

ОСНОВНЫЕ ПОВЕРХНОСТНЫЕ МАРКЕРЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ Т-ЛИМФОЦИТОВ

Литвинова Л.С., Гуцол А.А., Сохоневич Н.А.,
Кофанова К.А., Хазиахматова О.Г.,
Шуплецова В.В., Кайгородова Е.В., Гончаров А.Г.

Балтийский федеральный университет имени И. Канта, г. Калининград, Россия

Резюме. В настоящем обзоре предпринята попытка систематизировать существующие представления о наиболее значимых поверхностных антигенах иммунокомпетентных клеток и оценить их роль в процессах клеточного гомеостаза и формировании патологии.

Ключевые слова: Т-лимфоциты, активация, пролиферация, апоптоз

Адрес для переписки:

Литвинова Лариса Сергеевна
д.м.н., профессор, заведующая
лабораторией иммунологии
и клеточных биотехнологий
Инновационного парка, Балтийский
федеральный университет имени
И. Канта
236016, Россия, г. Калининград,
ул. Боткина, 3, каб. 203.
Тел.: 8 (911) 482-04-89.
E-mail: larisalitinova@yandex.ru

Авторы:

Литвинова Л.С. — д.м.н., профессор, заведующая лабораторией
иммунологии и клеточных биотехнологий Инновационного парка
БФУ им. И. Канта, г. Калининград, Россия
Гуцол А.А. — аспирант, младший научный сотрудник
лаборатории иммунологии и клеточных биотехнологий
Инновационного парка БФУ им. И. Канта, г. Калининград,
Россия
Сохоневич Н.А. — аспирант, младший научный сотрудник
лаборатории иммунологии и клеточных биотехнологий
Инновационного парка БФУ им. И. Канта, г. Калининград,
Россия
Кофанова К.А. — аспирант, лаборатория иммунологии
и клеточных биотехнологий Инновационного парка БФУ
им. И. Канта, г. Калининград, Россия
Хазиахматова О.Г. — биолог, аспирант, лаборатория
иммунологии и клеточных биотехнологий Инновационного парка
БФУ им. И. Канта, г. Калининград, Россия
Шуплецова В.В. — научный сотрудник лаборатории иммунологии
и клеточных биотехнологий Инновационного парка БФУ
им. И. Канта, г. Калининград, Россия
Кайгородова Е.В. — старший научный сотрудник лаборатории
иммунологии и клеточных биотехнологий Инновационного парка
БФУ им. И. Канта, г. Калининград, Россия
Гончаров А.Г. — к.м.н., доцент, кафедра молекулярной
физиологии и биофизики химико-биологического института
БФУ им. И. Канта, г. Калининград, Россия

Поступила 21.03.2013

Отправлена на доработку 08.05.2013

Принята к печати 14.05.2013

BASIC SURFACE MARKERS OF FUNCTIONAL ACTIVITY T-LYMPHOCYTES

**Litvinova L.S., Gutsol A.A., Sokhonevich N.A.,
Kofanova K.A., Khaziakhmatova O.G.,
Shupletsova V.V., Kaigorodova E.V., Goncharov A.G.**

Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

Abstract. In present review article, an effort is undertaken to consolidate current opinions on the most significant surface antigens of immunocompetent cells, and to evaluate their relative roles in regulation of cellular homeostasis and development of pathological conditions. (*Med. Immunol.*, 2014, vol. 16, N 1, pp 7-26)

Keywords: T lymphocytes, activation, proliferation, apoptosis

Address for correspondence:

*Litvinova Larisa S.
PhD, MD, Professor, Head of
Laboratory of Immunology and Cell
Biotechnology, Innovative Park,
Immanuel Kant Baltic Federal
University
236016, Russian Federation,
Kaliningrad, Botkin str., 3, room 203.
Phone: 7 (911) 482-04-89.
E-mail: larisalitvinova@yandex.ru*

Authors:

*Litvinova L.S., PhD, MD (Medicine), Professor, Head of Laboratory of Immunology and Cell Biotechnology, Innovative Park, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation
Gutsol A.A., Postgraduate Student, Research Associate of Laboratory of Immunology and Cell Biotechnology, Innovative Park, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation
Sokhonevich N.A., Postgraduate Student, Research Associate of Laboratory of Immunology and Cell Biotechnology, Innovative Park, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation
Kofanova K.A., Postgraduate Student, Laboratory of Immunology and Cell Biotechnology, Innovative Park, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation
Khaziakhmatova O.G., Postgraduate Student, Biologist, Laboratory of Immunology and Cell Biotechnology, Innovative Park, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation
Shupletsova V.V., Research Associate of Laboratory of Immunology and Cell Biotechnology, Innovative Park, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation
Kaigorodova E.V., Senior Research Associate of Laboratory of Immunology and Cell Biotechnology, Innovative Park, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation
Goncharov A.G., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Molecular Physiology and Biophysics, Institute of Chemical Biology, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation*

*Received 21.03.2013
Revision received 08.05.2013
Accepted 14.05.2013*

Введение

Сущность ответной иммунной реакции организма на различные агенты инфекционной и неинфекционной природы определяется процессами пролиферации, программированной гибели и дифференцировки, которым подвергаются основные участники иммунного ответа – лимфоциты. В ходе активационного (дифференцировочного) процесса на поверхности лимфоцитов последовательно экспрессируются молекулы активации (ранней и поздней), пролиферации и апоптоза [130]. Одним из перспективных направлений в современной иммунологии является поиск, оценка и последующее определение роли наиболее значимых поверхностных антигенов, экспрессирующихся на иммунокомпетентных клетках, в реализации нормального иммунного ответа и при патологии.

На сегодняшний день метод проточной цитометрии, широко распространенный как в клинической, так и в экспериментальной иммунологии, позволяет проанализировать процессы клеточной активации иммунокомпетентных клеток на основе идентификации основных «ранних» и «поздних» поверхностных молекул активации, маркеров пролиферативной активности клеток иммунной системы, апоптоза, межклеточной кооперации и др.

Молекулы активации Т-клеток

Молекула стимуляции CD69

CD69 – интегральный трансмембранный гликопротеин II типа, относится к лектинам С-типа. CD69 вовлечен в процессы ранних функциональных преобразований лимфоцитов, моноцитов, натуральных киллеров (НК-клетки), а также активацию нейтрофилов, эозинофилов и тромбоцитов (табл. 1). CD69 формирует димеры на клеточной мембране, которые выступают в качестве трансдуктора сигнала, усиливая клеточную активацию [46, 70, 101]. CD69 действует как молекула стимуляции для Т-клеточной активации и пролиферации, включая механизм увеличения концентрации внутриклеточного Ca^{++} , синтез различных цитокинов и их рецепторов [40, 60] (табл. 1).

CD69 не экспрессируется на покоящихся лимфоцитах периферической крови, но появляется после активации лимфоцитов в течение 1-2 часов после антигенной стимуляции. Экспрессию молекулы CD69 считают основным фенотипическим признаком наиболее ранней (первые часы) стадии активации наивных $CD4^+$ Т-лимфоцитов. Как правило, в крови здоровых лиц обнаруживается не более чем 1-4% $CD4^+CD69^+$ Т-клеток [64]. Индукция CD69 на поверхности недавно активированных лимфоцитов осуществляется через механизм, опосредованный активацией $p21^{ras}$ [45].

Экспрессия CD69 требует синтеза матричной РНК и является очень непостоянной, так как матричная РНК быстро деградирует под действием функционального мотива AU-rich. CD69 имеет прямое отношение к активации генов, ответственных за синтез IL-2. Сигналы, поступающие с CD69, вызывают увеличение как продукции этого цитокина, так и количество рецепторов к нему на иммунокомпетентных клетках (IL-2R α), экспрессию которых принято считать одной из ключевых стадий процесса активации [101]. Показано, что экспрессия CD69 имеет решающее значение для формирования и поддержания специализированных Т-лимфоцитов памяти, эффективно формирующих гуморальный иммунитет поздней фазы иммунного ответа [129]. Кроме того выявлено, что экспрессия CD69 лимитирует дифференцировку Th0-лимфоцитов в провоспалительные хелперные Т-клетки (Th17) (табл. 1). Этот процесс тесно сопряжен с протеиновым Jak3/Stat5 сигнальным путем регуляции [100].

Экспрессия CD69 на НК-клетках в большей степени связана с их цитотоксической функцией, тогда как пролиферативный потенциал этих клеток определяется высокой плотностью мембранных рецепторов к IL-2 (CD25) [40, 63, 121]. Экспрессируясь на мембране моноцитов, CD69 действует как сигнал трансдукции, что приводит к секреции провоспалительных медиаторов и увеличению продукции оксида азота [46, 106, 153].

Особого внимания заслуживает роль CD69 при патологии. Высокая плотность этих молекул регистрируется на Т-клетках, полученных из воспалительных инфильтратов при таких заболеваниях, как ревматоидный артрит, вирусные гепатиты, бронхиальная астма, аутоиммунные заболевания щитовидной железы и др. На сегодняшний день CD69 рассматривается в качестве возможной терапевтической мишени для лечения артрита и астмы у человека [70]. Повышенная экспрессия маркеров ранней активации, в частности CD69, CD25 и HLA-DR, обнаружена на $CD3^+$ Т-лимфоцитах при болезни Кавасаки. Авторами показано, что активация $CD3^+$ Т-клеток на ранних и промежуточных стадиях этого заболевания является одним из основных механизмов, ответственных за формирование сердечно-сосудистой патологии [152]. Выявлено, что Т-клетки с высокой экспрессией молекулы CD69 способствуют опухолевой прогрессии: при контакте с аутологичными $CD69^+$ Т-клетками опухоль-ассоциированные макрофаги приобретают способность продуцировать гораздо большее количество белка с ферментативной активностью, обладающего иммуносупрессивным действием – IDO (indoleamine 2,3

ТАБЛИЦА 1. ОСНОВНЫЕ ПОВЕРХНОСТНЫЕ МАРКЕРЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ Т-ЛИМФОЦИТОВ И ИХ БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Молекула	Альтернативное название	Экспрессия на клетках	Биологическое значение	Патологические состояния, при которых изменяется экспрессия маркеров на клеточной мембране
CD69	Ранний маркер активации	Т- и В-лимфоциты, НК-клетки, нейтрофилы, эозинофилы, эпидермальные клетки, тромбоциты	Молекула костимуляции для активации и пролиферации Т-клеток; регуляция синтеза цитокинов и их рецепторов; лимитирует дифференцировку Th0-лимфоцитов в провоспалительные хелперные Т-клетки (Th17)	Ревматоидный артрит, вирусные гепатиты, бронхиальная астма, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, опухолевый рост, болезнь Кавасаки, различные типы опухолей (рак молочной железы, гепатоцеллюлярная карцинома и др.)
CD25	Рецептор к IL-2, IL-2R, α -цепь	Т- и В-лимфоциты, НКТ-клетки, моноциты, макрофаги	Регуляция пролиферации и дифференцировки; поддержание клонального баланса лимфоцитов; предотвращение избыточной активации иммунного ответа	Воспалительные процессы любой этиологии: инфекционного и неинфекционного генеза, аутоиммунные заболевания и др.
HLA-DR	Молекула гистосовместимости (МНС) II типа	Т- и В-лимфоциты, моноциты, макрофаги, клетки эндотелия, сперматозоиды	Регуляция распознавания своих и чужих клеток, измененных своих клеток; запуск и реализация иммунного ответа, регуляция апоптоза клеток	Медленные вирусные инфекции (ВИЧ), острые респираторные заболевания, некоторых аутоиммунных заболеваний, старение, болезнь Шагаса, сепсис
CD71	Маркер пролиферации, рецептор трансферина	Лимфоциты, клетки плаценты, печени, эритропоэтические клетки, клетки некоторых опухолей	Участвует во внутриклеточном гомеостазе железа, обеспечивая процесс пролиферации	Опухолевые заболевания гематогенного (НХЛ из клеток фолликулярных центров, анапластическая крупноклеточная НХЛ и др.) и негематогенного (клеточные линии эзофагального рака [OE21], опухолевые клетки молочной железы и др.) происхождения
CD127	IL-7R, рецептор к IL-7	Тимоциты, Т- и В-клетки предшественницы, зрелые Т-лимфоциты, моноциты и некоторые другие лимфоидные и миелоидные клетки	Пролиферация и дифференцировка наивных и зрелых Т-клеток	Стойкое снижение антигенспецифических CD8 ⁺ CD127 ⁺ клеток при хронизирующихся вирусных инфекциях (гепатиты В и С, ВИЧ и др.)
CD95	Fas/APO-1, рецептор смерти	Т-лимфоциты, кортикальные тимоциты, фибробласты, кератиноциты, гепатоциты, нейтрофилы, активированные Т-лимфоциты	Регуляция апоптотической гибели клеток	Инфекционные заболевания (вирусные гепатиты, СПИД и др.) и аутоиммунные заболевания (аутоиммунный гепатит, ревматоидный артрит и др.), старение

