

РАСПОЗНАЮЩИЕ ГЛИКОПАТТЕРНЫ НК-КЛЕТКИ ПРОТИВ ОПУХОЛЕЙ НА ФОНЕ ЭПИДЕМИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

М.В. Лахтин, В.М. Лахтин, В.А. Алёшкин, С.С. Афанасьев

Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского,
Россия, 212125, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, 10

Риски развития опухолевых процессов на фоне вирусных инфекций, а также факторы, определяющие эти риски или снижающие их, остаются недостаточно изученными. Цель – провести научный обзор исследований, посвященных оценке потенциала лектиновых НК-популяций (natural killers) клеточных популяций в организме с варьирующим набором лектиновых и других функционально значимых поверхностно-клеточных рецепторов против опухолей в условиях присутствия вирусов, в том числе эпидемически значимых. Показано, что в межклеточных коммуникациях и действии НК-популяций важную роль играет кофункционирование распознающих гликопаттерны лектиновых (базисных), Ig-подобных, цитотоксических и других эффекторных (настроечных) рецепторов и их лигандов, перераспределяющих цитокины. Сеть НК-популяций является перспективным ресурсом защиты организма, который необходимо учитывать при разработке новых противоопухолевых и противовирусных стратегий профилактического и лечебного профиля. Отсутствие в организме определенных НК-популяций с защитными функциями может рассматриваться как еще один – новый мультифакторный критерий риска вирусных и онкологических болезней у индивидуума или контингента индивидуумов региона. Приведенные данные могут быть использованы для разработки новых противоопухолевых, противовирусных и вакцинных препаратов и стратегий. К перспективным лигандам межклеточных коммуникаций иммунного надзора относятся пробиотические лектины

Ключевые слова: вирусные инфекции, опухоли, многофакторное заболевание, факторы риска, рецепторные лектины, НК-клетки, противоопухолевые стратегии.

В последние годы исследователи отмечают высокую распространенность онкологической заболеваемости и смертности в мире. По данным GLOBOCAN-2018 и IARC (Международного агентства по исследованию рака), Россия в 2018 г. заняла пятое место в мире по числу смертей онкологических больных. Описаны случаи онкологии у пациентов, на которые влияют вирусные инфекции и коинфекции, например, до 2 % опухолевых болезней в мире, связанных с вирусом Эпштейна – Барр (EBV) [28]. В целом риски развития опухолевых процессов на фоне вирусных инфекций, а также факторы, определяющие эти риски или снижающие их, остаются недостаточно изученными.

Вместе с тем наблюдается рост интереса исследователей к клеточным популяциям врожденного иммунитета [1, 15, 19, 27]. Так, НК (natural killers)-

клеточные популяции (далее НК-популяции) играют повышенную роль в связи с формирующимся анти-телным иммунитетом у детей [6, 26]. Межклеточные коммуникации с участием НК-популяций привлекают особое внимание в связи с их антимикробным, противовирусным и противоопухолевым потенциалом. Важную роль в иммунитете играют распознающие паттерны рецепторы, к которым относятся рецепторные лектины (РЛ), распознающие и связывающие углеводы и гликоконъюгаты (ГК) [1, 2]. Однако в настоящее время роль НК-популяций в связи с опухолевыми процессами на фоне вирусных инфекций остается малоисследованной.

Цель работы – провести научный обзор исследований, посвященных оценке потенциала лектиновых НК-популяций с варьирующим набором лектиновых и других функционально значимых по-

© Лахтин М.В., Лахтин В.М., Алёшкин В.А., Афанасьев С.С., 2019

Лахтин Михаил Владимирович – старший научный сотрудник, кандидат биологических наук (e-mail: info@gabrich.com; тел.: 8 (495) 708-02-62; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3311-0367>).

Лахтин Владимир Михайлович – главный научный сотрудник, кандидат биологических наук (e-mail: lakhtinv@yandex.ru; тел.: 8 (495) 708-02-62; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1737-0887>).

Алёшкин Владимир Андрианович – научный руководитель, доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ (e-mail: info@gabrich.com; тел.: 8 (495) 708-02-62; ORCID: <https://orcid.org/000-0001-6785-0016>).

Афанасьев Станислав Степанович – главный научный сотрудник, докт. мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ (e-mail: afanasievss409.4@bk.ru; тел.: 8 (495) 708-02-62; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6497-1795>).

верхностно-клеточных рецепторов против опухолей в условиях присутствия вирусов, в том числе эпидемически значимых.

Вирусы и рассматриваемые в связи с ними опухоли. К изучаемым в рассматриваемом аспекте вирусам относятся аренавирусы (*лимфоцитарный вирус хориоменингита*, LCMV), герпесвирусы (*цитомегаловирус*, CMV, в связи с острой лейкемией и В-клеточными лимфомами; коинфекциями с другими вирусами; *вирус Эпштейна – Барр*, EBV, в связи с мононуклеозами, лимфомами Бэркита; вагинальные герпесвирусы [7, 28, 34]), паповавирусы (*папилломавирусы* человека, HPV; в связи с раком шейки матки), поксвирусы (вирусы оспы коровы и мышей, *ортопоксвирус осповакцины*, VACV) [19, 27], ретровирусы (*вирусы иммунодефицита*, HIV, в том числе как коинфекция с CMV; в связи с лимфомами), флавивирусы (*вирус гепатита-С*, HCV; в связи с гепатоклеточными карциномами HCC); *вирусы гепатита-В* (HBV) и *гепатита-дельта* (HDV)) [25]; тогавирусы (*вирус чикунгунья*, *chikungunya*; в связи с саркомами) [24].

Разнообразие NK-популяций, типизируемых рецепторными лектинами. Подсемейство РЛ типа NKG2 представляет собой трансмембранные гликопротеины типа II, кодируемые в хромосоме 12 человека. Гены CD94 и NKG2 кластеризованы в NK-генном комплексе (NKC) в хромосоме 12 (в хромосомном генном кластере 12p12-p13, связанном с функционированием гетеродимерных CD94NKG2-рецепторов), кодирующие лектиновый внеклеточный домен и цитоплазматический домен для инициирования дальнейших коммуникаций NK-клеток и ряда популяций Т-клеток. Лектины подсемейства активирующих рецепторов NKG2D экспрессированы на NK-клетках, NK-Т-клетках (NKT), субпопуляциях гамма-дельта-Т-клеток, активированных CD8⁺ Т-клетках (синергичных с системой компонента человека [21]), некоторых аутореактивных CD4⁺ Т-клетках [41]. Иницирующими ответы организма против опухолей и вирусных инфекций обладают регулируемые посредством МНС-класс-I-молекулами и клетками популяции миелоидных клеток, моноцитов и NK-клеток. NK-клетки подсемейства РЛ NKG2 представлены лектинами и их производными в составе NKG2A/B/C/D/E/H: A/B, D – ингибиторы одних межклеточных путей (в том числе через ITIM-мотивы в РЛ, влияющие на SHP1-Туг-фосфатазу); C, F, E/H – активаторы других межклеточных путей (в том числе с вовлечением участия ITAM-несущих адаптерных белков DAP12 и DAP10, а также сигналинга через зависимые от протеин-Туг-киназы метаболические пути) [2, 11, 12, 15, 27].

