

DOI: 10.12731/2658-6649-2021-13-4-209-223

УДК 612.017:613.166.9:612.084

ВЛИЯНИЕ НЕКРОЗА И АПОПТОЗА ЛИМФОЦИТОВ НА ВЫРАЖЕННОСТЬ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ

О.А. Ставинская, Л.К. Добродеева, В.П. Патракеева

Процессы апоптоза и некроза являются механизмами программируемой гибели клеток, отличающиеся друг от друга механизмами их реализации. Данные процессы в пределах физиологической нормы представляют интерес в оценке их влияния на активность иммунных реакций.

Цель. *Выявить характер взаимосвязи уровня некроза и апоптоза лимфоцитов периферической крови и выраженности реакций иммунной системы у практически здоровых людей.*

Материалы и методы. *Проведено обследование 77 человек. Клинический анализ периферической крови проведён на гематологическом анализаторе Sysmex XS-500i (Япония). Изучение содержания апоптотических и некротических клеток выполнено на проточном цитометре Epics XL (Beckman Coulter, США). ИФА в сыворотке крови определено содержание цитокинов, иммуноглобулинов (Bender MedSystems, Австрия) и серотонина (DRG, Германия). Результаты исследования обработаны с использованием пакета прикладных программ Statistica 6 (StatSoft, США).*

Результаты. *Установлено, что повышенный уровень некротизированных лимфоцитов сочетается с увеличением числа апоптотических лимфоцитов, Т-хелперов, лимфоцитов CD95+, IgA, IgE, IgG на фоне сокращения уровня клеток с рецепторами к белкам главного комплекса гистосовместимости класса II и к Fc-фрагменту IgE, провоспалительных цитокинов (IFN- γ , IL-6) и серотонина. Некротическая гибель не ассоциирована с клеточным цитолизом по содержанию цитотоксических Т-лимфоцитов и натуральных киллеров, но обратно взаимосвязана с реакцией фагоцитоза нейтрофилов.*

Заключение. *Таким образом, некротическая гибель лимфоцитов в пределах физиологических границ в отличие от апоптоза повышает активность иммунных реакций. Некрозу и апоптозу подвергаются преимущественно зрелые В-клетки с рецепторами к IgE и белкам главного комплекса гистосовместимости класса II.*

Ключевые слова: *некроз лимфоцитов; апоптоз; фенотипы; цитокины; иммуноглобулины; серотонин; активность иммунных реакций*

Для цитирования. Ставинская О.А., Добродеева Л.К., Патракеева В.П. Влияние некроза и апоптоза лимфоцитов на выраженность иммунных реакций // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2021. Т. 13, № 4. С. 209-223. DOI: 10.12731/2658-6649-2021-13-4-209-223

COMPARISON OF EXPRESSION OF IMMUNE RESPONSES DEPENDING ON LEVEL OF PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTE NECROSIS AND APOPTOSIS IN HUMANS

O.A. Stavinskaya, L.K. Dobrodeeva, V.P. Patrakeeva

The processes of apoptosis and necrosis are the mechanisms of programmed cell death, differing from each other in the mechanisms of their implementation. The implementation of these processes within the physiological norm is of interest in assessing their influence on the activity of immune responses.

Purpose. *To identify the nature of the relationship between the level of lymphocyte necrosis of peripheral blood and the expression of immune system reactions in practically healthy people.*

Materials and methods. *The study examined 77 people. Leukograms were carried out using a XS-1000i hematology analyzer Sysmex XS-500i (Japan). Determination of cell death was carried out by flow cytometry Epics XL (Beckman Coulter, USA). Determination of cytokines, immunoglobulins (Bender MedSystems, Austria) and serotonin (DRG, Germany). The results of the study were processed using the Statistica 6 application package (StatSoft, USA).*

Results. *It is established that the increased level the necrosis of lymphocytes is combined with increase in number the apoptosis of lymphocytes, T-helpers, lymphocytes of CD95, IgA, IgE, IgG against the background of reduction of the level CD23, HLADR, cytokines (IFN- γ , IL-6) and serotonin. Necrotic death is not associated with cellular cytolysis of cytotoxic T lymphocytes and natural killer content, but is inversely related to neutrophil phagocytosis response. Conclusion.*

Conclusion. *The results of the study show that necrotic lymphocyte death within physiological boundaries as opposed to apoptosis increases immune response activity. Necrosis and apoptosis are subject to predominantly mature B cells with receptors to IgE and proteins of the main histocompatibility complex class II.*

Keywords: *lymphocyte necrosis; apoptosis; phenotypes; cytokines; immunoglobulins; serotonin; activity of immune responses*

For citation. Stavinskaya O.A., Dobrodeeva L.K., Patrakeeva V.P. Comparison of Expression of Immune Responses Depending on Level of Peripheral Blood Lymphocyte Necrosis and Apoptosis in Humans. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*, 2021, vol. 13, no. 4, pp. 209-223. DOI: 10.12731/2658-6649-2021-13-4-209-223