Таблица 1 (окончание)

Молекула	Альтернативное название	Экспрессия на клетках	Биологическое значение	Патологические состояния, при которых изменяется экспрессия маркеров на клеточной мембране
CD120a	TNFR1, p55, рецептор смерти	Макрофаги, нейтрофилы, фибробласты, NK-, Т-, В-лимфоциты, опухолевые клетки	Регуляция апоптоза и выживания клеток	Инфекционные заболевания, аутоиммунные заболевания, старение
FADD	MORT1, рецептор смерти	Макрофаги, нейтрофилы, фибробласты, NK-, Т-, В-лимфоциты, опухолевые клетки	Регуляция апоптотической гибели клеток	Опухолевые заболевания, аутоиммунные заболевания, РТПХ и др.
CD120b	TNFR2, рецептор смерти	Макрофаги, нейтрофилы, фибробласты, NK-, Т- и В-лимфоциты, опухолевые клетки	Регуляция апоптоза и выживания клеток; формирование естественного защитного механизма против токсических эффектов TNF α	Опухолевые заболевания, аутоиммунные заболевания, РТПХ и др.
bcl-2	Антиапоптотическая молекула	Макрофаги, нейтрофилы, фибробласты, NK-, Т-, В-лимфоциты	Регуляция выживания клеток; в некоторых случаях – гибели клеток	Опухолевые заболевания, хронические воспалительные процессы
CD38	Маркер плазматических клеток	Гемопоэтические клетки, Т-, В-, NK-клетки; клетки центральной нервной системы, поджелудочной железы, кардиомиоциты	Регуляция концентрации цитоплазматического кальция; регуляция функций В-лимфоцитов; адгезия лимфоцитов к эндотелию сосудов	Аутоиммунные заболевания, острые и хронические лейкозы
CD28	Молекула позитивной костимуляции	Т-клетки	Т-клеточная пролиферация; резистентность клеток к апоптозу	Аутоиммунные и инфекционные заболевания
CD152	Молекула негативной костимуляции, CTLA-4	Т-клетки	Прекращение пролиферации антигенспецифического клона; резистентность клеток к апоптозу	Аутоиммунные и инфекционные заболевания
CD54	ICAM-1	Т- и В-лимфоциты, клетки сосудистого эндотелия, моноциты, кератиноциты, некоторые опухолевые клетки	Обеспечивает адгезию, экстравазацию и миграцию нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов; регуляция взаимодействия Т-клеток с АПК	Опухолевые заболевания (меланома), инфекционные заболевания, процессы формирования тромба
CD197	CCR7, СС хемокин типа 7	Т и В-лимфоциты	Активация хоуминга Т- и В-лимфоцитов в первичные, вторичные и третичные лимфоидные органы; ингибитор Т-клеточной пролиферации	Опухолевые заболевания, псориаз, аутоиммунные заболевания

диоксигеназа). Последний избыточно экспрессируется в различных типах опухолей, включая рак молочной железы, гепатоцеллюлярную карциному и др. [134, 153]. В то же время уменьшение содержания неактивированных Т-клеток (CD69⁻) в пуповинной крови, секретирующих гамма-интерферон (IFN γ ⁺/CD69⁻), является сильным и независимым предиктором формирования атопического дерматита у детей младенческого возраста [140]. Интересным является факт, что НК-клетки, полученные от лиц с активной формой СКВ, наряду с низкой цитотоксичностью, обладают уникальными фенотипическими характеристиками, в том числе для них характерна высокая экспрессия молекул CD69 и NKG2A и низкая – рецепторов типа Fc γ IIIa/CD16, CD8 α , а также иммуноглобулин-подобного рецептора клеток-киллеров (KIR) KIR2DL1/KIR2DS1 [74] (табл. 1).

CD25 (α -цепь рецептора IL-2)

Запуск пролиферативного ответа Т-лимфоцитов – многокаскадный процесс, в котором ключевую роль играет экспрессия Т-клеточного ростового фактора интерлейкина-2 (IL-2) и его рецептора (IL-2R) [93]. Этот рецептор несут на своей мембране различные типы клеток периферической крови: CD4⁺, CD8⁺, НК- и CD4⁺НКТ-клетки, В-клетки, моноциты [8] (табл. 1). На покоящихся лимфоцитах крови человека рецептор IL-2 является димером (состоит из субъединиц β [CD122] и γ_c [CD132]) и способен к проведению сигнала, который индуцируется после связывания с лигандом – IL-2. Однако он обладает низким сродством к IL-2 [52, 62, 89, 94]. В процессе активации антигеном в Т-клетках формируется гетеродимерный компонент, в состав которого кроме цепей β и γ_c , входит α -цепь (CD25) [19, 62, 146]. Появление α -цепи в составе рецептора к IL-2 на нормальных лимфоцитах человека приводит к повышению сродства рецептора к IL-2 на несколько порядков. Взаимодействие IL-2 с высокоаффинным рецептором на Т-лимфоцитах является тем ключевым моментом, который обеспечивает запуск сигнальных событий, непосредственно регулирующих вступление покоящихся Т-лимфоцитов в клеточный цикл [19, 28, 53, 89] (табл. 1). Хотя CD25 может кратковременно присутствовать на различных активированных CD4⁺Т-лимфоцитах, интенсивность экспрессии этого маркера на регуляторных клетках (Treg) (CD25^{high}) выше, чем в других субпопуляциях Т-лимфоцитов [23, 79, 124]. Биологическая функция CD4⁺CD25⁺Т-клеток – поддержание клонального баланса среди лимфоидных клеток и предотвращение избыточной активации иммунной системы [17, 67, 81]. Повышение числа CD4⁺CD25⁺Т-клеток может про-

исходить при воспалительных процессах любой этиологии (инфекционного и неинфекционного генеза, аутоиммунных заболеваниях и др.) [7, 38] (табл. 1). Один из механизмов, за счет которого CD4⁺CD25⁺ реализуют свой супрессорный потенциал, связан с действием внутриклеточных перфоринов и гранзимов [68]. Эти медиаторы могут оказывать прямой цитотоксический эффект на эффекторные CD8 и хелперные CD4 Т-лимфоциты [48, 141].

На основании ряда экспериментов сделан вывод, что экспрессия IL-2R α в Т-лимфоцитах человека, запускаемая антигеном через Т-клеточный рецептор, происходит с участием Src-киназ. В то время как IL-2, продуцируемый антиген-активированной клеткой, усиливает и продлевает экспрессию IL-2R α через JAK-зависимый путь внутриклеточной сигнализации [5, 18]. Выше-сказанное позволяет считать молекулу CD25 «ранним» маркером активации лимфоцитов, экспрессия которой отражает их способность к пролиферации и дифференцировке [67].

Особого внимания заслуживает субпопуляция CD8⁺Т-клеток памяти с фенотипическим профилем – CD8⁺CD25⁺. Последние имеют поликлональный репертуар TCR и обладают способностью пролиферировать в ответ на стимуляцию IL-2. Выявлено, что накопление этих клеток происходит в основном в пожилом возрасте и является необходимым условием для развития иммунной реакции при отсутствии наивных Т-клеток [73].

Молекула гистосовместимости HLA-DR

HLA-DR – поверхностный маркер лимфоцитов, принадлежащий к молекулам гистосовместимости МНС II. Его экспрессия характерна для В-лимфоцитов, моноцитов, макрофагов, клеток-предшественниц, а также зрелых активированных Т-лимфоцитов (табл. 1). HLA-DR является маркером не только поздней, но и длительной активации клеток, т.е. HLA-DR-позитивные лимфоциты продолжительно циркулируют в крови, а экспрессия этого маркера наиболее полно отражает активационное состояние клеток [17, 90, 135, 142] (табл. 1).

Согласно современным представлениям, система HLA, обеспечивая регуляцию иммунного ответа, осуществляет такие важнейшие функции, как взаимодействие иммунокомпетентных клеток организма, распознавание своих и чужеродных, в том числе измененных собственных клеток, запуск и реализацию иммунного ответа, обеспечивая выживание человека как вида в условиях экзогенной и эндогенной агрессии [16] (табл. 1).

Повышение экспрессии молекул HLA-DR на клеточных мембранах, по мнению Bertho N.

et al. [29], является одним из механизмов реализации апоптотической гибели клеток, особенно в отношении Т-лимфоцитов, утративших способность к экспрессии Fas-антигена. Кроме того, сигналы, генерируемые с помощью HLA-DR, приводят к гибели зрелых профессиональных антиген-презентирующих клеток (АПК) и активированных В-лимфоцитов (каспаз-независимый механизм), обеспечивая тем самым ограничение иммунного ответа, тогда как моноциты более устойчивы к HLA-DR-опосредованному апоптозу [29].

Показано, что количество HLA-DR⁺Т-клеток, преимущественно CD8⁺, увеличивается при медленных вирусных инфекциях (ВИЧ) и некоторых аутоиммунных заболеваниях, а также при старении [77, 84]. Высокий процент активированных Т-клеток с фенотипом CD4⁺HLA-DR⁺CD38⁺ и CD8⁺HLA-DR⁺CD38⁺Т-клеток (по сравнению со здоровыми донорами) регистрируется при болезни Шагаса, ассоциированной с хронической кардиопатией [66] (табл. 1).

Маркеры пролиферативной активности CD71 (рецептор трансферрина)

Рецептор трансферрина представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 180-190 кДа. Этот антиген присутствует в больших количествах на плазматической мембране эритропоэтических клеток. Кроме того, наличие рецептора показано на поверхности клеток плаценты, печени, лимфоцитах и некоторых опухолевых клеток [27, 99] (табл. 1).

Было клонировано два трансферриновых рецептора – TfR1 и TfR2. Однако именно TfR1 считается основным белком, ответственным за поступление железа в клетку, из-за его высокой аффинности [99]. Установлено, что на внеклеточную часть рецепторов TfR воздействуют внеклеточные протеазы, в результате чего от рецептора отделяется и попадает в кровотоки пептид с молекулярной массой 95 кДа. Пептид получил название растворимый рецептор трансферрина (sTfR) [111]. Отмечается устойчивая корреляция между общим количеством TfR и концентрацией sTfR в плазме или сыворотке [26, 41].

Показано, что на мембранах нормальных покоящихся Т-клеток экспрессия TfR1 очень низкая, однако после 48-60 часов неспецифической стимуляции митогеном ФГА уровень TfR1 значительно увеличивается [91]. Таким образом, было установлено, что этот антиген экспрессируется на лейкоцитах после их активации и является косвенным маркером пролиферации клеток. Рецептор CD71 связывает комплекс железо-трансферрина на клеточной мембране, после чего образовавшийся комплекс поглощается клеткой путем эндоцитоза, и тем самым обеспечивается

вхождение в активированную клетку ионов железа, необходимых для дальнейшего процесса пролиферации. При повышенной потребности в железе количество рецепторов TfR увеличивается на поверхности клетки. Это играет особенно важную роль в активно делящихся клетках, таких как митоген-активированные и аллоантиген-активированные лимфоциты. В свою очередь недостаточность экспрессии CD71 ведет к нарушению пролиферативных процессов [16, 25, 108].