Разнообразие лектиновых NK-популяций обусловлено не только комбинационной коэкспрессией генов NKG2, KIR (киллерные Ig-подобные рецепторы), NKp (природных цитотоксических рецепторов NCR) и CD на клетках, но и варьированием фенотипов взаимодействующих молекул (в том числе

в составе ди- и олигомерных гомо- и гетероструктур, подобных таким, как CD94NKG, тетрамерным HLA-E) и генетических вариантов РЛ (мультиаллельных типа NKG2C1/2/3; фенотипа NKG2E в виде двух альтернативных сплайсинговых форм NKG2E и NKG2H [27=24]), постепенно проявляющихся в условиях постгенных изменений, при конструировании генетических химерных продуктов (укороченных типа NKG2Ce – С-концевой укороченной формы – NKG2C3); внеклеточных, трансмембранных и цитоплазматических / внутриклеточных доменов РЛ (типа NKG2F, экспрессирующегося только как внутриклеточная форма), продуктов генетических карт контактов (CD94–NKG2, других) [12, 27, 39, 40].

Онтогенез NK-клеток, в свою очередь, вносит вклад в разнообразие NK-популяций. Развитие NK-клеток от общего лимфоидного предшественника проходит несколько стадий. Появление CD122 (бета-цепи рецептора ИЛ-15) обозначает начало дифференцировки предшественника в направлении формирования NK-клеток. В процессе развития NK-клеток происходит прогрессивное экспонирование CD161; CD56, CD94/ NKG2A, NKp46 (NCR1, CD335), NKp44 (NCR2, CD336); NKG2D (экспрессирован на всех NK-клетках человека, участвует в коммуникационном разговоре (*Cross-Talk*) между лимфоидными и миелоидными клетками АВИ [36]); и, в конечном счете, CD16 и KIR [24]. Среди перечисленных пяти стадий развития NK-клеток стадии четыре и пять являются главными в случаях клеток периферической крови и характеризуются появлением CD56^{bright} и CD56^{dim} соответственно. CD56^{bright} NK-популяции характеризуются высокой степенью экспрессии CD94. CD56^{dim} NK-клетки соответствуют KIR- и CD16-популяциям как наиболее зрелым, превращающимся в цитотоксические клетки, которые становятся максимально и окончательно дифференцированными и экспрессируют CD57.

NKG2-рецепторы встречаются и среди сильно варьирующихся субпопуляций Т-лимфоцитов, что предполагает согласованное кофункционирование субпопуляций NK и цитотоксических Т-лимфоцитов [12]. NKG2H экспрессирован у небольшой части моноцитов периферической крови, но в большей степени обнаруживается у Т-клеток, стимулируемых анти-CD3-антителами [12].

На адаптивную экспрессию РЛ и распределение типов РЛ между популяциями клеток оказывают влияние общий статус организма (наследственность, возраст, пол, состояние иммунной системы, другое), наличие патологий, типы вирусов и опухолей [8, 10, 35].

В модуляции HLA-класса-I участвуют, преимущественно, рецепторы NKG2 и KIR и их лиганды [27, 41]. Сигналы, возникающие в результате взаимодействия между рецепторами CD94⁺NKG2⁺/KIR⁺ и МНС-класс-I-гликопротеинами в ответ на появление аномальных паттерновых лигандов, перераспределяют активности NK-популяций. Реализация

мобильной памяти NK-клеток генетически предопределена. Геном организма характеризуется умеренным разнообразием генов NKG2 на фоне повышенного варьирования генов KIR [39]. Полиморфизм гена NKG2D обеспечивает модулирование NK-клеточной цитотоксичности. Это является важным, например, в связи с восприимчивостью организма к HPV-индуцированному раку [13]. У человека прогрессирует развитие ограниченных иммунологических функций системы МНС-Е/NKG2 на фоне расширения функций системы МНС-І/KIR [39]. В инфицированных вирусами клетках (как в случае CMV) экспрессия HLA-класса-І резко снижается с участием KIR, в том время как экспрессия HLA-E (обнаруживается на опухолевых клетках; служит участком связывания РЛ) является более устойчивой, поддерживаемой активирующими NKG2-рецепторами [10, 12, 27, 39].

Пулы лектиновых NK-популяций функционально значительно различаются, направлены на различные вирусные и клеточные мишени так, что имеют место соответствие NK-популяций (с соответствующими наборами лектиновых и других рецепторов) в рамках вида. Наблюдаются внутривидовые соответствия взаимодействия мышинных лектиновых Ly49H⁺ NK-популяций против мышинного CMV [27], лектиновых NK-популяций человека или макака в зависимости от HIV1 или SIV соответственно [39]. Отмечена зависимость от возраста дифференцировка NK-клеток [24]. Уровни экспрессии CD94⁺NKG2C⁺/NKG2A⁺, NKG2D, NKp30 (NCR3, CD337) и NKp46 на NK-клетках снижаются с возрастом [32, 35]. Отмечены различия фенотипов NK-популяций в связи с полом [32]. Системы РЛ и экспонирующих их NK-клеток и других миелоидных клеток (моноцитов и макрофагов) варьируются в зависимости от возраста [6, 8, 24, 27, 32, 35]. NK-популяции определяются не только наборами лектиновых, Ig-подобных, цитотоксических и других рецепторных маркеров (NKG2, KIR, NKp, CD), но и соотношениями количеств их экспрессии, стадиями развития, зрелостью (степенью дифференцированности и выраженностью цитотоксичности).

CD-индикаторы NK-популяций. CD кофункционируют с РЛ как в индивидуальных NK-клетках, так и в составе кофункционирующих NK-популяций. РЛ в сочетании с CD идентифицируются как комбинированные маркеры клеточных популяций [1, 2]. Ниже приводятся некоторые ключевые CD:

– CD3 и CD20 (маркеры Т- и В-клеток) – отсутствие у NK-клеток;

– CD11b⁺CD27⁺; CD11b⁺CD27⁺ – маркеры сниженной степени дифференцировки (незрелости) NK-клеток [19];

– CD56^{bright}NKG2C⁺ – популяция, способная к экспансии у CMV-индивидуалов; клетки проявляют ингибиторные Ig-like РЛ (KIR и *leukocyte Ig-like receptor* (LILRB1)), специфичные к HLA-класса-І-молекулам на фоне низких уровней активирующих

рецепторов NKp46 и NKp30 [27]; CD56^{bright} – маркер незрелых NK-клеток (более 90 % NK-клеток, способных далее адаптироваться и превращаться в зрелые [11]);

– CD56^{dim}/CD57⁺NKG2C⁺-популяции выявлены у пациента с лимфомой [11, 29]; у мужчин – повышенные частоты CD56^{dim} и CD57⁺ у NK-клеток [32]; CD57 – маркер терминальной дифференцировки NK-клеток [31]; CD56^{dim} – популяции экспрессируют либо CD94NKG2A⁺, либо коэкспрессируют CD94NKG2C⁺ и KIR⁺ [11];

– CD69 – маркер активации дифференцировки NK-клеток [19];

– CD94⁺NKG2⁺ с синергичным функционированием CD94/NKG2A и CD94/NKG2C [11, 24, 27], CD94 – важный фактор в защите от вирусов [11, 27, 31, 39];

– CD94⁺NKG2A⁺, NKG2D⁺ и NKp46⁺ – синергично функционирующие [24, 36];

– CD158a, CD158b – маркеры восстановления и усиления NK-популяции, продуцирующей перфорин и гранзимы [23].

