыс ( $n=9$ ) цитологические показатели составили: уровень свободнолежащих моноклеарных клеток –  $1,5 \pm 0,4$ ; розеткообразующих моноклеарных клеток –  $12,0 \pm 2,7$ ; цитологический индекс  $\text{ИСКИО} = 7,5 \pm 1,8$ . Уровень розеткообразующих моноклеарных клеток у иммунизированных крыс статистически достоверно увеличился, по сравнению с величиной этого показателя животных контрольной группы (значение *t*-критерия Стьюдента: 2.71;  $p=0.017072$  (критическое значение *t*-критерия Стьюдента = 2.131, при уровне значимости  $\alpha = 0,05$ ). Аналогичная ситуация наблюдается и при сопоставлении цитологического индекса  $\text{ИСКИО}$  у иммунизированных крыс и животных контрольной группы (значение *t*-критерия Стьюдента: 3.87;  $p=0.001683$  (критическое значение *t*-критерия Стьюдента = 2.131, при уровне значимости  $\alpha = 0,05$ ).

По нашему мнению, усиление физического взаимодействия мононуклеарных клеток и гранулоцитов у иммунизированных животных может быть связано как с иммуноспецифическими так и иммуно-неспецифическими биологическими феноменами. Межклеточное физическое взаимодействие между клетками иммунной системы возможно в принципе. Так, известно, что молекулы адгезии способны экспрессироваться на различных типах клеток иммунной системы (субпопуляции лимфоцитов, нейтрофилы, естественные киллеры и т.д.) [12]. В частности, с цитомембраной нейтрофилов связаны молекулы адгезии  $\beta 2$  –интегрины (LFA-1, Mac-1, p150, 95) и L-селектин, с мембраной лимфоцитов –LFA-1 [13].

Однако представляет интерес возможное участие в процессе физического антигензависимого взаимодействия субпопуляции Т-лимфоцитов, которые, согласно современным представлениям, могут нести на поверхностной мембране рецепторы к антигену (антигенреактивные Т-клетки), как и других субпопуляций Т-лимфоцитов, участвующих в формировании и реализации иммунного ответа.

Все Т-лимфоциты периферической крови делят на четыре большие группы – наивные Т-клетки, клетки центральной и эффекторной памяти, «терминально-дифференцированные» эффекторные клетки.

Популяция «наивных» Т-клеток неоднородна. «Наивные» Т-хелперы делят на две группы клеток на основании уровня экспрессии адгезионной молекулы CD31, которая представлена на широком спектре клеток, к которым относятся лимфоциты (Т-, В- и НК-клетки), гранулоциты, макрофаги, дендритные клетки эндотелия сосудов, а также тромбоциты. При этом лигандами могут быть как сами CD31 других типов клеток (гомотипическое взаимодействие), так и другие молекулы – CD38, CD177,  $\alpha \nu \beta 3$ -интегрин и т.д. (гетеротипическое взаимодействие) [14].

«Наивные» клетки могут обладать способностью к достаточно прочной адгезии за счет связывания пары адгезионных молекул LFA-1 и ICAM-1 [15], однако не стоит забывать, что они еще не прошли антиген-зависимую дифференцировку во вторичных лимфоидных органах, а лишь получили антиген-независимую дифференцировку в тимусе.

Эффекторные или CD45RA-позитивные (TEMRA) Т-клетки рассматриваются в качестве финальной стадии созревания Т-лимфоцитов, которую можно обнаружить в периферической крови. Ввиду отсутствия на большинстве этих клеток костимулирующих молекул (CD27 и CD28), активация эффекторных клеток может происходить под действием «непрофессиональных» антиген-презентирующих клеток в случае Т-хелперов, или же клетками-мишенями в случае цитотоксических Т-клеток [16]. Для дифференцированных эффекторных Т-клеток характерно наличие адгезионных молекул и хемокиновых рецепторов [17].

Еще одна субпопуляция лимфоцитов, которая гипотетически может участвовать в физическом антигензависимом взаимодействии мононуклеарных клеток с гранулоцитами – это НК-клетки. Натуральные киллеры обладают чертами клеток адаптивного иммунитета, в нескольких мышинных моделях у НК-клеток обнаружены признаки иммунологической памяти [18].

