

## 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 антигеномным 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, доктор медицинских 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<sup>+</sup> Т-клетках (синергичных с системным компонентом человека [21]), некоторых аутореактивных CD4<sup>+</sup> 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<sup>bright</sup> и CD56<sup>dim</sup> соответственно. CD56<sup>bright</sup> NK-популяции характеризуются высокой степенью экспрессии CD94. CD56<sup>dim</sup> 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<sup>+</sup>NKG2<sup>+</sup>/KIR<sup>+</sup> и МНС-класс-I-гликопротеинами в ответ на появление аномальных паттерновых лигандов, перераспределяют активности NK-популяций. Реализация

мобильной памяти NK-клеток генетически predetermined. 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-I/KIR [39]. В инфицированных вирусами клетках (как в случае CMV) экспрессия HLA-класса-I 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 Lu49H<sup>+</sup> 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<sup>+</sup>NKG2C<sup>-</sup>/NKG2A<sup>+</sup>, 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<sup>-</sup>CD27<sup>+</sup>; CD11b<sup>-</sup>CD27<sup>-</sup> – маркеры сниженной степени дифференцировки (незрелости) NK-клеток [19];

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

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

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

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

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

– CD94<sup>+</sup>NKG2A<sup>+</sup>, NKG2D<sup>+</sup> и NKp46<sup>+</sup> – 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 инфильтрующей опухоли макрофагах появление RAЕ-1-дельта – специфического лиганда, регулирующего NKG2D-популяции [37].

Способность NK-клеток продуцировать цитокины ассоциирована со специфическими стадиями развития NK-клеток. CD56<sup>bright</sup> NK-популяции эффективно продуцируют цитокины в ответ на стимулы, однако CD56<sup>dim</sup> 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 приобретает 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<sup>+</sup>CD56<sup>bright</sup>; «гуманизованная» мышинная В-клеточная лимфома; высвобождение ИФН-гамма популяцией, кооперация с NKp44-рецепторами для ингибирования В-клеточной трансформации, сцепленной с EBV [22];

– NKG2A<sup>+</sup>; в присутствии VACV популяция экспрессируется сильнее [19];

– NKG2A<sup>+</sup>KIR<sup>-</sup>; ограничивают литическую EBV-репликацию [28];

– NKG2A<sup>+</sup> против EBV [11];

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

– NKG2C<sup>+</sup>; 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<sup>+</sup>CD57<sup>+</sup>; лимфомы; экспансия популяции в ответ на CMV [31];

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

– NKG2C<sup>+</sup> – противоопухолевое использование лигандов для NKG2C [33];

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

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

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

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

– NKG2C<sup>+</sup>CD56<sup>dim</sup>/CD57<sup>+</sup> (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<sup>+</sup>; пациенты с HCV-индуцированными НСС; повышение экспрессии NKG2D на моноцитах при действии против опухолей с NKG2D-лигандами [8];

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

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

– NKG2D-4-1BB-CD3z-CAR<sup>+</sup>-перенаправленные Т-клетки CD45RA<sup>-</sup> памяти (CD45RA<sup>-</sup>NKG2D-CAR<sup>+</sup>) были цитотоксичными в отношении экспрессирующих лиганды к NKG2D остеосаркомным клеткам 531MII (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<sup>+</sup>-, NKG2C<sup>-</sup> и NKG2D<sup>+</sup>-популяции. Они выступают как распознающие гликопаттерны, инициаторные (в модуляции путей межклеточных коммуникаций) и базисные (для повышения селективности действия требуется присутствие дополнительных надстроечных / настроечных / тунинговых 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<sup>+</sup> 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<sup>+</sup>-популяции для создания новых противовирусных стратегий (как в случаях HIV1) [31, 39];

- направленное использование NKG2D<sup>+</sup>-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<sup>bright</sup>NKG2A<sup>+</sup>-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<sup>+</sup> 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. Chijioko, 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<sup>+</sup> 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. Valentín, I. Vallcorba [et al.] // *Clinical Cancer Research*. – 2017. – Vol. 23, № 19. – P. 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, № 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. Tarrab, P. Lapierre, L. Poliquin, A. Lamarre // *Cancer Immunology Research*. – 2014. – Vol. 2, № 3. – P. 200–206.
22. Tonsillar CD56<sup>bright</sup>NKG2A<sup>+</sup> 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. Lektinovyie 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 prognozirovaniy 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 mikrobiotsenozami: 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<sup>+</sup> 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., Landtwin 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., Habertur 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., Mehla S., Bressollette C., Gérard N. [et al.]. Cytomegalovirus-infected primary endothelial cells trigger NKG2C<sup>+</sup> 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., Valentín 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. Georgantzou 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., Lapiere 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<sup>bright</sup>NKG2A<sup>+</sup> 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