Цитокины и NK-популяции. Противоопухолевое действие врожденного иммунитета реализуется через модуляцию продукции наборов цитокинов, в результате чего в местах локализации опухоли продуцируются (доставляются) цитотоксические в отношении опухолевых клеток факторы. Индуцируется противоопухолевая NK-продукция интерферона (ИФН-гамма) [6, 15, 17, 20, 22, 23, 24, 29], фактора некроза опухолей (ФНО) [15, 24, 29]. Контроль NK-клеток осуществляется посредством интерлейкинов (ИЛ-2, 5, 12, 13, 15, 18) [15, 24, 30] и с участием колониестимулирующего фактора (CSF1) [37]. ИЛ-15 является ключевым, критическим для NK-клеточного созревания, дифференцировки и выживания; потенцирует цитотоксичность NKG2-популяций [6, 24, 30]. На супрессию функций NK-клеток оказывает влияние трансформирующий фактор роста (TGF-бета) опухолевой природы [8, 40]. CSF1 индуцирует на инфильтрирующих опухоль макрофагах появление RAE-1-дельта – специфического лиганда, регулирующего NKG2D-популяции [37].

Способность NK-клеток продуцировать цитокины ассоциирована со специфическими стадиями развития NK-клеток. CD56^{bright} NK-популяции эффективно продуцируют цитокины в ответ на стимулы, однако CD56^{dim} NK-клетки могут быть более эффективными в продуцировании цитокинов [24]. ФНО-альфа продуцируется NK-клетками в процессе их дифференцировки, а способность продуцировать ИФН-гамма NK-популяциями приобретается позднее – на фоне конкуренции с экспрессией CD56 и снижения продукции ИЛ-5 и ИЛ-13 [24].

Цитотоксические факторы NK-популяций. В результате трансформации фенотипов в соответствующие цитотоксические популяции клеток высвобождаются гранзимы А, В, К, перфорин и другие противоопухолевые агенты [6, 19, 23]. Эти факторы

системно противопоставлены разрозненным факторам опухолей (лактатдегидрогеназам, TGF-бета, CSF1, другим) [8, 37, 40].

NK-популяции с противоопухолевыми / антивирусными активностями (очередность: NK-популяции; опухолевые мишени, сцепленные с вирусами; эффекты NK-популяций).

– NKG2A⁺CD56^{bright}; «гуманизованная» мышинная В-клеточная лимфома; высвобождение ИФН-гамма популяцией, кооперация с NKp44-рецепторами для ингибирования В-клеточной трансформации, сцепленной с EBV [22];

– NKG2A⁺; в присутствии VACV популяция экспрессируется сильнее [19];

– NKG2A⁺KIR⁺; ограничивают литическую EBV-репликацию [28];

– NKG2A⁺ против EBV [11];

– NKG2A⁺KIR⁺, NKG2A⁺NKG2C⁺KIR⁺, NKG2C⁺KIR⁺; CMV-инфицированные производные моноцитов человека; KIR⁺NKG2C⁺ не влияет на ответ KIR⁺NKG2C⁺;

– NKG2C⁺; U266 (клетки множественной миеломы человека) от CMV-серопозитивных доноров, K562 (лейкемические клетки человека); стимуляция экспансии популяции в организме [6, 10], присутствие латентного CMV у здоровых доноров проявляется в усилении NK-цитотоксичности [6];

– NKG2C⁺CD57⁺; лимфомы; экспансия популяции в ответ на CMV [31];

– NKG2C⁺ (преимущественно); лимфомы мышей – после аллогенной трансплантации происходит обусловленное присутствием CMV действие популяции [30];

– NKG2C⁺ – противоопухолевое использование лигандов для NKG2C [33];

– NKG2C⁺; CMV – инфицированные эндотелиальные клетки аорты; характер модуляции популяции зависит от типа CMV-инфицированных клеток [10];

– NKG2C⁺NKG2A⁺; 221.АЕН (трансфецированные HLA-E⁺-клетки лимфомы человека); NK-цитотоксичность втрое выше, чем у нетрансфецированных, 221.АЕН и ИЛ15 способствуют экспансии популяции в организме [6, 33];

– NKG2C⁺CD94⁺; лимфома Бэркита; популяция участвует в защите кооперации с гамма-дельта-Т-клетками [11];

– NKG2C⁺NKG2A⁺KIR⁺; коинфекция EBV и CMV; стимуляция NK-популяции [11];

– NKG2C⁺CD56^{dim}/CD57⁺ (зрелые, цитотоксические); лейкемическая Т-клеточная лимфома; после трансплантации крови и реактивации CMV, популяция через два года увеличивается до 33 % всех лимфоцитов; продуцирует ФНО-альфа и ИФН-гамма против клеток лейкемической Т-клеточной лимфомы [29];

– NKG2D⁺; пациенты с HCV-индуцированными HCC; повышение экспрессии NKG2D на моноцитах при действии против опухолей с NKG2D-лигандами [8];

– NKG2D⁺; пациенты с аногенитальным раком (обнаруживается HPV); усиление NKG2D-обусловленной цитотоксичности, снижение восприимчивости к раку [13];

– NKG2D⁺ (NK92: химерные TN-клетки); ксенографты HCV-индуцированных HCC; популяция с экспрессией NKG2D и продукцией ИФН-гамма, эффективная против TGF-бета-продуцирующих опухолевых клеток [40];

– NKG2D-4-1BB-CD3z-CAR⁺-перенаправленные Т-клетки CD45RA⁺ памяти (CD45RA⁺NKG2D-CAR⁺) были цитотоксичными в отношении экспрессирующих лиганды к NKG2D остеосаркомным клеткам 531МП (лизировали их) *in vitro* и в организме мыши [16].