НК-клетки широко распространены в организме, в периферической крови, их численность составляет 9 миллиардов, или 5 – 20% лимфоцитов [19]. НК-клетки характеризуются как популяция лейкоцитов CD16+CD56+ [20]. Молекула CD16 представляет собой низкоаффинный рецептор для IgG (FcγRIIIA), с участием которого реализуются реакции антителозависимой клеточной цитотоксичности. Молекула CD56 участвует в межклеточной адгезии. Однако CD16 выявляют и на поверхности моноцитов, а экспрессия CD56 обнаруживается на некоторых CD3+-клетках [21].

Что касается моноцитов, то уровень экспрессии молекул адгезии ICAM-1, LFA-3, PECAM-1 моноцитами периферической крови чрезвычайно высок даже в сравнении с уровнем экспрессии этих молекул на нейтрофилах [22,23].

Если рассматривать участие нейтрофилов, как основных представителей гранулоцитов, в физическом антигензависимом взаимодействии с мононуклеарами эскорпорированными из иммунизированного организма, то, следует принять во внимание современные представления о роли нейтрофилов в адаптивном иммунитете.

По мнению И.И. Долгушина и О.В. Бухарина, накопленный в настоящее время фактический материал свидетельствует о том, что функциональные возможности нейтрофильных лейкоцитов выходят за пределы только противoinфекционной защиты организма [24].

Другие исследователи [25] детализируют эту точку зрения, сообщая, что имеется достаточно много свидетельств о роли нейтрофилов в представлении антигенов и аутоантигенов моноцитам и лимфоцитам, влиянии нейтрофилов на антителообразование, а также – о возможности регулировать функции иммунокомпетентных клеток через продукцию цитокинов.

Специфическая иммунная защита создается сочетанием низкоспецифичных механизмов врожденного иммунитета (активация макрофагов и т.д.), и процессов высокоспецифичного распознавания антигенов (антителами и антигенреактивными Т-клетками), развивающихся в ходе иммунного ответа. Многие участвующие в специфической иммунной защите клетки, макрофаги и естественные клетки-киллеры, выполняют функцию специфической и неспецифической защиты [26].

Помимо клеток системы мононуклеарных фагоцитов, в которую входят и моноциты, способностью к фагоцитозу, процессингу и представлению антигена обладают и нейтрофилы [27].

В целом клеточный иммунный ответ, осуществляемый Т-лимфоцитами, прежде всего направлен на защиту от внутриклеточных патогенов (вирусы, риккетсии и т.д.). Цитотоксические Т-лимфоциты (CD8+) могут проявлять антигениндуцированную цитотоксичность. Т-лимфоциты CD4+ служат основными «организаторами» иммунного ответа [28].

Можно думать, что особенности контактного взаимодействия мононуклеаров с гранулоцитами, экскорпорированных из иммунного организма, проистекают вследствие того, что: 1) исходные клетки, до их совместного инкубирования, освобождаются от плазмы крови, а следовательно и от присутствующих в плазме крови биомолекул (антигенов и аутоантигенов, антител, аутоантител, циркулирующих иммунных комплексов, комплемента и др.), которые способны прямо или косвенно влиять на контактное взаимодействие данных клеток, взаимодействуя с соответствующими рецепторами их цитомембран; 2) инкубирование взаимодействующих клеток осуществляется на достаточно большой горизонтальной поверхности подложки, а не на локально-ограниченном дне центрифужной пробирки, что позволяет высококомобильным нейтрофилам в более полной степени реализовывать свои функциональные свойства.

## Заключение

Таким образом, с помощью характеристики физического антигенспецифического взаимодействия мононуклеаров с гранулоцитами крови в присутствии антигена *in vitro* можно определять наличие адаптивного (приобретенного) иммунитета. Вероятно, что при этом оценивается клеточный иммунный ответ, хотя роль гуморальных факторов (интерлейкинов и специфических антител) в этом иммунологическом феномене нуждается в дальнейшем изучении.