Некроз представляет собой форму клеточной гибели, сопровождающуюся грубыми, не совместимыми с жизнью нарушениями целостности плазматической мембраны клетки, выделением во внешнюю среду токсичных реактивных метаболитов, в естественных условиях локально отграниченных безопасным образом. Морфологически некроз проявляется деградацией органелл, увеличением объема и вакуолизацией клетки, конденсацией молекул ДНК. На биохимическом уровне некроз реализуется путем выделения в межклеточную среду белка HMGB1, стрессиндуцированных цитоплазматических белков-шаперонов (gp96, HSP10, HSP60, HSP70, HSP90), фрагментов нуклеиновых кислот (РНК, ДНК), калгранулинов, формилпептидов митохондрий [2, 23, 25].

В процессе некроза также высвобождаются различные протеазы, которые влияют на окружающие ткани посредством отщепления от них низкомолекулярных фрагментов: коллагена, гиалуроновой кислоты, фибриллярного белка, гепарансульфата. Калгранулины, выделяемые некротизированными клетками, представляют собой белки S100 и распознаются рецепторами RAGE, которые расположены на мембране моноцитов, макроглии, эндотелиоцитов. При пневмониях и полиартритах калгранулины выступают в качестве маркеров воспаления, так как провоцируют образования цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-33. Ядерный белок HMGB1, в нормальных условиях связанный с хроматином, при некрозе высвобождается во внеклеточное пространство и попадает в кровяной ток. Циркулирующий HMGB1 (активная, неокисленная форма) соединяется с RAGE, TLR2, TLR4, TLR9 рецепторами фагоцитов, что усиливает воспаление [11]. RAGE распознаёт липиды и белки, трансформированные за счет неферментативного гликозилирования в результате окислительного стресса [15].

Всё это в конечном итоге приводит к альтерации, выделению медиаторов воспаления (лейкотриенов, простагландинов, гистамина), стимулирующих реакции микроциркуляторного русла, в том числе, артериальную и венозную гиперемии, ишемию и стаз. Тем самым запускается реакция экссудация ткани органа, миграция форменных элементов

крови; происходит увеличение проницаемости сосудов, растёт адгезия лейкоцитов к клеткам эндотелия, лейкоциты приобретают локомоторный фенотип. Далее регистрируется усиление хемотаксиса лейкоцитов в очаг неблагополучия и скопление там иммунокомпетентных клеток. Образуется инфильтрат вначале нейтрофильного, а затем мононуклеарного и лимфоцитарного происхождения, формируется граница между очагом повреждения и здоровой тканью, происходит санация некротизированной зоны. Заключительной стадией развития воспаления является пролиферация и активизация синтетической способности фибробластов под контролем регуляторных макрофагов. В результате осуществляется ангиогенез, стимуляция фиброплазии и репарация [5]. В физиологических условиях некроз также присутствует для обновления тканей и репаративного обеспечения. Ранее к программируемому варианту гибели клетки относили только апоптоз, который достаточно хорошо изучен. В последнее время некроз, также причисляют к программируемому процессу. Но, остается открытым вопрос каким образом тот или иной вид программируемой клеточной гибели отражается на активации иммунных реакций. Нет данных о том, какие преимущественно субпопуляции лимфоцитов подвергаются апоптозу и некрозу в первую очередь при отсутствии патологических процессов.

Материалы и методы

Проведено обследование 77 практически здоровых людей в возрасте от 20 до 55 лет, проживающих в г. Архангельске. Указанные люди не страдали острыми инфекционными заболеваниями, у них не было выявлено признаков аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваний, частота ОРЗ составляла не более 2 раз в год. Обследование проводилось с соблюдением норм и правил биомедицинской этики, утвержденных Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований (2013). На проведение исследования получено разрешение этической комиссии Института физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН (протокол №4 от 7 декабря 2016г). Клинический анализ периферической крови проведён на гематологическом анализаторе Sysmex XS-500i (Япония). Изучение содержания апоптотических клеток в лимфовзвеси проведено методом двойного окрашивания аннексином V-FITC (An+/-) и пропидиумом йодида (PI+/-). Оценку результатов проводили по окрашиванию или не окрашиванию клеток: живые клетки – An-/PI-, ранний

апоптоз – An+/PI-, поздний апоптоз – An+/PI+, некроз – An-/PI+. Анализ результатов выполнен методом проточной цитометрии на проточном цитофлуориметре Epics XL (Beckman Coulter, США), в каждой пробе изучали до 5000 событий. В мазках крови, окрашенных по Романовскому – Гимзе, методом микроскопирования (Meiji Techno, Япония) изучена ядерная формула нейтрофилов (нейтрограмма). Подсчитывали до 100 нейтрофильных лейкоцитов, среди которых выделяли клетки с 1, 2, 3, 4, 5 и более сегментами ядра [3].