Из приведенных выше данных видно, что наиболее изученными NK-популяциями с РЛ NKG2-подсемейства являются мультифункциональные NKG2A⁺-, NKG2C⁺- и NKG2D⁺-популяции. Они выступают как распознающие гликопаттерны, инициаторные (в модуляции путей межклеточных коммуникаций) и базисные (для повышения селективности действия требуется присутствие дополнительных надстроечных / настроечных / тюнинговых рецепторов). Известны и другие сочетания рецепторов в NK-популяциях [11, 12, 35, 39]. Таким образом, совокупность NK-популяций действует по принципу «сеть-в-сети».

Стратегии использования NK-популяций. Защитные NK-популяции синергичны с прочими клеточными (CD8⁺ Т-клетками, клетками крови, макрофагами, дендритными клетками) и сложными системами иммунитета. Важную роль играют накопление в организме противоопухолевых/антивирусных циркулирующих моноцитов с последующей их доставкой к опухоли; инфильтрационная экспансия клеток сетевого NK-компартамента в микроокружение опухоли.

Мультифункциональность генетических включений в геноме человека пока еще малоизучена, как, например, в случае выраженных эндогенных, подобных ретровирусным включений – около 8 % повторов в геноме человека [18]. Такие включения локализованы с генами защиты (лектиноподобными компонентами комплемента C4B и C4A [3]), что должно обеспечивать кофункционирование в защитном направлении [18]. Результатом такой защиты могли бы быть инициация и пролонгирование присутствия в организме сдерживающих экспансию вирусов пула протекторных NK-популяций. Примерами могут служить многочисленные случаи (латентная CMV-инфекция) сероположительных здоровых людей (не пациентов). Кроме того, более 90 % популяции взрослых людей (не обязательно пациентов) асимптоматически «переносят» присутствие EBV [7]. Таким образом, существующий в организме адаптивный репертуар профилактически и терапевтически значимых защитных NK-популяций открывает перспективы их применения про-

тив активных эпидемически значимых вирусных инфекций, а также против инициации и прогрессирования опухолей.

NKG2-рецепторы и их лиганды формируют метаболическую надзорную ось коммуникаций между лимфоидными и миелоидными клетками иммунитета; костимулируют цитотоксические ответы через NKp46-рецепторы NK-клеток и цитотоксические рецепторы Т-клеток; индуцируют наборы противоопухолевых и противовирусных цитокинов; поддерживают пролиферацию и выживание эффекторных клеток [36]. Это может быть использовано при выработке путей и стратегий борьбы с опухолями, в том числе через противовирусное действие. В результате достигается рост числа и внутриопухолевая экспансия востребованных NK-клеточных типов и популяций [11, 14, 15, 27]. Действие NK-популяций согласовано с системой комплемента [21].

Ниже приведены перспективные возможности использования NK-популяций:

- NKG2⁺-популяции для создания новых противовирусных стратегий (как в случаях HIV1) [31, 39];

- направленное использование NKG2D⁺-популяций против опухолей с использованием NKG2D-рецепторов надзорных эффекторных NK-клеток, которые в дежурном режиме проводят мониторинг появления/инициации на стрессовых клетках опухолевых лигандов – предвестников опухолей [8, 14]. При этом клетки, экспрессирующие NKG2D-лиганды (как в случае сверхэкспрессии комплексов у стрессовых клеток кишечника), распознаются и элиминируются надзорными клетками, что направлено на предотвращение карциногенеза, например, развитие рака прямой кишки [14];

- CD56^{bright}NKG2A⁺-популяция в коррекции EBV-ассоциированных лимфом [22];

- терапия пациентов с острой лимфобластической лейкемией путем восстановления и увеличения NK-популяции с экспрессией CD158a, CD158b, перфорина и гранзима К среди NK-популяций, отличающихся экспрессией типов гранзима [23];

- использование трансплантации крови с терапевтическими NK-популяциями против гематологических опухолей [30];

- направленная с вовлечением NK-популяций регуляция взаимодействий адаптерными белками DAP12 и DAP10 [12, 27, 33];

- использование NK-популяций на основе ортологов и паралога РЛ млекопитающих для терапии пациентов [39];

- применение противоопухолевых генетически модифицированных химерных NK-популяций CAR[*chimeric antigen receptor*]-Т-клеток (например, с экспрессированным химерным рецептором TN, включающим внеклеточный и трансмембранный домены TGF-бета-типа-II-рецептора и внутрикле-

точный домен NK-клеточного активирующего рецептора NKG2D [40]).

Перспективными являются профилактические и терапевтические возможности предотвращения трансформации дисбиотических состояний мукозальных биотопов открытых полостей организма в опухолевые, в том числе с участием активирующей DDR-пути (*DNA damage response*) системы NKG2D/NKG2D-лиганды NK-популяций, а также действия пробиотических лектинов с цитокиноподобными активностями [5, 13, 14]. Поскольку при микробно-вирусных дисбиозах пробиотические лектины могут быть избирательно направлены на условные патогены (в том числе измененные в условиях воспаления) и могут выполнять функции пробиотиков при отсутствии пробиотической клеточной микрофлоры в мукозальных биотопах на фоне присутствия в биотопах HPV – потенциальных индукторов вагинального рака, можно прогнозировать противораковый / противовирусный синергизм пробиотических лектинов и NKG2D-обусловленной цитотоксичности, снижающей восприимчивость к раку [5, 13, 38].

Выводы. Влияние на сеть NK-популяций лектиновых (инициирующих каскады коммуникаций распознавания), Ig-подобных, цитотоксических, CD- и других рецепторов, а также их лигандов (в том числе ГК, модулирующих РЛ) перспективно для формирования и регуляции в организме пролонгированных противоопухолевых и противовирусных процессов. Отсутствие ключевых ориентированных NK-популяций с защитными функциями может рассматриваться как дополнительный новый мультифакторный критерий риска вирусных и онкологических болезней у индивидуума или контингента индивидуумов территории, региона. Целесообразно проводить диагностику имеющихся в организме ключевых NK-популяций для стратегической оценки противоопухолевого и противовирусного статуса доноров и пациентов, выработки оптимизированных персонализированных комбинированных режимов лечения, а также для конструирования профилактико-терапевтических клеточно-цитокиновых сочетаний с участием химерных генно-модифицированных NK-популяций типа CAR-T, например, для высокоэффективной направленной / селективной CAR-T-терапии рака [9, 16, 40]. Приведенные данные могут быть использованы для разработки новых противоопухолевых, противовирусных и вакцинных препаратов и стратегий. К перспективным лигандам межклеточных коммуникаций иммунного надзора относятся пробиотические лектины [3, 4].