С другой стороны, нарушения, приводящие к усилению экспрессии данного маркера, лежат в основе развития опухолевых заболеваний [10, 14]. Так, экспрессия рецепторов трансферрина (CD71) регистрируется в опухолевых клетках гематогенного (НХЛ из клеток фолликулярных центров, анапластическая крупноклеточная НХЛ и др.) и негематогенного (клеточные линии эзофагиального рака [OE21], опухолевые клетки молочной железы и др.) происхождения [2, 12, 114]. Экспрессия опухолевыми клетками рецептора трансферрина (CD71) предложена в качестве дополнительного критерия, позволяющего оценить прогноз у больных раком молочной железы [2]. В последнее время активно разрабатываются технологии селективного истощения аллореактивных донорских Т-клеток с удалением лимфоцитов, активно экспрессирующих молекулы CD25 и CD71, что на выходе дает пул клеток с выраженными противовирусными свойствами при минимальной способности вызывать РТПХ [21] (табл. 1).

Важно отметить, что CD71, наряду с CD13, CD29, CD44, CD49e, CD54, CD73, CD90, CD105, CD106, CD166 и HLA-AB, является маркером МСК [117].

Ядерный белок Ki-67

Ki-67 – негистонный белок, экспрессирующийся в пролиферирующих клетках и, вероятно, необходимый для их пролиферации. Он представлен двумя различными формами с молекулярной массой 320 и 359 кДа.

Ki-67 является общепризнанным и широко используемым маркером пролиферации. Реакция с моноклональными антителами к Ki-67 позволяет определить количество клеток, подвергшихся делению, поскольку белок экспрессируется только в ядрах пролиферирующих клеток. В процессе митоза белок в основном связан с хромосомами, в интерфазе выявляется преимущественно в ядрышках. Максимальный уровень белка Ki-67 в клетке регистрируется в митозе. В G1-фазе клеточного цикла происходит снижение его уровня, сменяющееся постепенным возрастанием в ходе фазы S и достижением максимума к следующему митозу [33, 118].

Тот факт, что белок Ki-67 присутствует во всех активных фазах клеточного цикла (S, G1, G2),

но отсутствует у покоящихся клеток (G0), делает его значимым маркером для определения доли так называемых растущих клеток в исследуемой популяции, что находит применение для оценки фракции роста в опухолях [1, 127]. Кроме того, Ki-67 может служить молекулой для индикации антиген-индуцированной пролиферации клеток: количество CD4⁺ и CD8⁺T-клеток, активно экспрессирующих этот ядерный белок, возрастает на 4–6 сутки в ответ на введение вакцин [92, 133].

CD127 (IL-7R α)

Важную роль в пролиферации и дифференцировке наивных и зрелых T-клеток играет рецептор IL-7R α (CD127) [151]. Экспрессия IL-7R связана с поддержанием T-клеточного гомеостаза, что определяется взаимодействием сигнальных систем: T-клеточного рецептора (TCR) и IL-7R [36]. CD127 – α -цепь гетеродимерного рецептора IL-7R, который состоит из CD127 и общей γ -цепи, которая представлена и у других цитокиновых рецепторов (IL-2R, IL-4R, IL-9R, IL-15R, и IL-21R). CD127 экспрессируется на тимоцитах, T- и B-клетках предшественницах, зрелых T-лимфоцитах, моноцитах и некоторых других лимфоидных и миелоидных клетках. Установлено, что активация T-клеток приводит к резкому снижению экспрессии CD127 [42, 132] (табл. 1).

Исследования показали низкую экспрессию CD127 на Treg-клетках [95]. При этом инкубация Treg-клеток с IL-7 *in vitro* приводит к повышению экспрессии CD127, что значительно повышает их выживаемость. Высокий уровень экспрессии CD127 выявляется у наивных клеток-предшественниц и у T-лимфоцитов памяти.

Цитотоксические клетки с фенотипом CD8⁺CD127⁺CCR7⁺ появляются при спонтанном клиренсе вирусной инфекции, с восстановлением их функций [30, 144]. В противоположность этому хронизирующиеся вирусные инфекции (гепатиты B и C, ВИЧ и др.) сопровождаются стойким снижением количества антигенспецифических CD8⁺ клеток, экспрессирующих CD127⁺ [97]. В частности, вирусспецифические CD8⁺CD127⁺ (hi) T-клетки сохраняются как долгоживущие клетки памяти только у ВИЧ-инфицированных лиц, получавших антиретровирусную терапию на ранних стадиях развития инфекции [123]. Кроме того, ВИЧ-инфекция сопровождается не только снижением субпопуляций CD4⁺ и CD8⁺ клеток (в том числе и с фенотипом CD127⁺132⁻), но и увеличением пропорции активированных/терминально дифференцированных T-клеток с фенотипом CD127⁺132⁺ Ki-67⁺Vcl-2 (low), содержащих повышенные уровни ВИЧ-ДНК [126] (табл. 1). Показано, что отсутствие таких промоторов апоптоза, как Vim (Vcl-2 interacting mediator of death), способствует пере-

ходу значительного числа CD4⁺ и CD8⁺T-клеток-эффекторов после острого T-клеточного ответа в T-клетки памяти с экспрессией характерного антигена – CD127 [148].

Молекулы апоптоза

Естественным завершением дифференцировочного процесса является активационный апоптоз. Факторы, оказывающие влияние на запуск программированной гибели клетки, весьма многочисленны и разнообразны. Один из возможных путей реализации апоптоза может быть осуществлен в результате влияния экзогенных факторов, действующих через специализированные «рецепторы смерти» Fas, TNFR1, DR-3, DR-4, DR-5, DR-6 и другие [6, 9, 87].

Fas/APO-1 (CD95) способен запускать в клетке апоптоз после взаимодействия с его лигандом (FasL) [3]. Fas конститутивно экспрессируется на кортикальных тимоцитах, фибробластах, кератиноцитах, гепатоцитах и циркулирующих T-лимфоцитах памяти. При активации клеток экспрессия CD95 в наибольшей степени повышается на нейтрофилах, гепатоцитах, CD4⁺ лимфоцитах, что характеризует их высокую чувствительность к FasL-индуцированному апоптозу [116]. FasL экспрессируется клетками передней камеры глаза, клетками Сертоли и, в значительной степени, – активированными T-лимфоцитами [13, 137] (табл. 1). Взаимодействуя с Fas-рецептором в виде мембраноассоциированного или растворимого белка, FasL становится основным индуцирующим фактором апоптотической гибели клеток-мишеней при инфекционных (вирусные гепатиты, СПИД и др.) и аутоиммунных (аутоиммунный гепатит, аутоиммунная гемолитическая анемия, артрит) заболеваниях [4, 11] (табл. 1).

Экспрессия молекулы CD95 слабо выражена на мембранах покоящихся T-клеток, увеличиваясь в 10 раз после активации. При этом FasL экспрессируется только активированными T-лимфоцитами [49, 150] (табл. 1).

Апоптоз, опосредованный рецептором CD95, играет значительную роль в сокращении пула наивных и центральных CD8⁺ и CD4⁺T-клеток при старении организма [69]. Однако T-клетки памяти устойчивы к Fas/FasL апоптозу, что, вероятно, может быть связано с высоким уровнем экспрессии в этих клетках митохондриальных белков Bcl-X (L) и Bcl-2. Показано, что мощным ингибитором Fas/FasL-индуцированного апоптоза эффекторных CD4⁺ и CD8⁺T-клеток памяти является IL-15 [55, 105, 137].

TNF (cachectin) является многофункциональным провоспалительным цитокином, продуцируемым макрофагами, нейтрофилами, фибробластами, кератиноцитами, NK-, T- и B-клетками,

клетками опухолей и др. Впервые его изолировали в лаборатории L.J. Old в 1975 году из сыворотки мышей, зараженных бациллой Calmette-Guerin (BCG). Данный цитокин при введении его мышам с опухолью вызывал массивный геморрагический некроз этих опухолей, за что и получил название «фактор некроза опухоли» («tumor necrosis factor») [37]. В 1984 году ген человеческого TNF α был клонирован, он локализуется на 6 хромосоме (6p21.3) в локусе, кодирующем также молекулы главного комплекса гистосовместимости первого и второго классов [115]. Продукт гена представляет собой белок, состоящий из 157 аминокислот, синтезирующийся первоначально в виде трансмембранной формы про-TNF (247 аминокислот, 26 кДа), от которого в ходе протеолитического расщепления металлопротеиназой TACE (TNF-превращающего фермента) отщепляется внеклеточный домен и тем самым образуется зрелая форма TNF (17 кДа).

Свое биологическое действие TNF α реализует после связывания с одним из своих рецепторов TNFR1 (TNFRSF1A, CD120a, p55/60) или TNFR2 (TNFRSF1B, CD120b, p75/80) [22]. TNFR1 широко распространен и экспрессируется всеми типами клеток организма, в то время как TNFR2 экспрессируется в основном иммунными клетками [20].

TNFR1 (CD120a)

В отсутствие TNF α цитоплазматическая часть TNFR1 связана с SODD (silencer of death domain), который поддерживает его в неактивном состоянии. После связывания TNF α с TNFR1 происходит отщепление SODD, в результате чего TNFR1 взаимодействует с адаптерным белком TRADD (TNF-R1 associated death domain), который содержит собственный DD на С-концевом участке. Связанный TRADD взаимодействует с белками: FADD/MORT1 (Fas-associated death domain protein), TRAF2 (TNF-receptor-associated factor), RIP-1 (receptor interacting proteins) и cIAP1/2 (cytoplasmic inhibitor of apoptosis proteins), ответственными за дальнейшую передачу сигнала. Так, установлено, что образование комплекса TRADD-FADD преимущественно приводит к запуску апоптоза, а комплексы TRADD-TRAF, TRADD-RIP, TRADD-TRAF2-cIAP1/2 в большей степени способствуют выживанию клетки, хотя в некоторых случаях могут также активировать процесс апоптоза [138, 147] (табл. 1).

FADD/MORT1 (Fas-associated death domain protein) представляет собой адаптерный белок, состоящий из 208 аминокислот и имеющий в своем составе DD в С-концевой части и эффекторный домен смерти (DED – death effector domain), находящийся на N-конце [136, 145]. Эффектор-

ный домен FADD может взаимодействовать с неактивными предшественниками каспаз-8 и -10, в результате происходит олигомеризация и аутопротеолиз ферментов с образованием активной формы протеиназы [103]. Каспаза-8 в свою очередь способна вызывать активацию эффекторных каспаз-3 и -7, эндонуклеаз, что приводит к расщеплению клеточных белков, фрагментации ДНК и ведет в конечном счете к гибели клетки путем апоптоза (табл. 1).

TNFR2 (CD120b)

Путь передачи сигнала при связывании TNF α с TNFR2 является менее изученным, чем при взаимодействии данного цитокина с TNFR1. В структуре TNFR2 отсутствуют «смертельные домены», однако TNFR2 также способен связываться с семьей адаптерных белков TRAF. Установлено, что взаимодействие TNFR2 с белками TRAFs аналогично эффектам, характерным для TNFR1 пути и касается активации NF- κ B и JNKs. Для TNFR2 сигнального пути характерно формирование комплексов TRAF2 и TRAF1 с cIAP1/2, что приводит к блокированию апоптоза. С другой стороны, TNFR2 может способствовать запуску запрограммированной клеточной гибели. Так внутриклеточная область TNFR2 в состоянии взаимодействовать с TRAF-2 и в дальнейшем приводит к образованию комплекса FADD-RIP и активации каспаз [98]. Имеются данные, что TNFR2 способен модулировать передачу сигнала через TNFR1 сигнальный путь. При предварительной стимуляции TNFR2 происходит быстрое истощение белков TRAF2 и IAP, которые играют основную роль в активации NF- κ B и синтезе антиапоптотических факторов. Последующее возбуждение TNFR1 сигнального пути в этом случае приводит к появлению активной формы каспазы-8 и запуску апоптоза [59, 131].