Содержание фенотипов лимфоцитов исследовали методом двойной пероксидазной метки с использованием моноклональных антител (НПЦ «МедБиоСпектр», Россия). Показатель фагоцитоза нейтрофилов и фагоцитарное число определяли, используя тест-наборы фирмы «Диаэм» (Россия). Результаты исследования обработаны с использованием пакета прикладных программ Statistica 6 (StatSoft, США). Тип исследования ретроспективный, выборки случайные, одномоментные. Границы нормального распределения количественных показателей определяли при помощи критерия Шапиро – Уилка. При анализе полученных результатов использовали среднее значение и ошибку среднего. Для данных, распределение которых отличалось от нормального, использовали непараметрические методы исследования. Описание выборки представлено в виде медианы и 25- и 75-перцентилей Me (25p-75p). Достоверность различий между группами оценивали с помощью параметрического t-критерия Стьюдента для независимых выборок и непараметрического критерия Манна-Уитни. Статистически надежными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ результатов проводили, сравнивая уровни ответных иммунных реакций обследованных лиц в зависимости от содержания в крови некротизированных лимфоцитов AnV+/PI+ ($<0,25\%$, $n=45$ и $>1,2\%$, $n=32$, $p<0,001$) по результатам лазерной проточной цитофлуориметрии. Установлено, что у людей с высоким уровнем некротизированных клеток снижается общее количество лейкоцитов за счет сокращения пула сегментоядерных нейтрофилов с 2 и 3 сегментами ядра, выполняющими активную фагоцитарную функцию (таблица 1, рисунок 1). На этом фоне не меняется (не имеет статистически значимых различий) содержание палочкоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов.

Таблица 1.

Показатели иммунной системы у практически здоровых людей в зависимости от содержания некротизированных лимфоцитов в периферической крови

Показатели	Содержание некротизированных лимфоцитов >1,2%	Содержание некротизированных лимфоцитов < 0,25%
Лейкоциты, 10 ⁹ кл/л	6,2±0,38**	7,9±0,35
Лимфоциты, 10 ⁹ кл/л	2,34±0,15	2,55±0,12
Моноциты, 10 ⁹ кл/л	0,39±0,04	0,38±0,03
Эозинофилы, 10 ⁹ кл/л	0,20±0,02	0,19±0,03
Нейтрофилы, 10 ⁹ кл/л	3,25±0,23**	4,74±0,27
Фагоцитарная активность нейтрофилов, %	43(34-53) *	52(44-65)
Некротизированные лимфоциты AnV+/PI+, %/ 10 ⁹ кл/л	3,2(1,6-5,5)**/ 0,05(0,03-0,11)**	0,17(0,1-0,2)/ 0,003(0,002-0,005)
Апоптотические лимфоциты AnV+/PI-, % / 10 ⁹ кл/л	7,4(3,9-10,9)*/ 0,13(0,07-0,21)*	4,1(2,7-6,0)/ 0,09(0,05-0,17)
Серотонин, нг/мл	58,9(29,1-130,9)**	176,2(160,9-177,8)
IgG, г/л	27,6(7,9-32,4)**	7,9(3,7-9,6)
IgA, г/л	2,0(1,3-3,9)*	1,4(1,0-1,9)
IgE, МЕ/мл	49,7(30,2-100,3)**	18,3(9,8-55,9)
IgM, г/л	1,87(0,37-3,37)	3,10(1,40-4,80)
TNF-α, пг/мл	20,8(8,4-24,7)	23,5(15,0-31,9)
IFN-γ, пг/мл	3,2(1,4-5,8)**	19,8(12,3-19,9)
IL-6, пг/мл	2,1(1,0-2,6)**	6,6(4,6-10,1)

Примечание: *p<0,05, **p<0,01

Повышенный уровень некротизированных лимфоцитов сочетается с увеличением числа апоптотических лимфоцитов AnV+/PI- как в абсолютном, так и относительном значении (таблица 1). Растет содержание Т-хелперов и лимфоцитов с рецептором CD95 (рисунок 2), но сокращается уровень фенотипов CD23+, HLADR. У лиц с высокой активностью некроза лимфоцитов не установлено различия в содержании зрелых клеток CD3+, цитотоксических (CD8+, CD16+), активированных посредством IL-2 и трансферрина (CD25+, CD71+) по сравнению с людьми с более низким содержанием AnV+/PI+. Однако увеличивается концентрация иммуноглобулинов А, Е, G на фоне снижения цитокинов (IFN-γ, IL-6) и серотонина.

