

ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НАТУРАЛЬНЫХ КИЛЛЕРОВ ПОСЛЕ ГЕНЕРАЦИИ И АКТИВАЦИИ *IN VITRO*

Абакушина Е.В.¹, Журиков Р.В.¹, Балышева К.Д.¹, Бекетова М.В.¹, Румянцев С.А.²

¹ ООО «Текон Медицинские Приборы», Москва, Россия

² ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Резюме. За счет разработки эффективных методов активации и генерации натуральных киллеров *in vitro* современные способы адаптивной иммунотерапии онкологических больных получили новое развитие. Целью данного исследования явилось изучение экспрессии маркеров активации на натуральных киллерах после генерации и активации *in vitro* с помощью проточной цитометрии. Мононуклеарные клетки выделяли из периферической крови 10 доноров на градиенте плотности и культивировали в среде RPMI-1640 (Sigma-Aldrich, Германия) с добавлением IL-2 и клеток TMDK562-15 в течение 14 дней. Цитофлуориметрический анализ проводили на 0-й, 7-й и 14-й дни культивирования на цитометре Image Stream MkII (Luminex, США). Применяли 10-цветную панель моноклональных меченых антител к CD45, CD3, CD56, CD16 и маркерам активации CD38/HLA-DR/CD25 (BD Biosciences, США). Цитотоксическую активность натуральных киллеров, полученных от доноров, оценивали на 14-й день культивирования в отношении опухолевых мишеней AsPC-1, A-549, MDA-MB-231 и PC-3, при соотношении «эффектор:мишень» 5:1 и 10:1 в течение 12 часов. Статистический анализ осуществляли с помощью MS Excel 2016, TIBCO STATISTICA 11. До начала культивирования доля натуральных киллеров в составе мононуклеарных клеток составляла в среднем 12%, из которых CD38/HLA-DR/CD25 экспрессировали 7,6%, 0,7%, 0%. Длительное культивирование мононуклеарных клеток *in vitro* привело к активации и изменению доли субпопуляций лимфоцитов. Количество натуральных киллеров на 14-й день культивирования увеличилось в 390 раз, и доля натуральных киллеров составила 86,5%. Среди них на 14-й день культивации активационные рецепторы CD38/HLA-DR/CD25 экспрессировали соответственно 34,7%, 36,5%, 5% натуральных киллеров. При изучении цитотоксичности полученных натуральных киллеров по отношению к клеткам различных опухолевых линий через 12 часов после внесения натуральных киллеров наблюдали 100% лизис клеток-мишеней. Жизнеспособность клеток у всех доноров была более 98%, на 7-й день несколько снижалась и в среднем составляла 81%, к окончанию культивирования показатель достигал уровня более 95%. Предложенный способ культивирования мононуклеарных клеток позволяет значительно увеличить пролиферативную активность и экспрессию активационных маркеров натуральных киллеров при сохранении высокой жизнеспособности популяции, полученной в процессе культивирования. Функциональная активность натуральных киллеров подтверждается в цитотоксическом тесте по отношению к клеткам опухолевых линий.

Ключевые слова: адаптивная терапия, натуральные киллеры, маркеры NK-клеток, генерация NK-клеток, фенотип

Адрес для переписки:

Абакушина Елена Вячеславовна
ООО «Текон Медицинские Приборы»
123298, Россия, Москва, ул. 3-я Хорошевская,
16, корп. 2.
Тел.: 8 (495) 730-41-12.
E-mail: abakushina@tecon.ru

Address for correspondence:

Elena V. Abakushina
LLC "Tecon MP"
16, 3rd Khoroshevskaya St, Bldg 2
Moscow
123298 Russian Federation
Phone: +7 (495) 730-41-12.
E-mail: abakushina@tecon.ru

Образец цитирования:

Е.В. Абакушина, Р.В. Журиков, К.Д. Балышева, М.В. Бекетова, С.А. Румянцев «Фенотипические характеристики натуральных киллеров после генерации и активации *in vitro*» // Медицинская иммунология, 2025. Т. 27, № 2. С. 297-302.
doi: 10.15789/1563-0625-PCO-3068

© Абакушина Е.В. и соавт., 2025
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

E.V. Abakushina, R.V. Zhurikov, K.D. Balysheva, M.V. Beketova, S.A. Rumyantsev "Phenotypic characteristics of natural killer cells after their generation and activation *in vitro*", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2025, Vol. 27, no. 2, pp. 297-302.
doi: 10.15789/1563-0625-PCO-3068

© Abakushina E.V. et al., 2025
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-PCO-3068

PHENOTYPIC CHARACTERISTICS OF NATURAL KILLER CELLS AFTER THEIR GENERATION AND ACTIVATION *IN VITRO*

Abakushina E.V.^a, Zhurikov R.V.^a, Balysheva K.D.^a, Beketova M.V.^a, Rumyantsev S.A.^b

^a LLC "Tecon MP", Moscow, Russian Federation

^b National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russian Federation

Abstract. The development of new effective methods for *in vitro* activation and culturing of natural killer (NK) cells led to advances in adoptive cancer immunotherapy. Our aim was to evaluate expression of activation markers on natural killer cells after cultivation and activation *in vitro* using flow cytometry. Peripheral blood mononuclear cells were isolated from heparinized blood of 10 donors in a density gradient and were cultivated in RPMI-1640 medium (Sigma-Aldrich, Germany) supplied with IL-2 and TMDK562-15 feeder cells for 14 days. Phenotyping of the NK cells was carried out using an Image Stream MkII (Luminex) flow cytometer. We used a cytometry panel containing 10 monoclonal antibodies against CD45, CD3, CD56, CD16, and against cell activation markers, i.e., CD38/HLA-DR/CD25 (BD Biosciences). Cytotoxic activity of the donor-derived NK cells was tested towards cancer cell lines AsPC-1, A-549, MDA-MB-231 and PC-3 on 14th day of cultivation. The effector-to-target ratios were 5:1 and 10:1. The target cells were exposed to effector cells for 12 hours. Statistical analysis was performed using MS Excel 2016, TIBCO STATISTICA 13. Prior to cultivation, the percentage of natural killer cells in mononuclear cells was 12%. Of those, activation markers (CD38/HLA-DR/CD25) were expressed, accordingly, on 7.6%, 0.7%, 0% cells. Cultivation of mononuclear cells for 14 days resulted in activation and expansion of distinct lymphocyte subpopulations. NK cell counts increased 390-fold on 14th day of cultivation, with percentage of natural killers reaching 86.5%. On the 14th day of cultivation, expression levels of activation markers (CD38/HLA-DR/CD25) were 34.7%, 36.5%, 5%, accordingly. Studying the cytotoxic activity of NK cells against different cancer cell lines showed that, after 12-h incubation of activated cells with target cells, 100% of cancer cells have been lysed. The donor cells were viable by 98%. After 7 days of cultivation, the cell viability decreased to 81%; at the end of cultures, their viability was 95%. The suggested cultivation technique for mononuclear cells cause an increase of proliferative activity and expression of activation markers of NK cells, thus allowing to maintain high viability of the cell population. High functional activity of cultured NK cells was confirmed in cytotoxicity tests against cancer cells.

Keywords: adoptive therapy, natural killer cells, NK cell markers, NK cell cultivation, phenotype

Введение

Естественные клетки-киллеры (NK) были впервые обнаружены в 1970-х годах и описаны как лимфоциты периферической крови с естественной цитотоксичностью в отношении раковых клеток [6, 11]. Позже были выявлены и другие функции, такие как контроль над вирусными инфекциями или врожденная антибактериальная защита [7, 9]. NK-клетки являются частью врожденной иммунной системы. Они могут распознавать трансформированные клетки, играют роль в противоопухолевом иммунитете, поскольку способны непосредственно лизировать опухолевые клетки, чувствительные к уничтожению NK-клетками и, таким образом, помогают инициировать сопутствующий врожденный и адаптивный иммунный ответ.