## Список литературы

1. Миррахимов М.М. Антигенсвязывающие лимфоциты при остром инфаркте миокарда /М.М. Миррахимов, М.И. Китаев, Б.Н. Тюребаева, В.М. Евстропов // Кардиология. –1981.–№.1.– С.12-15.
2. Китаев М.И., Евстропов В.М., Клейменов В.Н. Лимфоцитарно-гранулоцитарное взаимодействие в феномене аллергической агломерации аллергенолейкергии у больных инфарктом миокарда // Здравоохранение Киргизии. –1986. –№ 1. – С.43 -45.
3. Евстропов В.М. Приготовление клеточной взвеси на стекле // Лабораторное дело. –1983. –№.2. – С 54.
4. Евстропов В.М., Сорокина Н.А. Некоторые закономерности физического антигеннезависимого взаимодействия лимфоцитов с гранулоцитами крови

- человека // Окружающая среда и здоровье человека: Труды НИИ профилактики и медицинской экологии. Т.1. 1 – Бишкек. –1992. – С.152 -156.
5. Евстропов В.М., Степко И.Н., Сорокина Н.А. Феномен физического антигензависимого взаимодействия лимфоцитов с гранулоцитами // Окружающая среда и здоровье человека: Труды НИИ профилактики и медицинской экологии. Т.1 – Бишкек. –1992. – С.157-162.
6. Способ В.М. Евстропова иммунодиагностики доклинической стадии злокачественных опухолей: патент на изобретение Рос. Федерация №2107298: G 01 N 33/53/ В.М. Евстропов. № 95121213/14; заявл. 25.12.1995; опубл. 20.03.98, Бюл. № 8,1998. – 6 с.
7. Богачева Н.В. , Дармов И.В., Елагин Г.Д., Крючков А.В., Тихвинская О.В. Современные лабораторные методы оценки эффективности иммунизации против опасных и особо опасных инфекций // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – №6. – С. 39-42.
8. Steinman R. M., Nussenzweig M. C. Avoiding horror autotoxicus: the importance of dendritic cells in peripheral T cell tolerance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99: 351-358; 2002.
9. Kbandig T. M., Bachmann M. F., DiPaolo C. et al. Fibroblasts as efficient antigen-presenting cells in lymphoid organs. *Science* 268:1343-1347; 1995.
10. Западнюк И. П. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / И. П. Западнюк, В. И. Западнюк, Е. А. Захария, Б.В. Западнюк. – Киев: Вища школа. Головное изд-во,1983. – 383 с.
11. Руководство по иммунологическим и аллергологическим методам в гигиенических исследованиях. Федосеева В.Н., Порядин Г.В., Ковальчук Л.В., Чередеев А.Н., Коган В.Ю. М.: Промедэк. – 1993. – 320 с.
12. Тотолян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы. – СПб.: Наука, 2000. –231 с.
13. Ярилина А.А. Роль молекул адгезии в патогенезе ревматоидного артрита // Научно-практическая ревматология. – №.1–2000. – С.61-69.
14. Marelli-Berg F.M., Clement M., Mauro C., Caligiuri G. An immunologist's guide to CD31 function in T-cells. *J. Cell Sci.* 2013, 126, P.2343-2352.
15. Sallusto F., Lenig D., Forster R., Lipp M., Lanzavecchia A. Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions. *Nature* 1999, 401, P.708-712.
16. Sallusto F., Geginat J., Lanzavecchia A. Central memory and effector memory T cell subsets: function, generation, and maintenance. *Ann. Rev. Immunol.* 2004, 22, P.745-763.
17. Кудрявцев И.В. Т-клетки памяти; основные популяции и стадии дифференцировки // Российский иммунологический журнал. – 2014. – №.4. – С. 947–964.
18. O'Leary J. G., Goodarzi M., Drayton D. L., von Andrian U. H. T cell- and B cell-independent adaptive immunity mediated by natural killer cells // *Nature Immunol.* – 2006. – Vol. 7. – P. 507-516.