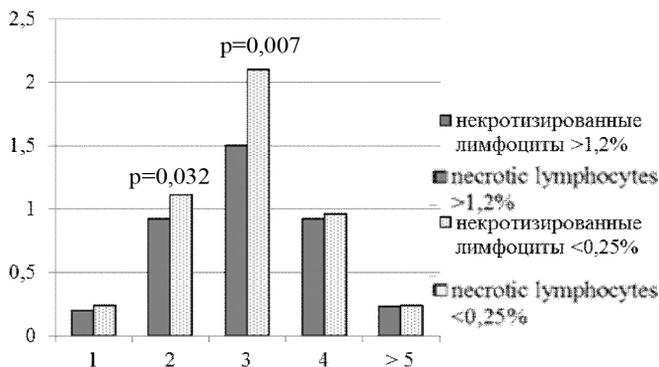
$\times 10^9$ кл/л

Рис. 1. Нейтрограмма периферической крови практически здоровых людей в зависимости от содержания некротизированных лимфоцитов

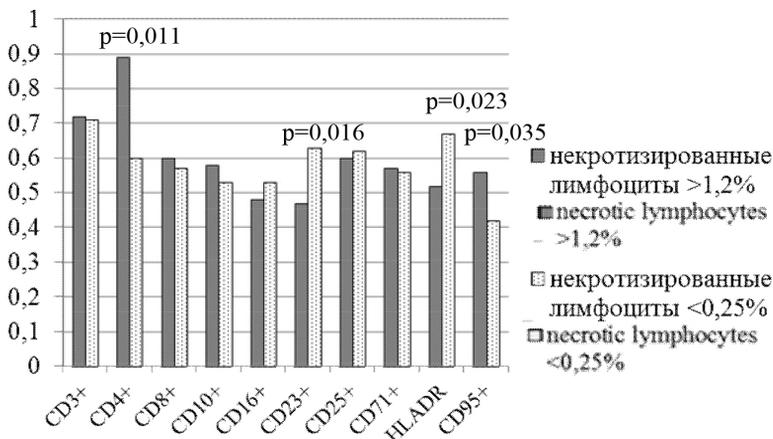
 $\times 10^9$ кл/л

Рис. 2. Содержание фенотипов лимфоцитов периферической крови у практически здоровых людей в зависимости от содержания некротизированных лимфоцитов

Вероятно, процесс активного антителообразования у лиц с высоким уровнем некроза лимфоцитов сопряжен с компенсаторным снижением числа зрелых В-лимфоцитов с рецепторами к IgE и белкам главного комплекса гистосовместимости класса II. Именно эти клетки преимуществен-

но подвергаются некротической и апоптотической гибели; Т-хелперы и Fas-положительные лимфоциты, напротив, увеличивают свой выход из пристеночного сосудистого пула. Есть сведения, что в условиях *in vitro* процесс дифференцировки В-клеток в антителопродуценты стимулируется ИЛ-4 и липополисахаридами, а также наличием контакта с Т-хелперами на основе взаимодействия CD40/CD40L [4, 13]. Благодаря молекуле CD40 в В-лимфоцит поступает сигнал, направленный на переключение изотипа Н-цепи иммуноглобулинов [14, 18]. Можно предположить, что выявленное нами увеличение концентрации CD4+ лимфоцитов дополнительно индуцирует синтез IgA, IgG, IgE у людей с высоким уровнем некроза лимфоцитов.

Некротическая гибель не ассоциирована с клеточным цитолизом по содержанию цитотоксических Т-лимфоцитов и натуральных киллеров, но обратно взаимосвязана с реакцией фагоцитоза нейтрофилов. Низкий уровень фагоцитирующих гранулоцитов с 2 и 3 сегментами ядра на фоне стабилизации процессов пролиферации и апоптоза нейтрофилов может свидетельствовать о трансэндотелиальной миграции сегментоядерных клеток в ткани. После выхода гранулоцитов из костного мозга в кровь часть из них беспрепятственно циркулирует в сосудистом русле – циркулирующий пул нейтрофилов, оставшаяся же часть занимает пристеночное положение – маргинальный пул гранулоцитов [16, 19]. Из сосудистого русла нейтрофилы выходят в различные ткани и экстраваскулярные пространства, где они и утилизируются [1, 10, 20].

Низкая фагоцитарная активность гранулоцитов стимулирует накопление некротизированных и апоптотически измененных лимфоцитов, так как именно фагоциты (нейтрофилы и макрофаги) ответственны за процессы утилизации погибших клеток. Они распознают некротические клеточные остатки посредством целого спектра рецепторов, включающих Toll like рецепторы (TLR), CD14, CD40, RAGE, рецепторы лектинового типа Clec2d, Mincle (связывающимся с SAP-130) и другие [9, 12, 17]. Возможно, подавление фагоцитоза вызвано значительным сокращением (в 3-4 раза) содержания биогенного амина серотонина. Показано, что в условиях физиологических значений от 1 до 10 μM серотонин активизирует фагоцитоз опсонизированных *Staphylococcus aureus* полиморфноядерными клетками человека [21]. С другой стороны, при взаимодействии серотонина с 5-HT₂ рецепторами лимфоцитов, усиливается транслокация NF- κ B в ядре и запускается пролиферация этих клеток на фоне повышения уровня экспозиции рецепторов к интерлейкину 2 (ИЛ-2R α) [6, 24]. Таким образом, под влиянием серотонина увеличивается выживаемость Т- и В-лимфоцитов, уровень их пролиферативной активности на фоне закономерного снижения показа-

теля гибели данных клеток. В нашей работе низкое содержание серотонина сочетается с повышением активности некроза и апоптоза лимфоцитов, что вполне согласуется с приведенными литературными данными.