В отличие от Т-клеток, NK-клетки не экспрессируют антигенспецифические рецепторы, а экспрессируют различные активирующие и ингибирующие рецепторы, которые распознают, например, индуцированные стрессом лиганды на опухолевых клетках [5]. Фенотипически NK-

клетки идентифицируются по экспрессии поверхностного белка CD56, также известного как молекула адгезии нейронных клеток (NCAM), и отсутствию экспрессии CD3 [2, 4]. У людей подтипы NK-клеток классифицируются на основе поверхностной плотности CD56 (CD56^{dim} или CD56^{bright}), а также наличия или отсутствия CD16 [10]. В то время как клетки CD56^{bright} в первую очередь считаются продуцентами цитокинов, а клетки CD56^{dim} – цитотоксическими, оба подтипа могут выполнять обе функции. Примечательно, что только клетки CD56^{dim} участвуют в антителозависимой клеточной цитотоксичности (ADCC), чему способствует их высокая экспрессия CD16 [12, 13].

У онкологических больных иммунная система часто ослаблена и не в состоянии устранить опухоль. Опухолевые клетки могут развивать механизмы уклонения от иммунной системы в процессе опухолевой прогрессии и предотвращать эффективный иммунный ответ. Иммуноterapia направлена на стимуляцию иммунного ответа для уничтожения опухолевых клеток путем восстановления или усиления иммунной реакции

пациента. Различные подходы иммунотерапии были исследованы и теперь даже являются частью стандартного лечения некоторых типов рака.

Адоптивная клеточная терапия – это альтернативный подход, при котором иммунные клетки генерируются и активируются *ex vivo* перед введением пациенту для создания иммунного ответа против опухолевых клеток. Хотя большинство методов иммунотерапии направлено на инициацию иммунного ответа Т-клеток, появляется все больше доказательств того, что именно NK-клетки необходимы для успешной иммунотерапии. Доказанная роль NK-клеток в иммунном надзоре за опухолями побудила к разработке иммунотерапии, специфически нацеленной на NK-клетки. NK-клеточная инфильтрация внутри опухоли обычно незначительна, поэтому наиболее простым подходом является использование адоптивной терапии NK-клетками. Эффект «трансплантат против рака» (без реакции «трансплантат против хозяина») способствует терапевтическому эффекту трансплантации, что побуждает исследователей к изучению возможности использования NK-клеток в качестве самостоятельной терапии или в качестве компонента комбинированной терапии для усиления противоопухолевого эффекта [3].

Для активации и генерации NK-клеток *ex vivo* в культурах используются некоторые цитокины, такие как интерлейкин-2 (IL-2), IL-12, IL-15, IL-18 и IL-21. Также для экспансии и получения большого количества NK-клеток применяют различные фидерные клетки: мононуклеары периферической крови (МНПК), клеточные линии K562 с генетической модификацией и мембран связанными IL-15, IL-21, 4-1BBL.

Ранние клинические испытания подтвердили, что терапия NK-клетками безопасна и хорошо переносится, что привело к началу как минимум 420 клинических исследований на основе NK-клеток в течение последних лет, включая как гематологические злокачественные новообразования, так и солидные опухоли [8].

Материалы и методы

В исследовании участвовали 10 человек в возрасте от 25 до 50 лет (средний возраст 35 лет). Все доноры были проинформированы о целях исследования. Образцы периферической крови собирали в утренние часы в лаборатории «Инвитро» (Россия) в вакутейнеры с гепарином натрия.