Наряду с презентированными на поверхности клетки рецепторами TNF-R1 и TNF-R2, в сыворотке могут циркулировать их растворимые формы (sTNF-R). sTNF-R в основном действуют как ингибиторы TNF α и представляют собой естественный защитный механизм против токсических эффектов TNF α , предотвращая взаимодействие TNF α с мембранно-связанными формами рецепторов [149] (табл. 1).

Таким образом, активация TNF- и Fas-систем имеет исключительно важное значение для клетки как в норме, так и при патологии. С одной стороны, эти две системы участвуют в защите клетки от гибели, в регуляции пролиферации, дифференцировки и развитии воспаления, а с другой – могут приводить к клеточной смерти в результате апоптоза или некроза. Развитие того или иного

процесса определяется множеством факторов и зависит как от состояния самой клетки, так и ее окружения и различных регуляторных молекул.

Антиапоптотическая молекула Bcl-2

Семейство Bcl-2 представляет собой комплекс митохондриальных белков, которые регулируют программированную гибель клеток. Формируя различные гомодимеры и гетеродимеры, они могут либо способствовать, либо препятствовать развитию апоптоза [54].

Известно, что Bcl-2 ингибирует p53-зависимый и независимый апоптоз. При этом Bcl-2 способствует образованию в митохондриях ионных каналов, стабилизируя этим митохондриальную цитохром-оксидазу С, и связывает белки, участвующие в апоптозе. Цитохром-оксидаза С способна инициировать активацию каскада каспаз и, как следствие, деградиацию ДНК и апоптоз [1].

Как показывает ряд исследований, излишняя экспрессия антиапоптотических белков способствует устойчивости некоторых опухолей к апоптотическим стимулам [71]. Аналогичная картина характерна для хронических воспалительных процессов. Так, при ревматоидном артрите иммунное воспаление суставов вызвано тем, что зрелые иммунные Т-лимфоциты в синовиальных полостях своевременно не погибают путем апоптоза, а продолжают продуцировать провоспалительные цитокины (IL-17, IL-21, TNF α и др.). Кроме того, в синовиальных Т-лимфоцитах аномально повышена экспрессия антиапоптотических белков Bcl-2 и Bcl-xL [16] (табл. 1).

Фосфатидилсерин

В клеточных мембранах фосфатидилсерин локализуется только на цитозольной стороне липидного бислоя [44]. Появление фосфатидилсерина на наружной стороне клетки может служить индикатором апоптоза. Асимметричное распределение данного фосфолипида обусловлено действием особой транспортной АТФазы, переносящей фосфатидилсерин из внешнего липидного слоя плазматической мембраны во внутренний. Предполагается существование специального рецептора, распознающего фосфатидилсерин на наружном липидном слое, который, связав фосфатидилсерин, посылает внутрь клетки сигнал апоптоза [122].

Одним из механизмов узнавания макрофагами клеток, подвергшихся апоптозу, является экспрессия фосфатидилсерина в наружном слое плазматической мембраны, который распознается специфическим макрофагальным рецептором [143].

Аннексин V является высокоаффинным фосфатидилсерин-связывающим протеином в присутствии ионов кальция. Он проявляет очень

низкую аффинность к таким фракциям фосфолипидов, как фосфатидилэтанолламин, сфингомиелин и фосфатидилхолин. Такой профиль связывания позволяет использовать аннексин V в качестве высокоспецифичного агента для определения апоптотических клеток.

С помощью Аннексина V, конъюгированного с FITC, можно количественно определить апоптотические клетки методом проточной цитометрии. Окрашивание клеток одновременно FITC-Аннексин V (зеленая флуоресценция) и Propidium Iodide (красная флуоресценция) позволяет определить количество интактных клеток (FITC-PI⁻), клеток в начальной стадии апоптоза (FITC⁺PI⁻) и клеток, находящихся на последних стадиях апоптоза (FITC⁺PI⁺) [80].

Молекулы межклеточной кооперации

Рецептор-фермент CD38

Молекула CD38 – это бифункциональный рецептор-фермент с молекулярной массой 46 кД, участвующий в передаче внутриклеточной сигнальной информации, а также в межклеточной коммуникации клеток различной природы [15, 88]. Основным продуктом каталитической активности CD38 является циклическая АДФ-рибоза, выполняющая функцию мобилизатора кальция из внутриклеточного депо в цитозоль. CD38 экспрессируется на разных клетках, включая клетки крови, центральной нервной системы, поджелудочной железы, кардиомиоциты [56, 57, 110]. CD38-антиген широко представлен на гемопоэтических клетках в период их дифференцировки. Этот мембранный нуклеотид-метаболизирующий фермент служит также активационным поверхностным маркером зрелых клеток, отражающим степень активности клеточного звена иммунитета [78] (табл. 1).

CD38 обеспечивает проводимость сигнала активации в Т-клетки и является регулятором в гуморальном ответе, так как участвует и в В-клеточной активации. Клетки с высоким уровнем экспрессии CD38 проявляют низкую пролиферативную активность, но обладают высоким потенциалом в отношении продукции IL-2 и IFN γ [125]. Кроме того, определена его роль в процессе адгезии лимфоцитов к эндотелию сосудов [96] (табл. 1).

Экспрессия CD38 регистрируется на самых ранних стадиях дифференциации лимфоцитов. На промежуточных этапах созревания клеток экспрессия CD38 прекращается и возобновляется на зрелых лимфоцитах, находящихся на поздних стадиях активации [19]. Недавние эксперименты продемонстрировали, что IL-15 усиливает супрессорную активность CD8 (+) CD38 (high) Т-клеток и контролирует их выживание и экспансию.

Показана способность этих клеток угнетать пролиферацию CD4⁺ эффекторных лимфоцитов. Кроме того, мышинные Т-клетки с фенотипом CD8⁺CD38 (high) являются потенциальными ингибиторами чрезмерной иммунной (в том числе аутоиммунной) реакции [24, 86] (табл. 1).

Молекулы позитивной (CD28, ICOS) и негативной (CD152) костимуляции

CD28 и CD152 (CTLA-4) играют важную и сложную роль в контроле иммунного гомеостаза. Эти молекулы являются первичными ко-рецепторами на Т-клетках, которые опосредуют негативную и позитивную костимуляцию при помощи одних и тех же лигандов на АПК – CD80 и CD86 [32] (табл. 1).

Активация CD28 затрагивает механизмы, опосредующие повышение продукции ИЛ-2 и, как следствие, Т-клеточную пролиферацию. После прохождения нескольких циклов пролиферации на мембране Т-лимфоцита регистрируется экспрессия CTLA-4. CTLA-4 связывает В-7 с существенно большей (примерно в 20 раз) аффинностью, чем молекула CD28. Однако CTLA-4 посылает в клетку негативный сигнал, ингибирует транскрипцию ИЛ-2 и тем самым останавливает пролиферацию антигенспецифического клона [16, 32], даже в предварительно активированных Т-лимфоцитах [39]. Мыши с нокаутом по гену CTLA-4 погибают от лимфопролиферативных процессов [16]. Поверхностная экспрессия CD152 в большинстве случаев индуцируется сигналом с TCR, однако может усиливаться и растворимыми факторами [51, 65]. Экспрессия CD152 становится максимальной через 48-72 часа после стимуляции Т-клеток, что коррелирует со снижением экспрессии V α 1-xL, и в это же время наблюдается максимальный пик функционирования CD152 [109]. Функциональность CD152 напрямую зависит от регуляции ее экспрессии на мембранах клеток, и только ограниченное количество активированных Т-клеток может экспрессировать данный маркер [102, 113].

Однако между CD152 и CD28 возможны синергичные взаимодействия, что, в частности, выражается в резистентности клеток к апоптозу [82, 85, 113] (табл. 1).

Таким образом, по мере развития процессов активации в Т-лимфоцитах в них возрастает и экспрессия собственного ингибирующего фактора. Вероятно, именно экспрессия ингибирующих рецепторов на некоторой части иммунных лимфоцитов превращает их в пул лимфоцитов памяти [16].

Активация уже иммунокомпетентных лимфоцитов не зависит от CD28. Предположительно ко-рецептором активации иммунных Т-лимфоцитов является индуцибельная мембранная молекула –

ICOS (англ. Inducible CO-Stimulator), принадлежащая к семейству иммуноглобулиноподобных костимуляторных поверхностных молекул CD28. ICOS имеет 19% гомологии с молекулой CD28. Возможно, что ICOS работает как при реактивации иммунных лимфоцитов памяти, так и на эффекторном этапе работы иммунного лимфоцита в очаге деструкции поврежденной ткани [16] (табл. 1).

Молекулы клеточной адгезии

ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1, CD54)

ICAM-1 – молекула межклеточной адгезии 1 типа, представляет собой трансмембранный белок с молекулярной массой 165 кДа. Принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов, содержит пять Ig-подобных доменов [112]. Экспрессия этих молекул может быть постоянной или индуцибельной. Для выраженной экспрессии ICAM-1 необходима активация клеток цитокинами – интерлейкином 1 бета (ИЛ-1 β), гамма-интерфероном (IFN γ) или фактором некроза опухоли (TNF α). Максимальная экспрессия в таком случае достигается через 6-12 часов активации клеток и в течение длительного времени сохраняется на высоком уровне (до 48 часов). Экспрессия ICAM-1 широко представлена во многих тканях и суперпродуцируется при воспалительном процессе, позволяя лимфоцитам идентифицировать соответствующие участки поверхности эндотелиальных клеток [50, 120], особенно в ответ на ИЛ-1 или IFN γ [34, 107] (табл. 1). ICAM-1 экспрессируется клетками сосудистого эндотелия, моноцитами, В- и Т-лимфоцитами, кератиноцитами и некоторыми другими типами клеток, в том числе опухолевыми (табл. 1). Лигандом для ICAM-1 являются лейкоцитарные интегрины: LFA-1 и Mac-1 [47, 119].

Основной функцией CD54 является обеспечение адгезии нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов к активированному сосудистому эндотелию с последующей их экстравазацией и миграцией в очаг воспаления. ICAM-1 участвует также в контактных взаимодействиях клеток в иммунных реакциях (регулирует взаимодействие между Т-клетками и АПК): Т-лимфоцитов с моноцитами, цитотоксических Т-лимфоцитов с клетками-мишенями [72, 83, 128] (табл. 1). В последнее время молекулам ICAM-1 отводят значимую роль в развитии инфекционных заболеваний [43, 61]. Получены данные, что эндотелиальный ICAM-1, связываясь с интегрином LFA-1, экспрессированным на поверхности циркулирующих опухолевых клеток, обеспечивает их прочное прикрепление к эндотелиальной выстилке сосуда, что является необходимой предпосылкой для последующей инвазии сосудистой стенки и формирования метастатического опухолевого

очага. Экспрессия ICAM-1 клетками меланомы положительно коррелирует с их метастатической активностью [75, 139] (табл. 1).

СС хемокин типа 7 (CCR7, CD197)

CCR7 является белком, который активизирует хоуминг В- и Т-лимфоцитов в первичные, вторичные и третичные лимфоидные органы [104]. Этот хемокин играет важную роль в активации иммунного ответа, а также может непосредственно ингибировать Т-клеточную пролиферацию (табл. 1). Было показано, что CCR7, экспрессирующийся совместно с L-селектином на центральных клетках памяти, управляет их миграцией во вторичные лимфоидные органы, а также стимулирует созревание дендритных клеток [35, 76]. Для этого рецептора были определены два лиганда: CCL19 / ELC и CCL21. Адекватное функционирование системы рецептора CCR7 и его лигандов позволяет сохранять баланс между иммунным ответом и толерантностью [31, 58, 154].

Заключение

Резюмируя вышесказанное, следует отметить, что активационная модуляция иммунокомпетентных клеток, обусловленная воздействием разных агентов (инфекционной и неинфекци-

онной природы), характеризуется, как правило, изменением репертуара поверхностных молекул, что последовательно отражает проходящие в клетке процессы: активацию, пролиферацию, дифференцировку, апоптоз. Эти изменения в большинстве случаев являются неспецифическими. В связи с этим, оценка уже известных, а также выявление новых поверхностных биомаркеров, принимающих участие в процессах клеточного гомеостаза иммунокомпетентных клеток в норме и при патологии, на наш взгляд, позволит расширить существующие на сегодняшний день представления о функциональной активности иммунокомпетентных клеток в норме и при формировании патологического процесса.