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Лектиновые рецепторы в коммуникациях / М.В. Лахтин, В.М. Лахтин, В.А. Алёшкин, С.С. Афанасьев // *News of science and education*. – 2018. – Т. 2, № 3. – С. 76–98.
2. Лектины в антираковых стратегиях / М.В. Лахтин, В.М. Лахтин, В.А. Алёшкин, М.С. Афанасьев, С.С. Афанасьев // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2018. – Т. 3, № 4. – С. 69–77.
3. Новые гликоконъюгаты-распознающие системы в прогнозировании антиинфекционного интерактома человека / М.В. Лахтин, В.М. Лахтин, С.С. Афанасьев, В.А. Алёшкин // *Здоровье и образование в XXI веке. Серия: Медицина*. – 2015. – Т. 17, № 4. – С. 378–383.
4. Надзор за микробиоценозами: новые подходы / М.В. Лахтин, В.М. Лахтин, С.С. Афанасьев, А.Л. Байракова, В.А. Алёшкин // *Обеспечение эпидемиологического благополучия: вызовы и решения: материалы XI Съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов / под ред. А.Ю. Поповой*. – СПб.: ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, 2017. – С. 436.
5. Кандидные маркеры болезней урогенитальных биотопов: реактивность к лектинам пробиотиков / М.В. Лахтин, В.М. Лахтин, С.С. Афанасьев, А.Л. Байракова, В.А. Алёшкин, М.С. Афанасьев // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2018. – Т. 3, № 1. – С. 49–53.
6. Latent cytomegalovirus infection enhances anti-tumour cytotoxicity through accumulation of NKG2C⁺ NK cells in healthy humans / A.B. Bigley, K. Rezvani, N. Shah, T. Sekine, N. Balneger, M. Pistillo [et al.] // *Clinical & Experimental Immunology*. – 2016. – Vol. 185, № 2. – P. 239–251.
7. NK cell influence on the outcome of primary Epstein-Barr virus infection / O. Chijioke, V. Landtwing, C. Münz // *Frontiers in Immunology*. – 2016. – Vol. 7, № 323. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00323
8. Immune evasion mediated by tumor-derived lactate dehydrogenase induction of NKG2D ligands on myeloid cells in glioblastoma patients / C.A. Crane, K. Austgen, K. Haberthur, C. Hofmann, K.W. Moyes, L. Avanesyan [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. – 2014. – Vol. 111, № 35. – P. 12823–12828.
9. Exploiting natural killer group 2D receptors for CAR T-cell therapy / B. Demoulin, W.J. Cook, J. Murad, D.J. Graber, M.-L. Sentman, C. Loney [et al.] // *Future Oncology*. – 2017. – Vol. 13, № 18. – P. 1593–1605.
10. Cytomegalovirus-infected primary endothelial cells trigger NKG2C⁺ natural killer cells / Z. Djaoud, R. Riou, P.J. Gavlovsky, S. Mehlal, C. Bressollette, N. Gérard [et al.] // *Journal of Innate Immunity*. – 2016. – Vol. 8, № 4. – P. 374–385.
11. Two alternate strategies for innate immunity to Epstein-Barr virus: One using NK cells and the other NK cells and gamma-delta T cells / Z. Djaoud, L.A. Guethlein, A. Horowitz, T. Azzi, N. Nemat-Gorgani, D. Olive, D. Nadal [et al.] // *The Journal of Experimental Medicine*. – 2017. – Vol. 214, № 6. – P. 1827–1841.
12. NKG2H-expressing T cells negatively regulate immune responses / D. Dukovska, D. Fernández-Soto, M. Valés-Gómez, H.T. Reyburn // *Frontiers in Immunology*. – 2018. – Vol. 9, № 390. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00390
13. A functional polymorphism in the NKG2D gene modulates NK-cell cytotoxicity and is associated with susceptibility to Human Papilloma Virus-related cancers / J.L. Espinoza, V.H. Nguyen, H. Ichimura, T.T. Pham, C.H. Nguyen, T.V. Pham [et al.] // *Scientific Reports*. – 2016. – Vol. 6, № 39231. DOI: 10.1038/srep39231
14. Espinoza J.L., Minami M. Sensing bacterial-induced DNA damaging effects via natural killer group 2 member D immune receptor: From dysbiosis to autoimmunity and carcinogenesis // *Frontiers in Immunology*. – 2018. – Vol. 9, № 52. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00052
15. Fehniger T.A., Cooper M.A. Harnessing NK cell memory for cancer immunotherapy // *Trends in Immunology*. – 2016. – Vol. 37, № 12. – P. 877–888.
16. Memory T Cells Expressing an NKG2D-CAR Efficiently Target Osteosarcoma Cells / L. Fernandez, J.-Y. Metais, A. Escudero, M. Vela, J. Valentin, I. Vallcorba [et al.] // *Clinical Cancer Research*. – 2017. – Vol. 23, № 19. – P. 5824–5835. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0075
17. Georgantzou A., Papadopoulos N.G. Postnatal innate immune development: From birth to adulthood // *Frontiers in Immunology*. – 2017. – Vol. 8, № 957. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00957
18. Identification of a novel HERV-K (HML10): Comprehensive characterization and comparative analysis in non-human primates provide insights about HML10 proviruses structure and diffusion / N. Grandi, M. Cadeddu, M.P. Pisano, F. Esposito, J. Blomberg, E. Tramontano // *Mobile DNA*. – 2017. Vol. 8, № 15. DOI: 10.1186/s13100-017-0099-7
19. Weak vaccinia virus-induced NK cell regulation of CD4 T cells is associated with reduced NK cell differentiation and cytolytic activity / S.D. Hatfield, K.A. Daniels, C.L. O'Donnell, S.N. Waggoner, R.M. Welsh // *Virology*. – 2018. – Vol. 519. – P. 131–144.
20. Defective natural killer cell anti-viral capacity in paediatric HBV infection / I.L. Heiberg, L.J. Pallett, T.N. Winther, B. Høgh, M.K. Maini, D. Peppas // *Clinical & Experimental Immunology*. – 2015. – Vol. 179, № 3. – P. 466–476.
21. Transient complement inhibition promotes a tumor-specific immune response through the implication of natural killer cells / V. Janelle, M.P. Langlois, E. Tarra, P. Lapierre, L. Poliquin, A. Lamarre // *Cancer Immunology Research*. – 2014. – Vol. 2, № 3. – P. 200–206.
22. Tonsillar CD56^{bright}NKG2A⁺ NK cells restrict primary Epstein-Barr virus infection in B cells via IFN-gamma / A. Jud, M. Kotur, C. Berger, C. Gysin, D. Nadal, A. Lünemann // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8, № 4. – P. 6130–6141.
23. Phenotype of NK cells determined on the basis of selected immunological parameters in children treated due to acute lymphoblastic leukemia / S. Koltan, R. Debski, A. Koltan, E. Grzesk, B. Tejza, A. Eljaszewicz [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2015. – Vol. 94, № 52. – P. 2369. DOI: 10.1097/MD.0000000000002369
24. High-resolution phenotyping identifies NK cell subsets that distinguish healthy children from adults / S. Mahapatra, E.M. Mace, C.G. Minard, L.R. Forbes, A. Vargas-Hernandez, T.K. Duryea [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, № 8. – P. e0181134. DOI: 10.1371/journal.pone.0181134