МНПК были выделены из периферической крови здоровых доноров с помощью центрифугирования в градиенте плотности с использованием пробирок Lymphoprep™ (SPL, Корея). МНПК, полученные от доноров, культивировались в среде RPMI-1640 (НПП «ПанЭко», Россия) на протяжении 14-18 дней с добавлением 1% гентамицина (НПП «ПанЭко», Россия) и 5% сыворотки эмбрионов коров (FBS) (Thermo Fisher Scientific

Life Technologies, Дармштадт, Германия). Для стимуляции использовали 250 ЕД/мл IL-2 («Ронколейкин», ООО «НПК «БИОТЕХ», Россия) и антиген-презентирующие клетки TMDK562-15 (Текон МП, Россия) [1]. Для культивирования при 37 °С и 5% CO₂ к 20 × 10⁶ клеткам добавляли 100 мл полной питательной среды (ППС) во флаконы T75. Добавление ППС производили на 0-й, 7-й и 14-й день. Микроскопический анализ использовали для мониторинга плотности и морфологии клеток на всех этапах культивирования. Анализ количества клеток и экспрессии рецепторов на NK-клетках от разных доноров проводился сразу после выделения, а также на 7-й и 14-й день.

Для определения количества клеток использовалась камера Горяева глубиной 0,1 мм («Микмед», АО «ЛОМО», Россия). Перед подсчетом клетки окрашивали раствором трипанового синего (1:2) (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Германия) для селективного окрашивания мертвых клеток. Если концентрация клеток была слишком высокой, их дополнительно разбавляли PBS (НПП «ПанЭко», Россия). Количество NK-клеток определялось как произведение общего количества клеток на долю NK-клеток, определенную с помощью проточной цитометрии.

Индекс пролиферации (ИП) определяли как отношение общего числа клеток на определенный день культивации к количеству клеток до начала культивирования.

Измерения проточной цитометрии проводились с помощью анализатора клеток Amnis ImageStream X Mk II (Luminex, США). Окрашивание проводили при 25 °С в темноте в течение 15 минут. После окрашивания клетки промывали двукратно в 1xPBS. Для стандартизации процессов сбора и анализа данных была подобрана оптимальная концентрация клеток в образце – 500 000. Amnis Image Stream MkII имеет следующую комплектацию лазеров: синий лазер (488 нм), красный лазер (642 нм) и фиолетовый лазер (405 нм). Лазеры были настроены на следующие мощности: 405 нм – 80 мВт, 488 нм – 200 мВт, 642 нм – 120 мВт. Изображения в светлом поле были получены в 1 и 9 каналах с автоматически установленной мощностью. Все изображения фиксировались 2 камерами с объективом 60x. Сбор данных произведен в программном обеспечении INSPIRE200 (Luminex, США). С каждого образца собирали 15 000 событий (изображений). Анализ изображений проводили с помощью программного обеспечения IDEAS v6.3 (Luminex, США). Для изучения изменений в уровнях экспрессии активирующих рецепторов на NK-клетках мы создали панель для проточной цитометрии, включающую такие маркеры, как CD45, CD3, CD56, CD16, HLA-DR, CD38, CD25, 7AAD. Гейтирование было настроено на избирательное содержание событий в стабильном потоке. Ана-

лиз клеточной популяции начинали с выделения изображений клеток в фокусе с использованием функции Gradient RMS с последующим выделением синглетов (Area/Aspect Ratio) по каналам светлого поля и определения количества живых и мертвых клеток по интенсивности окрашивания 7AAD (7-амино-актиномицин D). Полученные данные были проанализированы путем последовательного гейтирования для выявления популяций NK-клеток среди всех CD45⁺ лимфоцитов (CD3⁺CD56⁺CD16⁺), а также маркеров активации для NK-клеток (CD3⁺CD56⁺CD38⁺, CD3⁺CD56⁺HLA-DR⁺, CD3⁺CD56⁺CD25⁺) [2].