Исследование выполнено в рамках реализации Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 гг. (Соглашения № 14.А18.21.1121, № 14.132.21.1778 и №14.132.21.1341), а также при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – докторов наук № МД-4999.2012 и стипендии Президента Российской Федерации молодым ученым и аспирантам СП-454.2013.4.

Список литературы

1. Антонеева И.И., Петров С.Б. Маркеры апоптоза и пролиферации опухолевых клеток в динамике прогрессирования рака яичника // Онкология. – 2008. – Т. 10, № 2. – С. 234-237.
2. Артамонова Е. В., Тупицин Н. Н., Летагин В. П. Рецептор трансферрина (CD71) на клетках рака молочной железы // Молекулярная медицина. – 2007. – № 1. – С. 16-20.
3. Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В. Иммунологические проблемы апоптоза. – М.: Эдиториа, 2002. – 320 с.
4. Жукова О.Б., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. Апоптоз и вирусная инфекция. – Томск: Изд-во Томского ун-та, 2006. – 142 с.
5. Зенин В.В., Аксенов Н.Д., Митюшова Е.В., Марахова И.И. Поверхностная экспрессия CD25 у лимфоцитов человека на разных стадиях запуска пролиферативного ответа. I. Роль тирозинкиназ семейств JAK и Src по данным ингибиторного анализа // Цитология. – 2011. – Т. 53, № 8. – С. 645-651.
6. Кайгородова Е.В., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. Белки теплового шока и митогенактивированные протеинкиназы JNK, p38: роль в адаптации и дисрегуляции клетки при стресс-индуцированном апоптозе // Молекулярная медицина. – 2012. – № 1. – С. 3-11.
7. Литвинова Л.С., Кириенкова Е.В., Аксенова Н.Н., Затолокин П.А., Газатова Н.Д. Особенности клеточного иммунитета и цитокинового репертуара у пациентов с метаболическим синдромом // Бюллетень СибГМУ. – 2012. – № 3. – С. 53-58.
8. Луговская С.А., Почтарь М.Е., Тупицин Н.Н. Иммунофенотипирование в диагностике гемобластов. – М., Тверь: Триада, 2005. – 166 с.
9. Москалева Е.Ю., Северин С.Е. Возможные механизмы адаптации клетки к повреждениям, индуцирующим запрограммированную гибель. Связь с патологией // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2006. – № 2. – С. 2-14.
10. Олейник Е.К. Олейник В.М., Шибаев М.И. Маркеры активации лимфоцитов крови (CD25, CD71, CD95 и HLA-DR) у онкологических больных // Гематология и трансфузиология. – 2006. – Т. 51, № 1. – С. 18-22.
11. Петухов В.И. Роль Fas-опосредованного апоптоза в реализации противоопухолевого эффекта α -интерферона при хроническом миелолейкозе // Гематология и трансфузиология. – 2000. – Т. 45, № 4. – С. 29-33.

12. Самойлова Р.С., Булычева Т.Н. Иммунофенотипическая диагностика хронических лимфопролиферативных заболеваний: опыт практической работы // Лабораторная диагностика Terra Medica. – 2005. – Т. 8, № 3. – С. 27-31.
13. Степанов Ю.М., Фильченков А.А., Кушлинский Н.Е. Система Fas/Fas-лиганд. – Днепропетровск: ДИА, 2000. – 48 с.
14. Тупицын Н.Н., Лetyагин В.П., Паниченко А.В., Васильев М.Б., Шинкарев С.А., Артамонова Е.В., Огнерубов Н.А., Ермилова В.Д., Рязанцева С.Н. Новые иммунологические маркеры (CD71, LU-BCRU-G7), взаимосвязанные с прогнозом рака молочной железы // Современная онкология. – 2001. – Т. 3, № 4. – С. 161-163.
15. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. – М.: ВНИРО, 1995. – 57 с.
16. Хаитов Р.М. Иммунология: учебник для студентов медицинских вузов. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2009. – 311 с.
17. Чередеев А.Н., Горлина Н.К., Козлов И.Г. CD-маркеры в практике клинико-диагностических лабораторий // Клиническая лабораторная диагностика. – 1999. – № 6. – С. 25-31.
18. Шатрова А.Н., Зенин В.В., Аксенов Н.Д., Митюшова Е.В., Марахова И.И. 2011. Поверхностная экспрессия CD25 у лимфоцитов человека на разных стадиях запуска пролиферативного ответа. II. Действие интерлейкина-2 // Цитология. – 2011. – Т. 53, № 8. – С. 652-658.
19. Ярилин А.А. Основы иммунологии. – М.: Медицина, 1999. – 608 с.

Ссылки 20-154 см. в References (стр. 20-26). See References for numbers 20-154 at pp. 20-26.

References

1. Antoneeva I.I., Petrov S.B. Markery apoptoza i proliferatsii opukholevykh kletok v dinamike progressirovaniya raka yaichnika [Markers of apoptosis and proliferation of tumor cells in the dynamics of ovarian cancer progression]. *Onkologiya – Oncology, 2008, vol. 10, no. 2, pp. 234-237.*
2. Artamonova E.V., Tupitsin N.N., Letyagin V. P. Retseptor transferrina (CD71) na kletkakh raka molochnoy zhelezy [Transferrin Receptor (CD71) on breast cancer cell]. *Molekulyarnaya meditsina – Molecular Medicine, 2007, no. 1, pp. 16-20.*
3. Baryshnikov A.Yu., Shishkin Yu.V. Immunologicheskie problemy apoptoza [Immunological problems apoptosis]. *Moscow, Editoria, 2002. 320 p.*
4. Zhukova O.B., Ryazantseva N.V., Novitskiy V.V. Apoptoz i virusnaya infektsiya [Apoptosis and viral infection]. *Tomsk, Tomsk University Press, 2006. 142 p.*
5. Zenin V.V., Akkenov N.D., Mityushova E.V., Marakhova I.I. Poverkhnostnaya ekspressiya CD25 u limfotsitov cheloveka na raznykh stadiyakh zapuska proliferativnogo otveta. I. Rol' tirozinkinaz semeystv JAK i Src po dannym ingibitornogo analiza [The surface expression of C25 at different stages of proliferative response in human lymphocytes. I. The role of JAK and SRC tyrosine kinases as revealed by inhibitory analysis]. *Tsitologiya – Cytology, 2011, vol. 53, no. 8, pp. 645-651.*
6. Kaygorodova E.V., Ryazantseva N.V., Novitskiy V.V. Belki teplovogo shoka i mitogenaktivirovannyye proteinkinazy JNK, r38: rol' v adaptatsii i dizregulyatsii kletki pri stress-indutsirovannom apoptoze [Heat shock proteins and mitogen-activated protein kinase JNK and P38: the role in adaptation and regulation of molecular mechanisms of stress-induced cell apoptosis]. *Molekulyarnaya meditsina – Molecular Medicine, 2012, no. 1, pp. 3-11.*
7. Litvinova L.S., Kirienkova E.V., Aksenova N.N., Zatulokin P.A., Gazatova N.D. Osobennosti kletochnogo immuniteta i tsitokinovogo repertuara u patsientov s metabolicheskim sindromom [Features of cellular immunity and cytokine repertoire in patients with metabolic syndrome]. *Byulleten' SibGMU – Bulletin of Siberian Medicine, 2012, no. 3, pp. 53-58.*
8. Lugovskaya S.A., Pochtar' M.E., Tupitsin N.N. Immunofenotipirovanie v diagnostike gemoblastozov [Immunophenotyping in the diagnosis of hematological malignancies]. *Moscow, Triada, 2005. 166 p.*
9. Moskaleva E.Yu., Severin S.E. Vozmozhnye mekhanizmy adaptatsii kletki k povrezhdeniyam, indutsiruyushchim programmirovannuyu gibel'. Svyaz' s patologiyey [Potential mechanisms of cellular damage inducing preset cell loss. Association with pathology]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya – Pathological Physiology and Experimental Therapy, 2006, no. 2, pp. 2-14.*
10. Oleynik E. K. Oleynik V. M., Shibaev M. I. Markery aktivatsii limfotsitov krovi (CD25, CD71, CD95 i HLA-DR) u onkologicheskikh bol'nykh [Markers of blood lymphocytes (CD25, CD71, CD95 and HLA-DR) activation in cancer patients]. *Gematologiya i transfuziologiya – Hematology and Transfusiology, 2006, vol. 51, no. 1, pp. 18-22.*
11. Petukhov V.I. Rol' Fas-oposredovannogo apoptoza v realizatsii protivopukholevogo effekta α -interferona pri khronicheskom mieloleukoze [The role of Fas-mediated apoptosis in the antitumor effect of α -interferon in chronic myeloid leukemia]. *Gematologiya i transfuziologiya – Hematology and Transfusiology, 2000, vol. 45, no. 4, pp. 29-33.*