25. Cytomegalovirus-driven adaptive-like natural killer cell expansions are unaffected by concurrent chronic hepatitis virus infections / D.F.G. Malone, S. Lunemann, J. Hengst, H.G. Ljunggren, M.P. Manns, J.K. Sandberg [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2017. – Vol. 8, № 525. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00525.
26. Contrasting adult and infant immune responses to HIV infection and vaccination / D.R. Martinez, S.R. Permar, G.G. Fouda // *Clinical and Vaccine Immunology*. – 2015. – Vol. 23, № 2. – P. 84–94.
27. Adaptive reconfiguration of the human NK-cell compartment in response to cytomegalovirus: A different perspective of the host-pathogen interaction / A. Muntasell, C. Vilches, A. Angulo, M. López-Botet // *European Journal of Immunology*. – 2013. – Vol. 43, № 5. – P. 1133–1141.
28. Münz C. Epstein-Barr virus-specific immune control by innate lymphocytes // *Frontiers in Immunology*. – 2017. – Vol. 8, № 1658. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01658
29. Expansion of NKG2C-expressing natural killer cells after umbilical cord blood transplantation in a patient with peripheral T-cell lymphoma with cytotoxic molecules / T. Muta, T. Yoshihiro, F. Jinnouchi, K. Aoki, Y. Kochi, T. Shima [et al.] // *Internal Medicine*. – 2018. – Vol. 57, № 6. – P. 861–866.
30. Peled J.U., Jenq R.R. Not just leukemia: CMV may protect against lymphoma recurrence after allogeneic transplant // *Leukemia & Lymphoma*. – 2017. – Vol. 58, № 4. – P. 759–761.
31. Peppas D. Natural killer cells in human immunodeficiency virus-1 infection: spotlight on the impact of human cytomegalovirus // *Frontiers in Immunology*. – 2017. – Vol. 8, № 1322. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01322
32. Natural killer cell subsets and receptor expression in peripheral blood mononuclear cells of a healthy Korean population: Reference range, influence of age and sex, and correlation between NK cell receptors and cytotoxicity / M.T. Phan, S. Chun, S.H. Kim, A.K. Ali, S.H. Lee, S. Kim [et al.] // *Human Immunology*. – 2017. – Vol. 78, № 2. – P. 103–112.
33. Elusive role of the CD94/NKG2C NK cell receptor in the response to cytomegalovirus: Novel experimental observations in a reporter cell system / A. Pupuleku, M. Costa-García, D. Farré, H. Hengel, A. Angulo, A. Muntasell [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2017. – Vol. 8, № 1317. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01317
34. Schrawat S., Kumar D., Rouse B.T. Herpesviruses: Harmonious Pathogens but Relevant Cofactors in Other Diseases? // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2018. – Vol. 8, № 177. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00177
35. The expression of human natural killer cell receptors in early life / Y. Sundström, C. Nilsson, G. Lilja, K. Kärre, M. Troye-Blomberg, L. Berg // *Scandinavian Journal of Immunology*. – 2007. – Vol. 66, № 2–3. – P. 335–344.
36. Stojanovic A., Correia M.P., Cerwenka A. The NKG2D/NKG2DL axis in the crosstalk between lymphoid and myeloid cells in health and disease // *Frontiers in Immunology*. – 2018. – Vol. 9, № 827. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00827
37. Tumor-derived CSF-1 induces the NKG2D ligand RAE-1-delta on tumor-infiltrating macrophages / T.W. Thompson, B.T. Jackson, P.J. Li, J. Wang, A.B. Kim, K.T.H. Huang [et al.] // *Elife*. – 2018. – Vol. 7, № e32919. DOI: 10.7554/eLife.32919
38. Natural killer cell-based immunotherapy in gynecologic malignancy: A review / L.D. Uppendahl, C.M. Dahl, J.S. Miller, M. Felices, M.A. Geller // *Frontiers in Immunology*. – 2018. – Vol. 8, № 1825. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01825
39. Walter L., Petersen B. Diversification of both KIR and NKG2 natural killer cell receptor genes in macaques – implications for highly complex MHC-dependent regulation of natural killer cells // *Immunology*. – 2017. – Vol. 150, № 2. – P. 139–145.
40. Augmented anti-tumor activity of NK-92 cells expressing chimeric receptors of TGF-beta-R II and NKG2D / Z. Wang, L. Guo, Y. Song, Y. Zhang, D. Lin, B. Hu [et al.] // *Cancer Immunology, Immunotherapy*. – 2017. – Vol. 66, № 4. – P. 537–548.
41. NKG2D and its ligands: "One for all, all for one" / A. Zingoni, R. Molfetta, C. Fionda, A. Soriani, R. Paolini, M. Cipitelli [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2018. – Vol. 9, № 476. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00476

Распознающие гликопаттерны nk-клетки против опухолей на фоне эпидемически значимых вирусных инфекций / М.В. Лахтин, В.М. Лахтин, В.А. Алёшкин, С.С. Афанасьев // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 1. – С. 144–153. DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.16



NK-CELLS THAT IDENTIFY GLYCOPATTERNS AND THEIR ANTI-TUMOR POTENTIAL AGAINST A BACKGROUND OF EPIDEMICALLY SIGNIFICANT VIRAL INFECTIONS

M.V. Lakhtin, V.M. Lakhtin, V.A. Aleshkin, S.S. Afanasiev

G.N. Gabrichevskiy's Moscow Scientific Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admirala Makarova Str., Moscow, 212125, Russian Federation

Risks related to tumors development against a background of viral infections as well as factors that determine such risks or reduce them have not been examined profoundly so far. Our research goal was to accomplish a scientific review of research on a potential possessed by populations of lectin NK-cells (natural killers) in a body; such populations can have variable sets of lectin and other functionally significant cell surface receptors against tumors in a situation when viruses, including epidemically significant ones, penetrate a body. It is shown that co-functioning of various receptors and their ligands that redistribute cytokines (glycopattern-identifying lectin (basis) receptors, Ig-similar receptors, cytotoxic receptors, and other effector (adjusting) receptors) plays a significant role in intercellular communications and effects produced by NK-populations. NK-populations network is a promising resource for body protection and it should be taken into account when developing new anti-tumor and anti-viral preventive and medical strategies. When certain NK-populations with protective functions are absent in a body, it can be considered a new multi-factor risk of viral and oncologic diseases in an individual or a contingent living in a specific region. The reviewed data can be applied to develop new anti-tumor and anti-viral medications and vaccines as well as medical strategies. Probiotic lectins are promising ligands of intercellular communications associated with immune surveillance.

Key words: viral infections, tumors, multi-factor disease, risk factors, receptor lectins, NK-cells, anti-tumor strategies.