Цитотоксическую активность CD3⁺CD56⁺NK-клеток, полученных от доноров, оценивали на 14-й день культивирования в отношении опухолевых мишеней AsPC-1, A-549, MDA-MB-231 и PC-3, при соотношении «эффектор:мишень» 5:1 и 10:1 в течение 12 часов. Опухолевые клетки сажали за 24 часа до добавления NK-клеток в количестве 10000 клеток. Для анализа цитотоксической активности NK-клеток использовали клеточный анализатор xCELLigence RTCA (Real Time Cell Analyzer) (ACEA Biosciences, Китай).

Статистический анализ и обработку данных проводили с помощью MS Excel 2016, TIBCO STATISTICA 13. Данные представлены в виде среднего \pm SD. Для проверки межгрупповых различий использовался парный тест Стьюдента. Различия считались достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

При генерации NK-клеток из МНПК в течение 14 дней в присутствии клеток TMDK562-15

скорость экспансии культуры к 7-му дню увеличилась в 5,5 раза, а NK-клеток в 33,9 раза. К окончанию культивирования увеличилась в среднем в 48 раз, в то время как NK-клетки достигли скорости размножения, превысив 390-кратное увеличение численности популяции (рис. 1).

Было показано, что к окончанию генерации доля NK-клеток составила в среднем 86,5% (от 77% до 94% в зависимости от донора). На 7-й день культивирования доля NK-клеток варьировала от 44% до 88%, что в среднем составило 68%. Исходно наблюдали средний уровень NK-клеток в 12% (рис. 2).

Согласно полученным результатам, оценивали уровни экспрессии рецепторов CD16, HLA-DR, CD-38 на NK-клетках (CD45⁺CD3⁺CD56⁺) в культуре МНПК на 14-й день экспансии NK-клеток в условиях ко-культивирования с фидерными клетками уровень маркеров активации значительно превышал значения исследуемых параметров по сравнению с исходными данными на 0-й день (рис. 3).

Исследовав уровень экспрессии рецептора CD25 в ответ на добавление IL-2 в культуральную среду, было показано, что исходно единичные NK-клетки экспрессируют этот ранний маркер активации. При культивировании на протяжении 7 дней уровень экспрессии увеличивался у всех доноров в пределах от 14,5% до 36,5%, чего не наблюдалось к концу периода инкубации. Экспрессия рецептора снижалась в 5 раз. Уровень экспрессии другого маркера ранней активации CD38 на 14-й день в среднем увеличился в

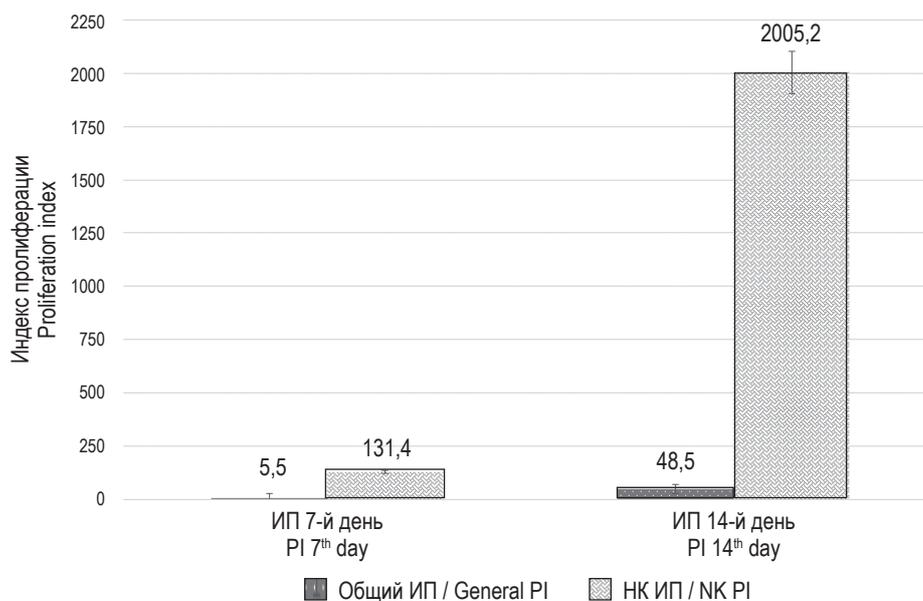


Рисунок 1. Индекс пролиферации натуральных киллеров

Figure 1. Proliferation index of natural killer cells

4,6 раза, а маркера поздней активации HLA-DR на 14-й день – в 51,8 раза.