12. Samoylova P.C., Bulycheva T.N. Immunofenotipicheskaya diagnostika khronicheskikh limfoproliferativnykh zabolevaniy: opyt prakticheskoy raboty [Immunophenotyping diagnosis of chronic lymphoproliferative diseases: practical experience]. *Laboratornaya diagnostika Terra Medica – Laboratory Diagnosis Terra Medica*, 2005, vol. 8, no. 3, pp. 27-31.
13. Stepanov Yu.M., Fil'chenkov A.A., Kushlinskiy N.E. Sistema Fas/Fas-ligand [The system of Fas/ Fas-ligand]. *Dnepropetrovsk, DIA*, 2000. 48 p.
14. Tupitsyn N.N., Letyagin V.P., Panichenko A.V., Vasil'ev M.B., Shinkarev S.A., Artamonova E.V., Ognerubov N.A., Ermilova V.D., Ryazantseva S.N. Novye immunologicheskie markery (CD71, LU-BCRU-G7), vzaimosvyazannye s prognozom raka molochnoy zhelezy [New immunologic markers (CD71, LU-BCRU-G7), related to the forecast of breast cancer]. *Sovremennaya onkologiya – Innovative Oncology*, 2001, vol. 3. no. 4, pp. 161-163.
15. Haitov P.M., Pinegin B.V., Istamov H.I. Ekologicheskaya immunologiya [Ecological immunology]. *Moscow, VNIRO*, 1995. 57 p.
16. Haitov R.M. Immunologiya: uchebnik dlya studentov meditsinskikh vuzov [Immunology: a textbook for medical students]. *Moscow, GEOTAR Media*, 2009. 311 p.
17. Cheredeev A.N., Gorlina N.K., Kozlov I.G. CD-markery v praktike kliniko-diagnosticheskikh laboratoriy [CD-markers in the practice of clinical diagnostic laboratories]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika – Clinical Laboratory Diagnostics*, 1999, no. 6, pp. 25-31.
18. Shatrova A.N., Zenin V.V., Aksenov N.D., Mityushova E.V., Marakhova I.I. 2011. Poverkhnostnaya ekspressiya CD25 u limfotsitov cheloveka na raznykh stadiyakh zapuska proliferativnogo otveta. II. Deystvie interleykina-2 [The surface expression of CD25 at different stages of proliferative response in human lymphocytes II. The role of interleukin-2]. *Tsitologiya – Cytology*, 2011, vol. 53, no. 8, pp. 652-658.
19. Yarilin A.A. Osnovy immunologii [Immunology]. *Moscow, Medicine*, 1999. 608 p.
20. Aggarwal B.B. Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword. *Nat. Rev. Immunol.*, 2003, vol. 3, pp. 745-756.
21. Albon S.J., Mancao C., Gilmour K., White G., Ricciardelli I., Brewin J., Lugthart G., Wallace R., Amrolia P.J. Optimization of methodology for production of CD25/CD71 allodepleted donor T cells for clinical use. *Cytherapy*, 2013, vol. 15, no. 1, pp. 109-121.
22. Andera L. Signaling activated by the death receptors of the TNFR family. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.*, 2009, vol. 153, no. 3, pp. 173-180.
23. Baecher-Allan C., Brown J.A., Freeman G.J., Hafler D.A. CD4⁺CD25^{high} regulatory cells in human peripheral blood. *J. Immunol.*, 2001, vol. 167, no. 3, pp. 1245-1253.
24. Bahri R., Bollinger A., Bollinger T., Orinska Z., Bulfone-Paus S. Ectonucleotidase CD38 demarcates regulatory, memory-like CD8⁺ T cells with IFN- γ -mediated suppressor activities. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 9, p. 45234.
25. Baynes R.D., Skikne B.S., Cook J.D. Circulating transferrin receptors and assessment of iron status. *J. Nutr. Biochem.*, 1994, vol. 5, pp. 322-330.
26. Beguin Y., Huebers H.A., Josephson B., Finch C.A. Transferrin receptors in rat plasma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1988, vol. 85, no. 2. 637 p.
27. Beguin Y. The soluble transferring receptor: biological aspects and clinical usefulness as quantitative measure of erythropoiesis. *Hematologica*, 1992, vol. 77, no. 1, pp. 1-10.
28. Benczik M., Gaffen S.L. The interleukin (IL)-2 family cytokines: survival and proliferation signaling pathways in T lymphocytes. *Immunol. Invest.*, 2004, vol. 33, no. 2, pp. 109-142.
29. Bertho N., Drénou B., Laupeze B., Berre C.L., Amiot L., Grosset J.M., Fardel O., Charron D., Mooney N., Fauchet R. HLA-DR-mediated apoptosis susceptibility discriminates differentiation stages of dendritic/monocytic APC. *J. Immunol.*, 2000, vol. 164, no. 5, pp. 2379-2385.
30. Boettler T., Panther E., Bengsch B., Nazarova N., Spangenberg H.C., Blum H.E., Thimme R. Expression of the interleukin-7 receptor alpha chain (CD127) on virus-specific CD8⁺ T cells identifies functionally and phenotypically defined memory T cells during acute resolving hepatitis B virus infection. *J. Virol.*, 2006, vol. 80, no. 7, pp. 3532-3540.
31. Bromley S.K., Thomas S.Y., Luster A.D. Chemokine receptor CCR7 guides T cell exit from peripheral tissues and entry into afferent lymphatics. *Nat. Immunol.*, 2005, vol. 6, no. 9, pp. 895-901.
32. Brunner M.C., Chambers C.A., Chan F.K., Hanke J., Winoto A., Winoto A., Allison J.P. CTLA-4-Mediated inhibition of early events of T cell proliferation. *J. Immunol.*, 1999, vol. 162, pp. 5813-5820.
33. Bui M.H., Visapaa H., Seligson D., Kim H., Han K.R., Huang Y., Horvath S., Stanbridge E.J., Palotie A., Figlin R.A., Belldegrun A.S. Prognostic value of carbonic anhydrase IX and Ki-67 as predictors of survival for renal cell carcinoma. *J. Urol.*, 2004, vol. 171, no. 6, pp. 2461-2466.

34. Burne M.J., Elghandour A., Haq M., Saba S.R., Norman J., Condon T., Bennett F., Rabb H. IL-1 and TNF independent pathways mediate ICAM-1/VCAM-1 up-regulation in ischemia reperfusion injury. *J. Leukoc. Biol.*, 2001, vol. 70, no. 2, pp. 192-198.
35. Campbell J.J., Murphy K.E., Kunkel E.J., Brightling C.E., Soler D., Shen Z., Boisvert J., Greenberg H.B., Vierra M.A., Goodman S.B., Genovese M.C., Wardlaw A.J., Butcher E.C., Wu L. CCR7 expression and memory T cell diversity in humans. *J. Immunol.*, 2001, vol. 166, no. 2, pp. 877-884.
36. Carrette F., Surh C.D. IL-7 signaling and CD127 receptor regulation in the control of T cell homeostasis. *Semin. Immunol.*, 2012, vol. 24, no. 3, pp. 209-217.
37. Carswell E.A., Old L.J., Kassel R.L., Green S., Fiore N., Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1975, vol. 72, no. 9, pp. 3666-3670.
38. Chatila T.A. Role of regulatory T cells in human diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2005, vol. 116, no. 5, pp. 949-959.
39. Chuang E., Fisher T.S., Morgan R.W., Robbins M.D., Duerr J.M., Vander Heiden M.G., Gardner J.P., Hambor J.E., Neveu M.J., Thompson C.B. The CD28 and CTLA-4 receptors associate with the serine/threonine phosphatase PP2A. *Immunity*, 2000, vol. 13, pp. 313-322.
40. Clausen J., Vergeiner B., Enk M., Petzer A.L., Gastl G., Gunsilius E. Functional significance of the activation-associated receptor CD25 and CD69 on human NK-cells and NK-like T-cells. *Immunobiology*, 2003, vol. 207, no. 2, pp. 85-93.
41. Cook J.D., Skikne B.S., Baynes R.D. Serum transferrin receptor. *Annu Rev. Med.*, 1993, vol. 44, 63 p.
42. Crawley A.M., Angel J.B. The influence of HIV on CD127 expression and its potential implications for IL-7 therapy. *Semin. Immunol.*, 2012, vol. 24, no. 3, pp. 231-240.
43. Cserti-Gazdewich C.M., Dzik W.H., Erdman L., Ssewanyana I., Dhabangi A., Musoke C., Kain K.C. Combined measurement of soluble and cellular ICAM-1 among children with Plasmodium falciparum malaria in Uganda. *Malar J.*, 2010, vol. 9, pp. 233-241.
44. Daleke D.L., 2003 Regulation of transbilayer plasma membrane phospholipid asymmetry. *J. Lipid Res.*, 2003, vol. 44, no. 2, pp. 233-242.
45. D'Ambrosio D., Cantrell D.A., Frati L., Santoni A., Testi R. Involvement of p21^{ras} in T cell CD69 expression. *Eur. J. Immunol.*, 1994, vol. 24, p. 616.
46. De Maria R., Cifone M.G., R. Trotta R., Rippo M.R., Festuccia C., Santoni A., Testi R. Triggering of human monocyte activation through CD69, a member of the natural killer cell gene complex family of signal transducing receptors. *Exp. Med.*, 1994, vol. 180, pp. 1999-2004.
47. Diamond M.S., Staunton D.E., de Fougères A.R., Stacker S.A., Garcia-Aguilar J., Hibbs M.L., Springer T.A. ICAM-1 (CD54): a counter-receptor for Mac-1 (CD11b/CD18). *J. Cell Biol.*, 1990, vol. 111, no. 6, pp. 3129-3139.
48. Dieckmann D., Bruett C.H., Ploettner H., Lutz M.B., Schuler G. Human CD4⁽⁺⁾CD25⁽⁺⁾ regulatory, contact-dependent T cells induce interleukin 10-producing, contact-independent type 1-like regulatory T cells. *J. Exp. Med.*, 2002, vol. 196, no. 2, pp. 247-253.
49. Drappa J., Brot N., Elkon K.B. The Fas protein is expressed at high levels on CD41CD81 thymocytes and activated mature lymphocytes in normal mice but not in the lupus-prone strain, MRL lpr/lpr. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1993, vol. 90, no. 21, pp. 10340-10344.
50. Dustin M.L., Rothlein R., Bhan A.K., Dinarello C.A., Springer T.A. Induction by IL-1 and interferon- γ : tissue distribution, biochemistry, and function of a natural adherence molecule (ICAM-1). *J. Immunol.*, 2011, vol. 186, no. 9, pp. 5024-5033.
51. Egen J.G., Allison J.P. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 accumulation in the immunological synapse is regulated by TCR signal strength. *Immunity*, 2002, vol. 16, pp. 23-35.
52. Eicher D.M., Damjanovich S., Waldmann T.A. Oligomerization of IL-2 R α . *Cytokine*, 2002, vol. 17, no. 2, pp. 82-90.
53. Ellery J.M., Nicholls P. J. Possible mechanism for the alpha subunit of the interleukin-2 receptor (CD25) to influence interleukin-2 receptor signal transduction. *Immunol. Cell Biol.*, 2002, vol. 80, no. 4, pp. 351-359.
54. Eskes R., Antonsson B, Osen-Sand A., Montessuit S., Richter C., Sadoul R., Mazzei G., Nichols A., Martinou J.C. Bax-induced cytochrome C release from mitochondria is independent of the permeability transition pore but highly dependent on Mg²⁺ ions. *J. Cell Biol.*, 1998, vol. 143, pp. 217-224.
55. Fas S.C., Baumann S., Krueger A., Frey C.R., Schulze-Bergkamen H., Brenner D., Stumpf C., Kappes K., Krammer P.H. *In vitro* generated human memory-like T cells are CD95 type II cells and resistant towards CD95-mediated apoptosis. *Eur. J. Immunol.*, 2006, vol. 36, no. 11, pp. 2894-2903.
56. Ferrero E. The making of a leukocyte receptor: origin, genes and regulation of human CD38 and related molecules. *Chem. Immunol.*, 2000, vol. 75, pp. 1-19.
57. Flora A., Zocchi E., Guida L., Franco L., Bruzzone S. Autocrine and paracrine calcium signaling by the CD38/NAD⁺/Cyclic ADP-ribose system. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2004, vol. 1028, pp. 176-191.