При изучении влияния цитокинов на уровень гибели лимфоцитов, нами выявлено антинекротическое и антиапоптотическое действие IFN- γ и IL-6 (в пределах своих нормативных значений). Вероятно, это происходит в результате снижения активации транскрипционного фактора STAT-1 и роста концентрации регуляторного фактора интерферона IRF-1 в клетке на фоне сокращения локализации рецепторов IFN- γ R2 на поверхности клеточной мембраны [8]. IL-6, в свою очередь, повышает жизнеспособность лимфоцитов посредством активизации сигнального пути gp130-STAT3 [7, 21].

Заключение

Таким образом, некротическая гибель лимфоцитов в пределах физиологических границ в отличие от апоптоза повышает активность иммунных реакций на фоне снижения содержания циркулирующих полиморфноядерных гранулоцитов, активности их фагоцитоза, концентраций IFN- γ и IL-6, а также серотонина. Некротическая смерть лимфоцитов ассоциирована с увеличением уровня апоптоза этих клеток и не взаимосвязана с цитотоксичностью Т-лимфоцитов и натуральных киллеров. Некрозу и апоптозу подвергаются преимущественно зрелые В-клетки с рецепторами к IgE и белкам главного комплекса гистосовместимости класса II.

Работа выполнена в рамках программы фундаментальных научных исследований по теме лаборатории экологической иммунологии Института физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН № гос. регистрации АААА-А17-117033010124-7.

Список литературы

1. Добродеева Л.К. Влияние миграционных и пролиферативных процессов лимфоцитов на состояние иммунного фона человека, проживающего в условиях высоких широт / Л.К. Добродеева, В.П. Патракеева. Екатеринбург: УрО РАН, 2018, 203 с.
2. Потапнев М.П. Аутофагия, апоптоз, некроз клеток и иммунное распознавание своего и чужого // Иммунология. 2014. Т. 35, № 2. С. 95–102.
3. Тодоров Й. Клинические лабораторные исследования в педиатрии. София: Медицина и физкультура, 1968. 1064 с.
4. Хайтов Р.М. Внутриклеточные сигнальные пути, активирующие или ингибирующие функции клеток иммунной системы. 3. Формирование и регуля-

- ция сигнальных путей, индуцируемых активацией антигенраспознающих рецепторных структур Т- и В-лимфоцитов / Р.М. Хаитов, В.М. Манько, А.А. Ярилин // *Успехи современной биологии*. 2005. Т. 125, № 6. С. 544-554.
5. Черешнев В.А. Молекулярные механизмы воспаления / В.А. Черешнев, Б.А. Фролов, Н.М. Беляева и др. // Под общ. ред. акад. В.А. Черешнева. Екатеринбург: УрО РАН, 2010. 262 с.
 6. Abdouh M. 5-HT1A-mediated promotion of mitogen-activated T and B cell survival and proliferation is associated with increased translocation of NF-kappaB to the nucleus / M. Abdouh, P.R. Albert, E. Drobetsky [et al.] // *Brain Behav. Immun.* 2004. Vol. 18. P. 24–34. [https://doi.org/10.1016/s0889-1591\(03\)00088-6](https://doi.org/10.1016/s0889-1591(03)00088-6)
 7. Atsumi T. IFN- γ expression in CD8+ T cells regulated by IL-6 signal is involved in superantigen-mediated CD4+ T cells death / T. Atsumi, M. Sato, D. Kamimura [et al.] // *Int. Immunol.* 2009. Vol. 21, Is. 1. P. 73-80. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxn125>
 8. Bernabei P. Interferon-gamma receptor 2 expression as the deciding factor in human T, B, and myeloid cell proliferation or death / P. Bernabei, E.M. Coccia, L. Rigamonti [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* 2001. Vol. 70. № 6. P. 950–960. <https://jlb.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1189/jlb.70.6.950>
 9. Bottcher A. Involvement of phosphatidylserine, $\alpha\beta 3$, CD14, CD36, and complement C1q in the phagocytosis of primary necrotic lymphocytes by macrophages / A. Bottcher, U.S. Gaipl, B.G. Furnrohr [et al.] // *Arthritis & Rheumatology*. 2006. Vol. 54, Is.3. P. 927-938. <https://doi.org/10.1002/art.21660>
 10. Brown G.D. C-type lectins in immunity and homeostasis / G.D. Brown, J.A. Willment, L. Whitehead // *Nat. Rev. Immunol.* 2018. Vol. 18. P. 374-389. <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0004-8>
 11. Bustin M. At the crossroads of necrosis and apoptosis: signaling to multiple cellular targets by HMGB1 // *Science Signaling*. 2002. Vol. 2002, Is. 151. P. 39. <https://doi.org/10.1126/stke.2002.151.pe39>
 12. Chen G.Y. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage / G.Y. Chen, G. Nunez // *Nature Rev. Immunol.* 2010. Vol. 10. P. 826–837. <https://doi.org/10.1038/nri2873>
 13. Dustin M.L. Help to go: T cells transfer CD40L to antigen-presenting B cells // *Eur. J. Immunol.* 2017. Vol. 47, Is. 1. P. 31-34. <https://doi.org/10.1002/eji.201646786>
 14. Gardell J.L. CD40L is transferred to antigen-presenting B cells during delivery of T-cell help / J. L. Gardell, D.C. Parker // *European J. of Immunology*. 2017. Vol. 47, Is. 1. P. 41-50. <https://doi.org/10.1002/eji.201646786>
 15. Golstein P. Cell death by necrosis: towards a molecular definition / P. Golstein, G. Kroemer // *Trends Biochem. Sci.* 2007. Vol. 32, Is. 1. P. 37-43. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2006.11.001>