Начальные пропорции клеток CD16⁺ среди всех доноров варьировались от 6% до 20%. К 7-му дню культивации уровень CD16 составлял от 42% до 65%. К 14-му дню культивации уровень экспрессии CD16 увеличился в 6 раз и составил 73,1% в среднем. Хотя наблюдалась значительная вариабельность доноров в уровнях экспрессии этих активирующих рецепторов, были выявлены последовательные тенденции увеличения экспрессии.

Чтобы определить, обладают ли NK-клетки способностью эффективно лизировать клетки опухоли, был проведен цитотоксический тест с использованием различных клеточных линий AsPC-1, A-549, MDA-MB-231 и PC-3 в качестве клеток-мишеней. Как и ожидалось, наблюдалось эффективное уничтожение со средними значениями удельного лизиса через 6 часов в диапазоне от 24,2% до 45,8% для 1:5 и от 51,1% до 75,2% для соотношения мишень-эффектор 1:10. Через 12 часов NK-клетки в этих соотношениях приводили к 100% лизису клеток-мишеней. Эти данные иллюстрируют, что культивирование NK-клеток в определенных условиях генерирует высокоактивированные NK-клетки, способные эффективно убивать опухолевые клетки различного происхождения.

На протяжении всего периода культивирования оценивали жизнеспособность клеточной популяции с помощью прямого подсчета в камере

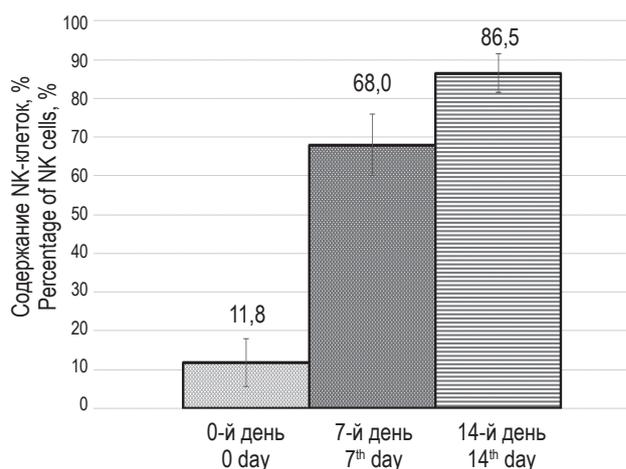


Рисунок 2. Содержание натуральных киллеров в культуре

Figure 2. Percentage of natural killer cells in culture

Горяева с использованием витального красителя. Так, после выделения МНПК жизнеспособность клеток у всех доноров была более 98%, на 7-й день несколько снижалась и в среднем составляла 81%, к окончанию культивирования показатель достигал уровня более 95%. Полученные данные подтверждали цитометрией по включению красителя 7-AAD. Отличий от прямого подсчета получено не было, что говорит в пользу сохранения жизнеспособности генерированных клеток при соответствующих условиях культивирования.