58. Förster R., Davalos-Misslitz A.C., Rot A. CCR7 and its ligands: balancing immunity and tolerance. *Nat. Rev. Immunol.*, 2008, vol. 8, no. 5, pp. 362-371.
59. Fotin-Mleczek M., Henkler F., Samel D., Reichwein M., Hausser A., Parmryd I., Scheurich P., Schmid J.A., Wajant H. Apoptotic crosstalk of TNF receptors: TNF-R2-induces depletion of TRAF2 and IAP proteins and accelerates TNF-R1-dependent activation of caspase-8. *Journal of Cell Science*, 2002, vol. 115, no. 13, pp. 2757-2770.
60. Freeman B.E., Hammarlund E., Rau H.P., Slifka M.K. Regulation of innate CD8⁺T-cell activation mediated by cytokines. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2012, vol. 109, no. 25, pp. 9971-9976.
61. Fuchs R., Blaas D. Productive entry pathways of human rhinoviruses. *Adv. Virol.*, 2012, vol. 2012, p. 826301.
62. Gaffen S.L. Signaling domains of the interleukin-2 receptor. *Cytokine*, 2001, vol. 14, no. 2, pp. 63-77.
63. Gerosa F., Scardoni M., Tommasi M., Benati C., Snelli L., Gandini G., Libonati M., Tridente G., Carra G. Interferon alpha induces expression of the CD69 activation antigen in human resting NK cells, while interferon gamma and tumor necrosis factor alpha are ineffective. *Int. J. Cancer*, 1991, vol. 48, no. 3, pp. 473-475.
64. Gerosa F., Tommasi M., Scardoni M., Accolla R.S., Pozzan T., Libonati M., Tridente G., Carra G. Structural analysis of the CD69 early activation antigen by two monoclonal antibodies directed to different epitopes. *Mol. Immunol.*, 1991, vol. 28, no. 1-2, pp. 159-168.
65. Gimsa U., Oren A., Pandiyan P., Teichmann D., Bechmann I., Nitsch R., Brunner-Weinzierl M.C. Astrocytes protect the CNS: antigen-specific T helper cell responses are inhibited by astrocyte-induced upregulation of CTLA-4 (CD152). *Journal of Molecular Medicine*, 2004, vol. 82, pp. 364-372.
66. Giraldo N.A., Bolaños N.I., Cuellar A., Roa N., Cucunubá Z., Rosas F., Velasco V., Puerta C.J., González J.M. T Lymphocytes from Chagasic Patients Are Activated but Lack Proliferative Capacity and Down-Regulate CD28 and CD3 ζ . *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 2013, vol. 7, no. 1, p. e2038.
67. Graca L., Cobbold S.P. Identification of regulatory T cells in tolerated allografts. *J. Exp. Med.*, 2002, vol. 195, no. 12, pp. 1641-1646.
68. Grossman W.J., Verbsky J.W., Barchet W., Colonna M., Atkinson J.P., Ley T.J. Human T-regulatory cells can use the perforin pathway to cause autologous target cell death. *Immunity*, 2004, vol. 21, no. 4, pp. 589-601.
69. Gupta S., Gollapudi S. CD95-mediated apoptosis in naive, central and effector memory subsets of CD4⁺ and CD8⁺ T cells in aged humans. *Exp. Gerontol.*, 2008, vol. 43, no. 4, pp. 266-274.
70. Hasegawa A., Nakayama T. Role of CD69 in the pathogenesis of inflammation. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*, 2010, vol. 33, no. 4, pp. 189-195.
71. Hellemans P., van Dam P.A., Weyler J., van Oosterom A.T., Buytaert P., Van Marck E. Prognostic value of bcl-2 expression in invasive breast cancer. *Br. J. Cancer*, 1995, vol. 72, pp. 354-360.
72. Henrich D., Zimmer S., Seebach C., Frank J., Barker J., Marzi I. Trauma-activated polymorphonucleated leukocytes damage endothelial progenitor cells: probable role of CD11b/CD18-CD54 interaction and release of reactive oxygen species. *Shock.*, 2011, vol. 36, no. 3, pp. 216-222.
73. Herndler-Brandstetter D., Schwaiger S., Veel E., Fehrer C., Cioca D.P., Almanzar G., Keller M., Pfister G., Parson W., Würzner R., Schönitzer D., Henson S.M., Aspinall R., Lepperdinger G., Grubeck-Loebenstein B. CD25-expressing CD8⁺ T cells are potent memory cells in old age. *J. Immunol.*, 2005, vol. 175, no. 3, pp. 1566-1574.
74. Hervier B., Beziat V., Haroche J., Mathian A., Lebon P., Ghillani-Dalbin P., Musset L., Debré P., Amoura Z., Vieillard V. Phenotype and function of natural killer cells in systemic lupus erythematosus: excess interferon- γ production in patients with active disease. *Arthritis Rheum.*, 2011, vol. 63, no. 6, pp. 1698-16706.
75. Honn K.V., Tang D.G. Adhesion molecules and tumor cell interaction with endothelium and subendothelial matrix. *Cancer Metastasis Rev.*, 1992, vol. 11, no. 3-4, pp. 353-375.
76. Höpken U.E., Droese J., Li J.P., Joergensen J., Breitfeld D., Zerwes H.G., Lipp M. The chemokine receptor CCR7 controls lymph node-dependent cytotoxic T cell priming in alloimmune responses. *Eur. J. Immunol.*, 2004, vol. 34, no. 2, pp. 461-470.
77. Imamichi H., Lempicki R.A., Adelsberger J.W., Hasley R.B., Rosenberg A., Roby G., Rehm C.A., Nelson A., Krishnan S., Pavlick M., Woods C.J., Baseler M.W., Lane H.C. The CD8⁺ HLA-DR⁺ T cells expanded in HIV-1 infection are qualitatively identical to those from healthy controls. *Eur. J. Immunol.*, 2012, vol. 42, no. 10, pp. 2608-2620.
78. Janeway C.A., Travers P. Immunobiology: The immune system in health and disease. *London: Current Biology Ltd.*, 1994, 1-28 p.
79. Jonuleit H., Schmitt E., Stassen M., Tuettenberg A., Knop J., Enk A.H. Identification and functional characterization of human CD4(+)CD25(+) T cells with regulatory properties isolated from peripheral blood. *J. Exp. Med.*, 2001, vol. 193, no. 11, pp. 1285-1294.
80. Kaigorodova E.V., Ryazantseva N.V., Novitskii V.V., Maroshkina A.N., Belkina M.V. Effects of HSP27 Chaperone on THP-1 Tumor Cell Apoptosis. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2012, vol. 154, pp. 77-79.
81. Karim M., Bushell A.R., Wood K.J. Regulatory T cells in transplantation. *Curr. Opin. Immunol.*, 2002, vol. 14, no. 5, pp. 584-591.

82. Kirchoff S., Muller W.W., Li-Weber M., Krammer P.H. Up-regulation of c-FLIPshort and reduction of activation-induced cell death in CD28-co-stimulated human T cells. *European Journal of Immunology*, 2000, vol. 30, pp. 2765-2774.
83. Kliche S., Worbs T., Wang X., Degen J., Patzak I., Meineke B., Togni M., Moser M., Reinhold A., Kiefer F., Freund C., Förster R., Schraven B. CCR7-mediated LFA-1 functions in T cells are regulated by 2 independent ADAP/SKAP55 modules. *Blood*, 2012, vol. 119, no. 3, pp. 777-785.
84. Kobayashi H., Kumai T., Hayashi S., Matsuda Y., Aoki N., Sato K., Kimura S., Celis E. A naturally processed HLA-DR-bound peptide from the IL-9 receptor alpha of HTLV-1-transformed T cells serves as a T helper epitope. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2012, vol. 61, no. 12, pp. 2215-2225.
85. Kolar P., Knieke K., Hegel J.K., Quandt D., Burmester G.R., Hoff H., Brunner-Weinzierl M.C. CTLA-4 (CD152) controls homeostasis and suppressive capacity of regulatory T cells in mice. *Arthritis Rheum*, 2009, vol. 60, pp. 123-132.
86. Kolber M.A. CD38⁺CD8⁺ T-cells negatively correlate with CD4 central memory cells in virally suppressed HIV-1-infected individuals. *AIDS*, 2008, vol. 22, no. 15, pp. 1937-1941.
87. Krampe B., Al-Rubeai M. Cell death in mammalian cell culture: molecular mechanisms and cell line engineering strategies. *Cytotechnology*, 2010, vol. 62, no. 3, pp. 175-188.
88. Lee H.C. Enzymatic functions and structures of CD38 and homologs. *J. Chem. Immunol.*, 2000, vol. 75, pp. 39-59.
89. Leonard W.J., Lin J. X. Cytokine receptor signaling pathways. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2000, vol. 105, no. 5, pp. 877-888.
90. Levacher M., Tallet S., Dazza M., Dournon E., Rouveix B., Pocidalo J. T activation marker evaluation in ARC patients treated with AZT: Comparison with CD4⁺ lymphocyte count in non-progressors and progressors towards AIDS. *Clin. Exp. Immunol.*, 1990, vol. 81, pp. 177-182.
91. Li L., Fang C.J., Ryan J.C., Niemi E.C., Lebrón J.A., Björkman P.J., Arase H., Torti F.M., Torti S.V., Nakamura M.C., Seaman W.E. Binding and uptake of H-ferritin are mediated by human transferrin receptor-1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010, vol. 107, no. 8, pp. 3505-3510.
92. Li X., Miao H., Henn A., Topham D.J., Wu H., Zand M.S., Mosmann T.R. Ki-67 expression reveals strong, transient influenza specific CD4 T cell responses after adult vaccination. *Vaccine*, 2012, vol. 30, no. 31, pp. 4581-4584.
93. Lin J., Weiss A. T cell receptor signaling. *J. Cell Sci.*, 2001, vol. 114, no. 2, pp. 243-244.
94. Lindenmann M.J., Benczik M., Gaffen S.L. Anti-apoptotic signaling by the interleukin-2 receptor reveals a function for cytoplasmic tyrosine residues within the common γ (gc) receptor subunit. *J. Biol. Chem.*, 2003, vol. 278, no. 12, pp. 10239-10249.
95. Liu W., Putnam A.L., Xu-Yu Z., Szot G.L., Lee M.R., Zhu S., Gottlieb P.A., Kapranov P., Gingeras T.R., Fazekas de St. Groth B., Clayberger C., Soper D.M., Ziegler S.F., Bluestone J.A. CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4⁺ T reg cells. *J. Exp. Med.*, 2006, vol. 203, no. 7, pp. 1701-1711.
96. Lund F.E., Cockayne D.A., Randall T.D., Solvason N., Schuber F., Howard M.C. CD38: a new paradigm in lymphocyte activation and signal transduction. *Immunol. Rev.*, 1998, no. 161, pp. 79-93.
97. Lv G., Ying L., Ma W.J., Jin X., Zheng L., Li L., Yang Y. Dynamic analysis of CD127 expression on memory CD8 T cells from patients with chronic hepatitis B during telbivudine treatment. *Virology*, 2010, vol. 7, no. 207, pp. doi: 10.1186/1743-422X-7-207.
98. MacEwan D.J. TNF ligands and receptors – a matter of life and death. *Br. J. Pharmacol.*, 2002, vol. 135, no. 4, pp. 855-875.
99. Marsee D.K., Pinkus G.S., Yu H. CD71 (transferrin receptor): an effective marker for erythroid precursors in bone marrow biopsy specimens. *Am. J. Clin. Pathol.*, 2010, vol. 134, no. 3, pp. 429-435.
100. Martín P., Gómez M., Lamana A., Cruz-Adalia A., Ramírez-Huesca M., Ursa M.A., Yáñez-Mo M., Sánchez-Madrid F. CD69 association with Jak3/Stat5 proteins regulates Th17 cell differentiation. *Mol. Cell. Biol.*, 2010, vol. 30, no. 20, pp. 4877-4889.
101. Marzio R., Mauël J., Betz-Corradin S. CD69 and regulation of the immune function. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.*, 1999, vol. 21, no. 3, pp. 565-582.
102. Maszyzna F., Hoff H., Kunkel D., Radbruch A., Brunner-Weinzierl M.C. Diversity of clonal T cell proliferation is mediated by differential expression of CD152 (CTLA-4) on the cell surface of activated individual T lymphocytes. *J. Immunol.*, 2003, vol. 171, pp. 3459-3466.
103. Micheau O., Tschopp J. Induction of TNF receptor I-mediated apoptosis via two sequential signaling complexes. *Cell*, 2003, no. 114, pp. 181-190.
104. Moschovakis G.L., Förster R. Multifaceted activities of CCR7 regulate T-cell homeostasis in health and disease. *Eur. J. Immunol.*, 2012, vol. 42, no. 8, pp. 1949-1955.