16. Lahoz-Beneytez J. Human neutrophil kinetics: modeling of stable isotope labeling data supports short blood neutrophil half-lives / J. Lahoz-Beneytez, M. Elemans, Y. Zhang, et al. // *Blood*. 2016. Vol. 127, Is. 26. P. 3431-3438. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-700336>
17. Lai J.-J. Immune sensing of cell death through recognition of histone sequence by C-type lectin-receptor-2d causes inflammation and tissue injury / J.-J. Lai, F.M. Cruz, K.L. Rock // *Immunity*. 2019. Vol. 52, Is. 1. P. 123-135. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.11.013>
18. Lu J. CD4+ T cell-released extracellular vesicles potentiate the efficacy of the HBsAg vaccine by enhancing B cell responses / J. Lu, J. Wu, F. Xie, [et al.] // *Advanced Science*. 2019. Vol. 6, Is. 23. 1802219. <https://doi.org/10.1002/adv.201802219>
19. Orr Y. A kinetic model of bone marrow neutrophil production that characterizes late phenotypic maturation / Orr Y., Wilson D.P., Taylor J.M. [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2006. Vol. 292, Is. 4. R1707-16. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00627.2006>
20. Rosales C. Neutrophils at the crossroads of innate and adaptive immunity // *J. of Leukocyte Biology*. 2020. Vol. 108, Is. 1. P. 377-396. <https://doi.org/10.1002/JLB.4MIR0220-574RR>
21. Servais F.A. Modulation of the IL-6-Signaling Pathway in Liver Cells by miRNAs Targeting gp130, JAK1, and/or STAT3 / F.A. Servais, M. Kirchmeyer [et al.] // *Mol Ther Nucleic Acids*. 2019. Vol. 16. P. 419-433. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2019.03.007>
22. Schuff-Werner P. Antioxidative properties of serotonin and the bactericidal function of polymorphonuclear phagocytes / P. Schuff-Werner, W. Spletstoesser // *Adv. Exp. Med. Biol.* 1999. Vol. 467. P. 321-325. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-4709-9_41
23. Vanlangenakker N. Molecular mechanisms and pathophysiology of necrotic cell death / N. Vanlangenakker, T.V. Berghe, D.V. Krysko [et al.] // *Curr. Mol. Med.* 2008. Vol. 8, Is. 3. P. 207-220. <https://doi.org/10.2174/156652408784221306>
24. Wu H. Beyond a neurotransmitter: The role of serotonin in inflammation and immunity / H. Wu, T.H. Denna, J.N. Storkersen, V.A. Gerriets // *Pharmacol. Res.* 2019. Vol. 140. P. 100-114. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.06.015>
25. Wu H. Beyond a neurotransmitter: The role of serotonin in inflammation and immunity / H. Wu, T.H. Denna, J.N. Storkersen, V.A. Gerriets // *Pharmacol. Res.* 2019. Vol. 140. P. 100-114. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.06.015>
26. Zhu H. Heat shock protein 70.1 (Hsp70.1) affects neuronal cell fate by regulating lysosomal acid sphingomyelinase / H. Zhu, T. Yoshimoto, T. Yamashima // *J Biol Chem*. 2014. Vol. 289. P. 27432-27443. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.560334>