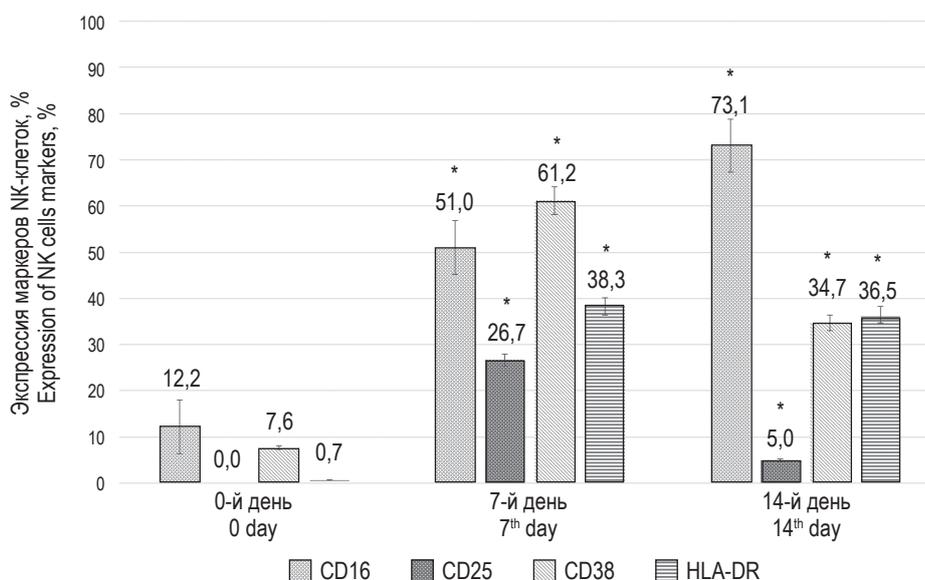


Рисунок 3. Уровень экспрессии маркеров натуральных киллеров

Примечание. * – $p \leq 0,05$ по парному t-тесту Стьюдента.

Figure 3. Expression of natural killer cells markers

Note. *, $p \leq 0.05$ paired Student's t-test.

Заключение

Используя данный метод культивирования МНПК, мы получили обогащенную популяцию НК-клеток с высокой жизнеспособностью и функциональной активностью. В работе оптими-

зировали высокопроизводительный и быстрый фенотипический анализ популяции активированных лимфоцитов, включая НК-клетки, который имеет потенциальное клиническое применение в качестве метода оценки эффективности клеточной терапии на основе НК-клеток.