19. Sun J. C., Beilke J. N., Lanier L. L. Adaptive immune features of natural killer cells // *Nature*. – 2009. – Vol. 457, №. 7229. – P. 557-561.
20. Whiteside T. L., Herberman R. B. The role of natural killer cells in human disease // *Clin. Immunol. Immunopathol.* – 1989. – Vol. 53. – P. 1-23.
21. Абакушина Е.В., Кузьмина Е.Г., Коваленко Е.И. Основные свойства и функции НК-клеток человека // *Иммунология*. – 2012. – Т. 33. № 4. – С. 220-224.
22. Кашутин С.Л., Данилов С.И., Верещагина Е.Н. Уровень экспрессии молекул адгезии на нейтрофилах, в зависимости от сегментации их ядер // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2013. – №11. – С.45-53.
23. Кашутин С.Л., Пустынная М.В., Гудков А.Б., Данилов С.И., Ключарева С.В., Пирятинская В.А. Уровень экспрессии молекул адгезии на моноцитах, в зависимости от морфологической дифференцировки их ядер // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2014. – Т. 59. № 10. – С. 21-22.
24. Долгушин И. И., Бухарин О. В. Нейтрофилы и гомеостаз. Екатеринбург, 2001. 278 с.
25. Патракеева В. П. Цитокиновая регуляция пролиферативной активности клеток периферической крови // *Экология человека*. – 2015. – №12. – С. 28–33.
26. Цинкернагель Р. Основы иммунологии: Пер. с нем. – М.: Мир, 2008. – 135 с.
27. Коротяев А.И., Бабичев С.А. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология. СПб.: Спецлит. 2008. – 767 с.
28. Хаитов Р.М. Иммунология: учебник / Р.М. Хаитов. – 2-е изд., перераб. и доп. – 2013. – 528 с.

### **Spisok literaturey**

1. Mirraximov M.M. Antigensvyazy`vayushhie limfocity` pri ostrom infarkte miokarda /M.M. Mirraximov, M.I. Kitaev, B.N. Tyurebaeva, V.M. Evstropov // *Kardiologiya*. –1981.–№.1.– S.12-15.
2. Kitaev M.I., Evstropov V.M., Klejmenov V.N. Limfocitarno-granulocitarnoe vzaimodejstvie v fenomene allergicheskoj aglomeracii allergenolejkerгии u bol`ny`x infarktom miokarda // *Zdravooxranenie Kirgizii*. –1986. –№ 1. – S.43 - 45.
3. Evstropov V.M. Prigotovlenie kletочноj vzvesi na stekle // *Laboratorное delo*. –1983. –№.2. – S 54.
4. Evstropov V.M., Sorokina N.A. Nekotory`e zakonomernosti fizicheskogo antigennezavisimogo vzaimodejstviya limfocitov s granulocitami krovi cheloveka  
Евстропов В. М., Иммунологический феномен физического антигенспецифического взаимодействия мононуклеарных клеток с гранулоцитами in vitro // «Живые и биокосные системы». – 2019. – № 29; URL: <http://www.jbks.ru/archive/issue-29/article-6>

// Okruzhayushhaya sreda i zdorov`e cheloveka: Trudy` NII profilaktiki i medicinskoj e`kologii. T.1. 1 – Bishkek. –1992. – S.152 -156.

5. Evstropov V.M., Stepko I.N., Sorokina N.A. Fenomen fizicheskogo antigenzavisimogo vzaimodejstviya limfocitov s granulocitami //

Okruzhayushhaya sreda i zdorov`e cheloveka: Trudy` NII profilaktiki i medicinskoj e`kologii. T.1 – Bishkek. –1992. – S.157-162.

6. Sposob V.M. Evstropova immunodiagnostiki doklinicheskoi stadii zlokachestvenny`x opuxolej: patent na izobretenie Ros. Federaciya №2107298: G 01 N 33/53/ V.M. Evstropov. № 95121213/14; zayavl. 25.12.1995; opubl. 20.03.98, Byul. № 8,1998. – 6 s.

7. Bogacheva N.V. , Darmov I.V., Elagin G.D., Kryuchkov A.V., Tixvinskaya O.V. Sovremennyy`e laboratorny`e metody` ocenki e`ffektivnosti immunizacii protiv opasny`x i osobo opasny`x infekcij // Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. – 2011. – №6. – S. 39-42.

8. Steinman R. M., Nussenzweig M. C. Avoiding horror autotoxicus: the importance of dendritic cells in peripheral T cell tolerance. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99: 351-358; 2002.