References

1. Dobrodeeva L.K., Patrakeeva V.P. *Vliyanie migratsionnykh i proliferativnykh protsessov limfotsitov na sostoyanie immunnogo fona cheloveka, prozhivayushchego v usloviyakh vysokikh shirot* [Influence of migration and proliferative processes of lymphocytes on the state of the immune background of a person living in conditions of high latitudes]. Ekaterinburg: UrO RAN, 2018, 203 p.
2. Potapnev M.P. Autofagiya, apoptoz, nekroz kletok i immunoie raspoznavanie svoego i chuzhogo [Autophagy, apoptosis, cell necrosis and immune recognition of self and alien]. *Immunologiya*, 2014, vol. 35, no. 2, pp. 95–102.
3. Todorov Y. *Klinicheskie laboratornye issledovaniya v pediatrii* [Clinical laboratory research in pediatrics]. Sofiya : Meditsina i fizkul'tura, 1968, 1064 p.
4. Khaitov R.M., Man'ko V.M., Yarilin A.A. Vnutrikletochnye signal'nye puti, aktiviruyushchie ili ingibiruyushchie funktsii kletok immunnoy sistemy. 3. Formirovanie i regulyatsiya signal'nykh putey, indutsiruemykh aktivatsiey antigenraspoznayushchikh retseptornykh struktur T- i V-limfotsitov [Intracellular signaling pathways that activate or inhibit the functions of cells of the immune system. 3. Formation and regulation of signaling pathways induced by activation of antigen-recognizing receptor structures of T- and B-lymphocytes]. *Uspekhi sovremennoy biologii*, 2005, vol. 125, no. 6, pp. 544-554.
5. Chereshnev V.A., Frolov B.A., Belyaeva N.M. et al. *Molekulyarnye mekhanizmy vospaleniya* [Molecular mechanisms of inflammation] / ed. V.A. Chereshnev. Ekaterinburg: UrO RAN, 2010, 262 p.
6. Abdouh M., Albert P.R., Drobetsky E. et al. 5-HT1A-mediated promotion of mitogen-activated T and B cell survival and proliferation is associated with increased translocation of NF-kappaB to the nucleus. *Brain Behav. Immun.*, 2004, vol. 18, pp. 24–34. [https://doi.org/10.1016/s0889-1591\(03\)00088-6](https://doi.org/10.1016/s0889-1591(03)00088-6)
7. Atsumi T., Sato M., Kamimura D. IFN- γ expression in CD8+ T cells regulated by IL-6 signal is involved in superantigen-mediated CD4+ T cells death. *Int. Immunol.*, 2009, vol. 21, no. 1, pp. 73-80. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxn125>
8. Coccia E.M., Rigamonti L. et al. Interferon-gamma receptor 2 expression as the deciding factor in human T, B, and myeloid cell proliferation or death. *J. Leukoc. Biol.*, 2001, vol. 70, no. 6, pp. 950–960. <https://jlb.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1189/jlb.70.6.950>
9. Bottcher A., Gaip U.S., Furnrohr B.G. et al. Involvement of phosphatidylserine, $\alpha\beta 3$, CD14, CD36, and complement C1q in the phagocytosis of primary necrotic lymphocytes by macrophages. *Arthritis & Rheumatology*, 2006, vol. 54, no. 3, pp. 927-938. <https://doi.org/10.1002/art.21660>

10. Brown G.D., Willment J.A., Whitehead L. C-type lectins in immunity and homeostasis. *Nat. Rev. Immunol.*, 2018, vol. 18, pp. 374-389. <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0004-8>
11. Bustin M. At the crossroads of necrosis and apoptosis: signaling to multiple cellular targets by HMGB1. *Science Signaling*, 2002, vol. 2002, no. 151, pp. 39. <https://doi.org/10.1126/stke.2002.151.pe39>
12. Chen G.Y., Nunez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nature Rev. Immunol.*, 2010, vol. 10, pp. 826–837. <https://doi.org/10.1038/nri2873>
13. Dustin M.L. Help to go: T cells transfer CD40L to antigen-presenting B cells. *Eur. J. Immunol.*, 2017, vol. 47, no. 1, pp. 31-34. <https://doi.org/10.1002/eji.201646786>
14. Gardell J.L., Parker D.C. CD40L is transferred to antigen-presenting B cells during delivery of T-cell help. *European J. of Immunology*, 2017, vol. 47, no. 1, pp. 41-50. <https://doi.org/10.1002/eji.201646786>
15. Golstein P., Kroemer G. Cell death by necrosis: towards a molecular definition. *Trends Biochem. Sci.*, 2007, vol. 32, no. 1, pp. 37-43. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2006.11.001>
16. Lahoz-Beneytez J., Elemans M., Zhang Y. et al. Human neutrophil kinetics: modeling of stable isotope labeling data supports short blood neutrophil half-lives. *Blood*, 2016, vol. 127, no. 26, pp. 3431-3438. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-700336>
17. Lai J.-J., Cruz F.M., Rock K.L. Immune sensing of cell death through recognition of histone sequence by C-type lectin-receptor-2d causes inflammation and tissue injury. *Immunity*, 2019, vol. 52, no. 1, pp. 123-135. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.11.013>
18. Lu J., Wu J., Xie F. et al. CD4+ T cell-released extracellular vesicles potentiate the efficacy of the HBsAg vaccine by enhancing B cell responses. *Advanced Science*, 2019, vol. 6, no. 23, 1802219. <https://doi.org/10.1002/advs.201802219>
19. Orr Y., Wilson D.P., Taylor J.M. et al. A kinetic model of bone marrow neutrophil production that characterizes late phenotypic maturation. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2006, vol. 292, no. 4, R1707-16. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00627.2006>
20. Rosales C. Neutrophils at the crossroads of innate and adaptive immunity. *J. of Leukocyte Biology*, 2020, vol. 108, no. 1, pp. 377-396. <https://doi.org/10.1002/JLB.4MIR0220-574RR>
21. Servais F.A., Kirchmeyer M. et al. Modulation of the IL-6-Signaling Pathway in Liver Cells by miRNAs Targeting gp130, JAK1, and/or STAT3. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, vol. 16, pp. 419-433. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2019.03.007>
22. Schuff-Werner P., Spletstoesser W. Antioxidative properties of serotonin and the bactericidal function of polymorphonuclear phagocytes. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1999, vol. 467, pp. 321–325. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-4709-9_41