105. Mueller Y.M., Makar V., Bojczuk P.M., Witek J., Katsikis P.D. IL-15 enhances the function and inhibits CD95/Fas-induced apoptosis of human CD4⁺ and CD8⁺ effector-memory T cells. *Int. Immunol.*, 2003, vol. 15, no. 1, pp. 49-58.
106. Munsaka S.M., Agsalda M., Troelstrup D., Hu N., Yu Q., Shiramizu B. Characteristics of Activated Monocyte Phenotype Support R5-Tropic Human Immunodeficiency Virus. *Immunol. Immunogenet. Insights*, 2009, vol. 1, pp. 15-20.
107. Myers C.L., Wertheimer S.J., Schembri-King J., Parks T., Wallace R.W. Induction of ICAM-1 by TNF-alpha, IL-1 beta, and LPS in human endothelial cells after downregulation of PKC. *Am. J. Physiol.*, 1992, vol. 263, no. 4, pp. 767-772.
108. Newman R., Schneider C., Sutherland R., Vodinelich L., Greaves M. The transferrin receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1983, vol. 80, no. 3, pp. 835-839.
109. Noel P.J., Boise L.H., Thompson C.B. Regulation of T cell activation by CD28 and CTLA4. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1996, vol. 406, pp. 209-217.
110. Okamoto H., Takasawa S. Recent advances in the okamoto model: the CD38-cyclic ADP-ribose signal system and the regenerating gene protein (reg)-reg receptor system in beta-cells. *Diabetes*, 2002, vol. 51, pp. 462-473.
111. Olivares M., Walter T., Cook J.D., Hertrampf E., Pizarro F. Usefulness of serum transferrin receptor and serum ferritin in diagnosis of iron deficiency in infancy. *Am. J. of Clin. Nutr.*, 2000, vol. 72, no. 5, pp. 1191-1195.
112. Owens R.M., Gu X., Shin M., Springer T.A., Jin M.M. Engineering of single Ig superfamily domain of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) for native fold and function. *J. Biol. Chem.*, 2010, vol. 285, no. 21, pp. 15906-15915.
113. Pandiyan P., Gartner D., Soezeri O., Radbruch A., Schulze-Osthoff K., Brunner-Weinzierl M.C. CD152 (CTLA-4) determines the unequal resistance of Th1 and Th2 cells against activation-induced cell death by a mechanism requiring PI3 kinase function. *J. Exp. Med.*, 2004, vol. 199, pp. 831-842.
114. Paszko E., Vaz G.M., Ehrhardt C., Senge M.O. Transferrin conjugation does not increase the efficiency of liposomal Foscan during *in vitro* photodynamic therapy of oesophageal cancer. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2013, vol. 48, no. 1-2, pp. 202-210.
115. Pennica D., Nedwin G.E., Hayflick J.S., Seeburg P.H., Derynck R., Palladino M.A., Kohr W.J., Aggarwal B.B., Goeddel D.V. Human tumour necrosis factor: precursor structure, expression and homology to lymphotoxin. *Nature*, 1984, vol. 312, pp. 724-729.
116. Peter M.E., Krammer P.H. The CD95 (APO-1/Fas) DISC and beyond. *Cell Death Differ.*, 2003, vol. 10, pp. 26-35.
117. Ranera B., Lyahyai J., Romero A., Vázquez F.J., Remacha A.R., Bernal M.L., Zaragoza P., Rodellar C., Martín-Burriel I. Immunophenotype and gene expression profiles of cell surface markers of mesenchymal stem cells derived from equine bone marrow and adipose tissue. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2011, vol. 144, no. 1-2, pp. 147-54.
118. Rioux-Leclercq N., Turlin B., Bansard J., Patard J., Manunta A., Moulinoux J.P., Guill F., Ramée M.P., Lobel B. Value of immunohistochemical Ki-67 and p53 determinations as predictive factors of outcome in renal cell carcinoma. *Urology*, 2000, vol. 55, pp. 501-505.
119. Roebuck K.A., Finnegan A. Regulation of intercellular adhesion molecule-1 (CD54) gene expression. *J. Leukoc. Biol.*, 1999, vol. 66, no. 6, pp. 876-888.
120. Rothlein R., Czajkowski M., Kishimoto T.K. Intercellular adhesion molecule-1 in the inflammatory response. *Chem. Immunol.*, 1991, no. 50, pp. 135-142.
121. Roussev R.G., Dons'koi B.V., Stamatkin C., Ramu S., Chernyshov V.P., Coulam C.B., Barnea E.R. Preimplantation factor inhibits circulating natural killer cell cytotoxicity and reduces CD69 expression: implications for recurrent pregnancy loss therapy. *Reprod. Biomed. Online*, 2013, vol. 26, no. 1, pp. 79-87.
122. Ryazantseva N.V., Novitskii V.V., Chasovskikh N.Yu., Kaigorodova E.V., Starikova E.G., Starikov Yu.V., Radzivil T.T., Krat I.V. Redox-dependent signal system in regulation of apoptosis under oxidative stress. *Cell and Tissue Biology*, 2009, vol. 3, no. 4, pp. 311-316.
123. Sabbaj S., Heath S.L., Bansal A., Vohra S., Kilby J.M., Zajac A.J., Goepfert P.A. Functionally competent antigen-specific CD127(hi) memory CD8⁺ T cells are preserved only in HIV-infected individuals receiving early treatment. *J. Infect. Dis.*, 2007, vol. 195, no. 1, pp. 108-117.
124. Sanchez J., Casano J., Alvarez M.A., Roman-Gomez J., Martin C., Martinez F., Gomez P., Serrano J., Herrera C., Torres A. Kinetic of regulatory CD25^{high} and activated CD134⁺ (OX40) T lymphocytes during acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Br. J. Haematol.*, 2004, vol. 126, no. 5, pp. 697-703.
125. Sandoval-Montes C., Santos-Argumedo L. CD38 is expressed selectively during the activation of a subset of mature T-cells with reduced proliferation but improved potential to produce cytokines. *Leukocyte Biology*, 2005, vol. 77, pp. 513-521.

126. Sasson S.C., Zaunders J.J., Seddiki N., Bailey M., McBride K., Koelsch K.K., Merlin K.M., Smith D.E., Cooper D.A., Kelleher A.D. Progressive activation of CD127⁺132⁻ recent thymic emigrants into terminally differentiated CD127-132⁺ T-cells in HIV-1 infection. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 2, pp. e31148.
127. Scholzen T., Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J. Cell. Physiol.*, 2000, vol. 182, no. 3, pp. 311-322.
128. Sheikh N.A., Jones L.A. CD54 is a surrogate marker of antigen presenting cell activation. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2008, vol. 57, no. 9, pp. 1381-1390.
129. Shinoda K., Tokoyoda K., Hanazawa A., Hayashizaki K., Zehentmeier S., Hosokawa H., Iwamura C., Koseki H., Tumes D.J., Radbruch A., Nakayama T. Type II membrane protein CD69 regulates the formation of resting T-helper memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2012, vol. 109, no. 19, pp. 7409-7414.
130. Shipkova M., Wieland E. Surface markers of lymphocyte activation and markers of cell proliferation. *Clin. Chim. Acta.*, 2012, vol. 413, no. 17-18, pp. 1338-1349.
131. Shu H.B., Takeuchi M., Goeddel D.V. The tumor necrosis factor receptor 2 signal transducers TRAF2 and c-IAP1 are components of the tumor necrosis factor receptor 1 signaling complex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996, vol. 93, no. 24, pp. 13973-13978.
132. Simonetta F., Chiali A., Cordier C., Urrutia A., Girault I., Bloquet S., Tanchot C., Bourgeois C. Increased CD127 expression on activated FOXP3⁺CD4⁺ regulatory T cells. *Eur. J. Immunol.*, 2010, vol. 40, no. 9, pp. 2528-2538.
133. Soares A., Govender L., Hughes J., Mavakla W., de Kock M., Barnard C., Pienaar B., Janse van Rensburg E., Jacobs G., Khomba G., Stone L., Abel B., Scriba T.J., Hanekom W.A. Novel application of Ki67 to quantify antigen-specific *in vitro* lymphoproliferation. *J. Immunol. Methods*, 2010, vol. 362, no. 1-2, pp. 43-50.
134. Soliman H., Rawal B., Fulp J., Lee J.H., Lopez A., Bui M.M., Khalil F., Antonia S., Yfantis H.G., Lee D.H., Dorsey T.H., Ambs S. Analysis of indoleamine 2-3 dioxygenase (IDO1) expression in breast cancer tissue by immunohistochemistry. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2013, vol. 62, no. 5, pp. 829-837.
135. Stites D., Casavant C., McHugh T., Moss A.R., Beal S.L., Ziegler J.L., Saunders A.M., Warner N.L. Flow cytometric analysis of lymphocyte phenotypes in AIDS using monoclonal antibodies and simultaneous dual immunofluorescence. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1986, vol. 38, pp. 161-177.
136. Strasser A., Newton K. FADD/MORT1, a signal transducer that can promote cell death or cell growth. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 1999, no. 31, pp. 533-537.
137. Strasser A., Jost P.J., Nagata S. The many roles of FAS receptor signaling in the immune system. *Immunity*, 2009, vol. 30, no. 2, pp. 180-192.
138. Takada H., Chen N.J., Mirtsos C., Suzuki S., Suzuki N., Wakeham A., Mak T.W., Yeh W.C. Role of SODD in regulation of tumor necrosis factor responses. *Mol. Cell. Biol.*, 2003, vol. 23, pp. 4026-4033.
139. Tang D.G., Honn K.V. Adhesion molecules and tumor metastasis: an update. *Invasion Metastasis*, 1994-1995, vol. 14, no. 1-6, pp. 109-122.
140. Tereshchenko S., Babushkin V.A., Ol'khovskii I.A., Novitskii I.A., Isakov I.V., Shakina N.A. The phenotype IFN γ ⁺cd69⁻ of T-lymphocytes of umbilical blood associated with epidemiologically verified risk factors of atopy formation. *Klin. Lab. Diagn.*, 2012, vol. 6, pp. 50-52.
141. Thompson C.B., Allison J.P. The emerging role of CTLA-4 as an immune attenuator. *Immunity*, 1997, vol. 7, no. 4, pp. 445-450.
142. Tomkinson B.E., Wagner D.K., Nelson D.L., Sullivan J.L. Activated lymphocytes during acute Epstein-Barr virus infection. *J. Immunol.*, 1987, vol. 139, pp. 3802-3807.
143. Uehara T., Miyawaki T., Ohta K., Tamaru Y., Yokoi T., Nakamura S., Taniguchi N. Apoptotic cell death of primed CD45RO⁺ T lymphocytes in Epstein-Barr virus-induced infectious mononucleosis. *Blood*, 1992, vol. 80, no. 2, pp. 452-458.
144. Urbani S., Amadei B., Fisticaro P., Tola D., Orlandini A., Sacchelli L., Mori C., Missale G., Ferrari C. Outcome of acute hepatitis C is related to virus-specific CD4 function and maturation of antiviral memory CD8 responses. *Hepatology*, 2006, vol. 44, no. 1, pp. 126-139.
145. Wajant H. Death receptors. *Essays Biochem.*, 2003, no. 39, pp. 53-71.
146. Waldmann T. A. The interleukin-2 receptor. *J. Biol. Chem.*, 1994, vol. 266, no. 5, pp. 2681-2684.
147. Wang L., Du F., Wang X. TNF- α Induces Two Distinct Caspase-8 Activation Pathways Cell, 2008, vol. 133, no. 4, pp. 693-703.
148. Wojciechowski S., Jordan M.B., Zhu Y., White J., Zajac A.J., Hildeman D.A. Bim mediates apoptosis of CD127(lo) effector T cells and limits T cell memory. *Eur. J. Immunol.*, 2006, vol. 36, no. 7, pp. 1694-1706.
149. Wong M., Ziring D., Korin Y., Desai S., Kim S., Lin J., Gjertson D., Braun J., Reed E., Singh R.R. TNF α blockade in human diseases: Mechanisms and future directions. *Clin. Immunol.*, 2008, vol. 126, no. 2, pp. 121-136.
150. Yoshino T., Kondo E., Cao L., Takahashi K., Hayashi K., Nomura S., Akagi T. Inverse expression of bcl-2 protein and Fas antigen in lymphoblasts in peripheral lymph nodes and activated peripheral blood T and B lymphocytes. *Blood*, 1994, vol. 83, no. 7, pp. 1856-1861.

151. Zaunders J.J., Dyer W.B., Munier M.L., Ip S., Liu J., Amyes E., Rawlinson W., De Rose R., Kent S.J., Sullivan J.S., Cooper D.A., Kelleher A.D. CD127⁺CCR5⁺CD38⁺CD4⁺ Th1 effector cells are an early component of the primary immune response to vaccinia virus and precede development of interleukin-2⁺ memory CD4⁺ T cells. *J. Virol.*, 2006, vol. 80, no. 20, pp. 10151-10161.

152. Zhang Y.Y., Huang X.M., Kang M.L., Gong F.Q., Qian B.Q. Changes in CD69, CD25 and HLA-DR expressions in peripheral blood T cells in Kawasaki disease]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.*, 2006, vol. 44, no. 5, pp. 329-332.

153. Zhao Q., Kuang D.M., Wu Y., Xiao X., Li X.F., Li T.J., Zheng L. Activated CD69⁺ T cells foster immune privilege by regulating IDO expression in tumor-associated macrophages. *J. Immunol.*, 2012, vol. 188, no. 3, pp. 1117-11124.

154. Ziegler E., Oberbarnscheidt M., Bulfone-Paus S., Förster R., Kunzendorf U., Krautwald S. CCR7 signaling inhibits T cell proliferation. *J. Immunol.*, 2007, vol. 179, no. 10, pp. 6485-6493.