9. Kbandig T. M., Bachmann M. F., DiPaolo C. et al. Fibroblasts as efficient antigen-presenting cells in lymphoid organs. Science 268:1343-1347; 1995.

10. Zapadnyuk I. P. Laboratorny`e zhivotny`e. Razvedenie, sodержanie, ispol`zovanie v e`ksperimente / I. P. Zapadnyuk, V. I. Zapadnyuk, E. A. Zaxariya, B.V. Zapadnyuk. – Kiev: Vishha shkola. Golovnoe izd-vo,1983. – 383 s.

11. Rukovodstvo po immunologicheskim i allergologicheskim metodam v gigienicheskix issledovaniyax. Fedoseeva V.N., Poryadin G.V., Koval`chuk L.V., Cheredeev A.N., Kogan V.Yu. M.: Promede`k. – 1993. – 320 s.

12. Totolyan A.A., Frejdlin I.S. Kletki immunoj sistemy`. – SPb.: Nauka, 2000. – 231 s.

13. Yarilina A.A. Rol` molekul adgezii v patogeneze revmatoidnogo artrita// Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. – №.1–2000. – S.61-69.

14. Marelli-Berg F.M., Clement M., Mauro C., Caligiuri G. An immunologist's guide to CD31 function in T-cells. *J. Cell Sci.* 2013, 126, R.2343-2352.
15. Sallusto F., Lenig D., Forster R., Lipp M., Lanzavecchia A. Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions. *Nature* 1999, 401, R.708-712.
16. Sallusto F., Geginat J., Lanzavecchia A. Central memory and effector memory T cell subsets: function, generation, and maintenance. *Ann. Rev. Immunol.* 2004, 22, R.745-763.
17. Kudryavcev I.V. T-kлетki pamyati; osnovny`e populyacii i stadii differencirovki // *Rossijskij immunologicheskij zhurnal.* – 2014. – №.4. – S. 947–964.
18. O'Leary J. G., Goodarzi M., Drayton D. L., von Andrian U. H. T cell- and B cell-independent adaptive immunity mediated by natural killer cells // *Nature Immunol.* – 2006. – Vol. 7. – P. 507-516.
19. Sun J. C., Beilke J. N., Lanier L. L. Adaptive immune features of natural killer cells // *Nature.* – 2009. – Vol. 457, №. 7229. – P. 557-561.
20. Whiteside T. L., Herberman R. B. The role of natural killer cells in human disease // *Clin. Immunol. Immunopathol.* – 1989. – Vol. 53. – P. 1-23.
21. Abakushina E.V., Kuz`mina E.G., Kovalenko E.I. Osnovny`e svojstva i funkcii NK-kletok cheloveka // *Immunologiya.* – 2012. – T. 33. № 4. – S. 220-224.
22. Kashutin S.L., Danilov S.I., Vereshhagina E.N. Uroven` e`kspressii molekul adgezii na nejtrofilax, v zavisimosti ot segmentacii ix yader // *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* – 2013. – №11. – S.45-53.
23. Kashutin S.L., Pusty`nnaya M.V., Gudkov A.B., Danilov S.I., Klyuchareva S.V., Piryatinskaya V.A. Uroven` e`kspressii molekul adgezii na monocitax, v zavisimosti ot morfologicheskoy differencirovki ix yader // *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* – 2014. – T. 59. № 10. – S. 21-22.
24. Dolgushin I. I., Buxarin O. V. Nejtrofily` i gomeostaz. Ekaterinburg, 2001. 278 s.

25. Patrakeeva V. P. Citokinovaya regulyaciya proliferativnoj aktivnosti kletok perifericheskoy krovi // E`kologiya cheloveka. – 2015. – №12. – S. 28–33.
26. Cinkernagel` R. Osnovy` immunologii: Per. s nem. – M.: Mir, 2008. – 135 s.
27. Korotyaev A.I., Babichev S.A. Medicinskaya mikrobiologiya, immunologiya i virusologiya. SPb.: Specz.lit. 2008. – 767 s.
28. Xaitov R.M. Immunologiya: uchebnik / R.M. Xaitov. – 2-e izd., pererab. i dop. – 2013. – 528 s.