23. Vanlangenakker N., Berghe T.V., Krysko D.V. et al. Molecular mechanisms and pathophysiology of necrotic cell death. *Curr. Mol. Med.*, 2008, vol. 8, no. 3, pp. 207-220. <https://doi.org/10.2174/156652408784221306>
24. Wu H., Denna T.H., Storkersen J.N., Gerriets V.A. Beyond a neurotransmitter: The role of serotonin in inflammation and immunity. *Pharmacol. Res.*, 2019, vol. 140, pp. 100-114. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.06.015>
25. Wu H., Denna T.H., Storkersen J.N., Gerriets V.A. Beyond a neurotransmitter: The role of serotonin in inflammation and immunity. *Pharmacol. Res.*, 2019, vol. 140, pp. 100-114. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.06.015>
26. Zhu H., Yoshimoto T., Yamashima T. Heat shock protein 70.1 (Hsp70.1) affects neuronal cell fate by regulating lysosomal acid sphingomyelinase. *J Biol Chem.*, 2014, vol. 289, pp. 27432-27443. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.560334>

ДАнные ОБ АВТОРАХ

Ставинская Ольга Александровна, канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории экологической иммунологии Института физиологии природных адаптаций
*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Федеральный исследовательский центр комплексного изучения
Арктики имени акад. Н.П. Лаверова Уральского отделения
Российской академии наук
наб. Северной Двины, 23, г. Архангельск, 1630000, Российская Фе-
дерация
us@fciarctic.ru*

Добродеева Лилия Константиновна, д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории регуляторных механизмов иммунитета Института физиологии природных адаптаций
*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Федеральный исследовательский центр комплексного изучения
Арктики имени акад. Н.П. Лаверова Уральского отделения
Российской академии наук
наб. Северной Двины, 23, г. Архангельск, 1630000, Российская Фе-
дерация
dobrodeeva.l@yandex.ru*

Патракеева Вероника Павловна, канд. биол. наук, зав. лабораторией экологической иммунологии Института физиологии природных адаптаций

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Федеральный исследовательский центр комплексного изучения
Арктики имени акад. Н.П. Лаврова Уральского отделения Рос-
сийской академии наук
наб. Северной Двины, 23, г. Архангельск, 1630000, Российская Фе-
дерация
patrakeewa.veronika@yandex.ru*

DATA ABOUT THE AUTHORS

Ol'ga A. Stavinskaya, Cand. of Biol. Sc., Senior Researcher of the Laboratory of Environmental Immunology Institute of Environmental Physiology *N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch of the Russian academy of Science (FECIAR UrB RAS)* 23, Northen Dvina Emb., Arkhangelsk, 163000, Russian Federation *us@fciartic.ru*
SPIN-code: 2766-9228
ORCID: 0000-0002-0022-5387

Liliya K. Dobrodeeva, Dr. Sc. (Medicine), Professor, Chief Researcher, Laboratory of Immunity Regulatory Mechanisms Institute of Environmental Physiology *N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch of the Russian academy of Science (FECIAR UrB RAS)* 23, Northen Dvina Emb., Arkhangelsk, 163000, Russian Federation *dobrodeeva.l@yandex.ru*
SPIN-code: 4518-6925
ORCID: 0000-0003-3211-7716
ResearcherID: J-3753-2018
Scopus Author ID: 6603579532

Veronika V. Patrakeeva, Cand. of Biol. Sc., Head of the Laboratory of Environmental Immunology Institute of Environmental Physiology *N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch of the Russian academy of Science (FECIAR UrB RAS)* 23, Northen Dvina Emb., Arkhangelsk, 163000, Russian Federation *patrakeewa.veronika@yandex.ru*
SPIN-code: 9573-1094
ORCID: 0000-0001-6219-5964
ResearcherID: B-7958-2016
Scopus Author ID: 42962303300