Список литературы / References

1. Абакушина Е.В. Рекомбинантная клеточная линия TMDK562-15, проявляющая способность к активации и пролиферации ЕК клеток человека. Патент RU 2803178 С1, 07.09.2023. [Abakushina E.V. Recombinant cell line TMDK562-15 capable of activation and proliferation of human NK-cells. Patent RU 2803178 С1, 07.09.2023].
2. Абакушина Е.В. Метод проточной цитометрии для оценки НК-клеток и их активности // Клиническая лабораторная диагностика, 2015. Т. 60, № 11. С. 37-44. [Abakushina E.V. Flow cytometry method for evaluation of NK-cells and their activity. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*, 2015, Vol. 60, no. 11, pp. 37-44. (In Russ.)]
3. Абакушина Е.В., Козлов И.Г. Иммуноterapia с использованием естественных киллеров в лечении онкологических заболеваний // Российский иммунологический журнал, 2016. Т. 10, № 2. С. 131-142. [Abakushina E.V., Kozlov I.G. NK-cells immunotherapy in treatment of oncological diseases. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2016, Vol. 10, no. 2, pp. 131-142. (In Russ.)]
4. Абакушина Е.В., Маризина Ю.В., Каприн А.Д. Морфо-функциональная характеристика лимфоцитов человека после активации *in vitro* // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2016. Т. 161, № 5. С. 678-683. [Abakushina E.V., Marizina U.V., Kaprin A.D. Morphofunctional Characteristics of human lymphocytes after *in vitro*. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2016, Vol. 161, no. 5, pp. 731-735. (In Russ.)]
5. Bald T., Krummel M.F., Smyth M.J., Barry K.C. The NK cell-cancer cycle: advances and new challenges in NK cell-based immunotherapies. *Nat. Immunol.*, 2020, Vol. 21, no. 8, pp. 835-847.
6. Kiessling R., Klein E., Wigzell H. "Natural" killer cells in the mouse. I. Cytotoxic cells with specificity for mouse Moloney leukemia cells. Specificity and distribution according to genotype. *Eur. J. Immunol.*, 1975, vol. 5, no. 2, pp. 112-117.
7. Klimpel G.R., Niesel D.W., Klimpel K.D. Natural cytotoxic effector cell activity against Shigella flexneri-infected HeLa cells. *J. Immunol.*, 1986, Vol. 136, no. 3, pp 1081-1086.
8. Lamers-Kok N., Panella D., Georgoudaki A.M., Liu H., Özkazanc D., Kučerová L., Duru A.D., Spanholtz J., Raimo M. Natural killer cells in clinical development as non-engineered, engineered, and combination therapies. *J. Hematol. Oncol.*, 2022, Vol. 15, no. 1, 164. doi: 10.1186/s13045-022-01382-5.
9. Macfarlan R.I., Burns W.H., White D.O. Two cytotoxic cells in peritoneal cavity of virus-infected mice: antibody-dependent macrophages and nonspecific killer cells. *J. Immunol.*, 1977, Vol. 119, no. 5, pp. 1569-1574.
10. Melaiu O., Lucarini V., Cifaldi L., Fruci D. Influence of the Tumor Microenvironment on NK Cell Function in Solid Tumors. *Front. Immunol.*, 2019, Vol. 10, 3038. doi: 10.3389/fimmu.2019.03038.
11. Ortalo J.R., Oldham R.K., Cannon G.C., Herberman R.B. Specificity of natural cytotoxic reactivity of normal human lymphocytes against a myeloid leukemia cell line. *J. Natl Cancer Inst.*, 1977, Vol. 59, no. 1, pp. 77-82.
12. Shimasaki N., Jain A., Campana D. NK cells for cancer immunotherapy. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2020, Vol. 19, pp. 200-218.
13. Voigt J., Malone D.F.G., Dias J., Leeansyah E., Björkström N.K., Ljunggren H.-G., Gröbe L., Klawonn F., Heyner M., Sandberg J.K. Proteome analysis of human CD56neg NK cells reveals a homogeneous phenotype surprisingly similar to CD56^{dim} NK cells. *Eur. J. Immunol.*, 2018, Vol. 48, pp. 1456-1469.

Авторы:

Абакушина Е.В. — д.м.н., руководитель отдела по разработке и исследованиям в области иммунологии, заместитель генерального директора ООО «Текон Медицинские Приборы», Москва, Россия

Журиков Р.В. — научный сотрудник отдела по разработке и исследованиям в области иммунологии ООО «Текон Медицинские Приборы», Москва, Россия

Бальшева К.Д. — лаборант-исследователь отдела по разработке и исследованиям в области иммунологии ООО «Текон Медицинские Приборы», Москва, Россия

Бекетова М.В. — лаборант-исследователь отдела по разработке и исследованиям в области иммунологии ООО «Текон Медицинские Приборы», Москва, Россия

Румянцев С.А. — д.м.н., профессор, заведующий отделом молекулярной онкологии и иммунологии ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Authors:

Abakushina E.V., PhD, MD (Medicine), Head, Department for Development and Research in the Field of Immunology, Deputy General Director, LLC "Tecon MP", Moscow, Russian Federation

Zhurikov R.V., Research Associate, Department for Development and Research in the Field of Immunology, LLC "Tecon MP", Moscow, Russian Federation

Balysheva K.D., Research Assistant, Department for Development and Research in the Field of Immunology, LLC "Tecon MP", Moscow, Russian Federation

Beketova M.V., Research Assistant, Department for Development and Research in the Field of Immunology, LLC "Tecon MP", Moscow, Russian Federation

Rumyantsev S.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Molecular Oncology and Immunology, LLC "Tecon MP", Moscow, Russian Federation