References

1. Lakhtin M.V., Lakhtin V.M., Aleshkin V.A., Afanas'ev C.S. Lektinovy retseptory v kommunikatsiyakh. *News of science and education*, 2018, vol. 2, no. 3, pp. 76–98 (in Russian).
2. Lakhtin M.V., Lakhtin V.M., Aleshkin V.A., Afanas'ev M.S., Afanas'ev S.S. Lektiny v antirakovykh strategiyakh. *Acta Biomedica Scientifica*, 2018, vol. 3, no. 4, pp. 69–77 (in Russian).
3. Lakhtin M.V., Lakhtin V.M., Afanas'ev S.S., Aleshkin V.A. Novye glikokon'yugaty-raspoznayushchie sistemy v prognozirovani antiinfektsionnogo interaktoma cheloveka. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke. Seriya Meditsina*, 2015, vol. 17, no. 4, pp. 378–383 (in Russian).
4. Lakhtin M.V., Lakhtin V.M., Afanas'ev S.S. [et al.]. Nadzor za mikrobitsenozami: novye podkhody. Obespechenie epidemiologicheskogo blagopoluchiya: vyzovy i resheniya: materialy XI s'ezda Vserossiiskogo nauchno-prakticheskogo obshchestva epidemiologov, mikrobiologov i parazitologov. Moscow, 2017. In: A. Yu. Popova ed. Sankt-Peterburg, FBUN NII epidemiologii i mikrobiologii imeni Pastera Publ., 2017, 436 p. (in Russian).
5. Lakhtin M.V., Lakhtin V.M., Afanas'ev S.S., Bairakova A.L., Aleshkin V.A., Afanas'ev M.S. Kandidnye markery boleznei urogenital'nykh biotopov: reaktivnost' k lektinam probiotikov. *Acta Biomedica Scientifica*, 2018, vol. 3, no. 1, pp. 49–53 (in Russian).
6. Bigley A.B., Rezvani K., Shah N., Sekine T., Balneger N., Pistillo M. [et al.]. Latent cytomegalovirus infection enhances anti-tumour cytotoxicity through accumulation of NKG2C⁺ NK cells in healthy humans. *Clinical & Experimental Immunology*, 2016, vol. 185, no. 2, pp. 239–251.

© Lakhtin M.V., Lakhtin V.M., Aleshkin V.A., Afanasiev S.S., 2019

Mikhail V. Lakhtin – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher at G.N. Gabrichevskiy's Moscow Scientific Research Institute for Epidemiology and Microbiology (e-mail: info@gabrich.com; tel.: +7 (495) 708-02-62; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3311-0367>).

Vladimir M. Lakhtin – Candidate of Biological Sciences, Chief Researcher at G.N. Gabrichevskiy's Moscow Scientific Research Institute for Epidemiology and Microbiology (e-mail: lakhtinv@yandex.ru; tel: +7 (495) 708-02-62; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1737-0887>).

Vladimir A. Aleshkin – Doctor of Biological Sciences, Professor, Honored Scientist, Research Supervisor at G.N. Gabrichevskiy's Moscow Scientific Research Institute for Epidemiology and Microbiology (e-mail: info@gabrich.com; tel: +7-985-998-01-22; ORCID: <https://orcid.org/000-0001-6785-0016>).

Stanislav S. Afanasiev – Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Scientist, Chief Researcher at G.N. Gabrichevskiy's Moscow Scientific Research Institute for Epidemiology and Microbiology (e-mail: afanasievss409.4@bk.ru; tel: +7-903-667-20-68; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6497-1795>).

7. Chijioke O., Landtwing V., Münz C. NK cell influence on the outcome of primary Epstein-Barr virus infection. *Frontiers Immunology*, 2016, vol. 7, no 323. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00323
8. Crane C.A., Austgen K., Habethur K., Hofmann C., Moyes K.W., Avanesyan L. Immune evasion mediated by tumor-derived lactate dehydrogenase induction of NKG2D ligands on myeloid cells in glioblastoma patients [et al.]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2014, vol. 111, no 35, pp. 12823–12828.
9. Demoulin B., Cook W.J., Murad J., Graber D.J., Sentman M.-L., Loney C. Exploiting natural killer group 2D receptors for CAR T-cell therapy [et al.]. *Future Oncology*, 2017, vol. 13, no. 18, pp. 1593–1605.
10. Djaoud Z., Riou R., Gavlovsky P.J., Mehral S., Bressollette C., Gérard N. [et al.]. Cytomegalovirus-infected primary endothelial cells trigger NKG2C⁺ natural killer cells. *Journal of Innate Immunity*, 2016, vol. 8, no. 4, pp. 374–385.
11. Djaoud Z., Guethlein L.A., Horowitz A., Azzi T., Nemat-Gorgani N., Olive D., Nadal D. [et al.]. Two alternate strategies for innate immunity to Epstein-Barr virus: One using NK cells and the other NK cells and gamma-delta T cells. *The Journal of Experimental Medicine*, 2017, vol. 214, no. 6, pp. 1827–1841.
12. Dukovska D., Fernández-Soto D., Valés-Gómez M., Reyburn H.T. NKG2H-expressing T cells negatively regulate immune responses. *Frontiers in Immunology*, 2018, vol. 9, no. 390. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00390
13. Espinoza J.L., Nguyen V.H., Ichimura H., Pham T.T., Nguyen C.H., Pham T.V. [et al.]. A functional polymorphism in the NKG2D gene modulates NK-cell cytotoxicity and is associated with susceptibility to Human Papilloma Virus-related cancers. *Scientific Reports*, 2016, vol. 6, no. 39231. DOI: 10.1038/srep39231
14. Espinoza J.L., Minami M. Sensing bacterial-induced DNA damaging effects via natural killer group 2 member D immune receptor: From dysbiosis to autoimmunity and carcinogenesis. *Frontiers in Immunology*, 2018, vol. 9, no. 52. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00052
15. Fehniger T.A., Cooper M.A. Harnessing NK cell memory for cancer immunotherapy. *Trends in Immunology*, 2016, vol. 37, no. 12, pp. 877–888.
16. Fernandez L., Metais J.-Y., Escudero A., Vela M., Valentin J., Vallcorba I. [et al.]. Memory T Cells Expressing an NKG2D-CAR Efficiently Target Osteosarcoma Cells. *Clinical Cancer Research*, 2017, vol. 23, no. 19, pp. 5824–5835. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0075
17. Georgountzou A., Papadopoulos N.G. Postnatal innate immune development: From birth to adulthood. *Frontiers in Immunology*, 2017, vol. 8, no. 957. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00957
18. Grandi N., Cadeddu M., Pisano M.P., Esposito F., Blomberg J., Tramontano E. Identification of a novel HERV-K(HML10): Comprehensive characterization and comparative analysis in non-human primates provide insights about HML10 proviruses structure and diffusion. *Mobile DNA*, 2017, vol. 8, no. 15. DOI: 10.1186/s13100-017-0099-7
19. Hatfield S.D., Daniels K.A., O'Donnell C.L., Waggoner S.N., Welsh R.M. Weak vaccinia virus-induced NK cell regulation of CD4 T cells is associated with reduced NK cell differentiation and cytolytic activity. *Virology*, 2018, vol. 519, pp. 131–144.
20. Heiberg I.L., Pallett L.J., Winther T.N., Høgh B., Maini M.K., Peppas D. Defective natural killer cell anti-viral capacity in paediatric HBV infection. *Clinical & Experimental Immunology*, 2015, vol. 179, no. 3, pp. 466–476.
21. Janelle V., Langlois M.P., Tarrab E., Lapierre P., Poliquin L., Lamarre A. Transient complement inhibition promotes a tumor-specific immune response through the implication of natural killer cells. *Cancer Immunology Research*, 2014, vol. 2, no. 3, pp. 200–206.
22. Jud A., Kotur M., Berger C., Gysin C., Nadal D., Lünemann A. Tonsillar CD56^{bright}NKG2A⁺ NK cells restrict primary Epstein-Barr virus infection in B cells via IFN-gamma. *Oncotarget*, 2017, vol. 8, no. 4, pp. 6130–6141.
23. Koltan S., Debski R., Koltan A., Grzesk E., Tejsa B., Eljaszewicz A. [et al.]. Phenotype of NK cells determined on the basis of selected immunological parameters in children treated due to acute lymphoblastic leukemia. *Medicine (Baltimore)*, 2015, vol. 94, no. 52, 2369 p. DOI: 10.1097/MD.0000000000002369
24. Mahapatra S., Mace E.M., Minard C.G., Forbes L.R., Vargas-Hernandez A., Duryea T.K. [et al.]. High-resolution phenotyping identifies NK cell subsets that distinguish healthy children from adults. *Public Library of Science*, 2017, vol. 12, no. 8, pp. e0181134. DOI: 10.1371/journal.pone.0181134
25. Malone D.F.G., Lunemann S., Hengst J., Ljunggren H.G., Manns M.P., Sandberg J.K. [et al.]. Cytomegalovirus-driven adaptive-like natural killer cell expansions are unaffected by concurrent chronic hepatitis virus infections. *Frontiers in Immunology*, 2017, vol. 8, no. 525. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00525
26. Martinez D.R., Permar S.R., Fouda G.G. Contrasting adult and infant immune responses to HIV infection and vaccination. *Clinical and Vaccine Immunology*, 2015, vol. 23, no. 2, pp. 84–94.
27. Muntasell A., Vilches C., Angulo A., López-Botet M. Adaptive reconfiguration of the human NK-cell compartment in response to cytomegalovirus: A different perspective of the host-pathogen interaction. *European Journal of Immunology*, 2013, vol. 43, no. 5, pp. 1133–1141.
28. Münz C. Epstein-Barr virus-specific immune control by innate lymphocytes. *Frontiers in Immunology*, 2017, vol. 8, no. 1658. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01658
29. Muta T., Yoshihiro T., Jinnouchi F., Aoki K., Kochi Y., Shima T. [et al.]. Expansion of NKG2C-expressing natural killer cells after umbilical cord blood transplantation in a patient with peripheral T-cell lymphoma with cytotoxic molecules. *Internal Medicine*, 2018, vol. 57, no. 6, pp. 861–866.
30. Peled J.U., Jenq R.R. Not just leukemia: CMV may protect against lymphoma recurrence after allogeneic transplant. *Leukemia & Lymphoma*, 2017, vol. 58, no. 4, pp. 759–761.
31. Peppas D. Natural killer cells in human immunodeficiency virus-1 infection: spotlight on the impact of human cytomegalovirus. *Frontiers in Immunology*, 2017, vol. 8, no. 1322. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01322

32. Phan M.T., Chun S., Kim S.H., Ali A.K., Lee S.H., Kim S. [et al.]. Natural killer cell subsets and receptor expression in peripheral blood mononuclear cells of a healthy Korean population: Reference range, influence of age and sex, and correlation between NK cell receptors and cytotoxicity. *Human Immunology*, 2017, vol. 78, no. 2, pp. 103–112.
33. Pupuleku A., Costa-García M., Farré D., Hengel H., Angulo A., Muntasell A [et al.]. Elusive role of the CD94/NKG2C NK cell receptor in the response to cytomegalovirus: Novel experimental observations in a reporter cell system. *Frontiers in Immunology*, 2017, vol. 8, no. 1317. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01317
34. Sehwat S., Kumar D., Rouse B.T. Herpesviruses: Harmonious Pathogens but Relevant Cofactors in Other Diseases? *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2018, vol. 8, no. 177. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00177
35. Sundström Y., Nilsson C., Lilja G., Kärre K., Troye-Blomberg M., Berg L. The expression of human natural killer cell receptors in early life. *Scandinavian Journal of Immunology*, 2007, vol. 66, no. 2–3, pp. 335–344.
36. Stojanovic A., Correia M.P., Cerwenka A. The NKG2D/NKG2DL axis in the crosstalk between lymphoid and myeloid cells in health and disease. *Frontiers in Immunology*, 2018, vol. 9, no. 827. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00827
37. Thompson T.W., Jackson B.T., Li P.J., Wang J., Kim A.B., Huang K.T.H. [et al.]. Tumor-derived CSF-1 induces the NKG2D ligand RAE-1-delta on tumor-infiltrating macrophages. *Elife*, 2018, vol. 7, no. e32919. DOI: 10.7554/eLife.32919
38. Uppendahl L.D., Dahl C.M., Miller J.S., Felices M., Geller M.A. Natural killer cell-based immunotherapy in gynecologic malignancy: A review. *Frontiers in Immunology*, 2018, vol. 8, № 1825. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01825
39. Walter L., Petersen B. Diversification of both KIR and NKG2 natural killer cell receptor genes in macaques – implications for highly complex MHC-dependent regulation of natural killer cells. *Immunology*, 2017, vol. 150, № 2, pp. 139–145.
40. Wang Z., Guo L., Song Y., Zhang Y., Lin D., Hu B. [et al.]. Augmented anti-tumor activity of NK-92 cells expressing chimeric receptors of TGF-beta-R II and NKG2D. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 2017, vol. 66, no. 4, pp. 537–548.
41. Zingoni A., Molfetta R., Fionda C., Soriani A., Paolini R., Cippitelli M. [et al.]. NKG2D and its ligands: "One for all, all for one". *Frontiers in Immunology*, 2018, vol. 9, no. 476. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00476

Lakhtin M.V., Lakhtin V.M., Aleshkin V.A., Afanasiev S.S. NK-cells that identify glycopatterns and their anti-tumor potential against a background of epidemically significant viral infections. Health Risk Analysis, 2019, no. 1, pp. 144–153. DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.16.eng

Получена: 18.10.2018

Принята: 26.01.2019

Опубликована: 30.03.2019