

УДК: 612.017.1 (470.1)

ВЗАИМОСВЯЗЬ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ sCD56 И sCD16 С УРОВНЕМ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК, ЦИТОКИНОВ, ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ИММУННЫХ КОМПЛЕКСОВ И ЦИКЛИЧЕСКИХ НУКЛЕОТИДОВ У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА АРКТИЧЕСКОЙ ТЕРРИТОРИИ

© 2024 г. А. В. Самодова*, @, Л. К. Добродеева*, В. П. Патракеева*

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаверова Уральского отделения Российской академии наук, пр. Никольский, 20, г. Архангельск, 163020 Россия

@E-mail: annapoletaeva2008@yandex.ru

Поступила в редакцию 10.01.2024 г.

После доработки 15.05.2024 г.

Принята к публикации 15.05.2024 г.

Изучали содержание иммунокомпетентных клеток крови, фагоцитарную активность нейтрофилов, концентрации цитокинов, циркулирующих иммунных комплексов и уровни циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ) сыворотки крови с разным уровнем растворимых молекул адгезии NCAM (CD56) и иммуноглобулина Fc-рецептора III (CD16) у практически здоровых людей, проживающих на Арктической территории. Установлено, что увеличение концентрации в сыворотке крови sCD56 и sCD16 у практически здоровых взрослых лиц трудоспособного возраста ассоциировано с повышением содержания клеток с соответствующими мембранными рецепторами. Увеличение концентрации sCD56 происходит с повышением содержания НК-клеток (CD3-CD16+CD56+) и Т-НК клеток (CD3+CD16+CD56+). Увеличение уровня sCD16 сопровождается снижением содержания циркулирующих в крови лимфоцитов преимущественно Т-хелперов (CD3+CD4+), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+) и активированных Т-лимфоцитов (CD3+HLA DR+). Повышение концентраций sCD56 ассоциировано с увеличением содержания провоспалительных IL-1 β , IL-6, TNF- α и противовоспалительного IL-10. Концентрации циркулирующих иммунных комплексов повышаются с увеличением содержания sCD16 и sCD56. Повышение активности проведения сигнала с увеличением содержания лейкоцитов периферической крови CD16+ и CD56+ и шеддинга данных молекул происходит на фоне снижения концентраций цАМФ и цГМФ.

Ключевые слова: sCD56, sCD16, цитокины, циркулирующие иммунные комплексы, цАМФ, цГМФ
DOI: 10.31857/S1026347024060107, **EDN:** ukjzou

Кластер дифференциации CD56 обнаружен на клетках нейрогенного происхождения, мышечных клетках, натуральных киллерах, в том числе тимического происхождения, а также на различных популяциях Т-лимфоцитов, нейтрофилах, моноцитах, эпителиальных и дендритных клетках (Kussick, Wood, 2003; Gong *et al.*, 2013). Появление CD56 на поверхности клетки является одним из признаков ее зрелости (Abel *et al.*, 2018; Euchner *et al.*, 2021). CD56 опосредует проведение сигналов, направленных на усиление продукции и секреции хемокинов, интегринов, ферментов, цитокинов и других биологически активных веществ, характерных для данного типа клеток (Crinier *et al.*, 2020). В крови циркулируют мононуклеары

CD56^{dim} и CD56^{bright} с преобладанием секреции литических гранул перфоринов, гранзимов и цитокинов (Li *et al.*, 2020; Watanabe *et al.*, 2021). По сведениям, представленным в публикациях 2014–2016 гг., эти две популяции не только различаются фенотипически и функционально, но также по-разному представлены в системном кровообращении и тканях. CD56^{dim}-популяция составляет подавляющее большинство (80%–95%) НК-клеток периферической крови и характеризуется высокой экспрессией маркеров зрелого фенотипа (в том числе CD16/Fc γ RIIIa, необходимого для активации антител-зависимой цитотоксичности). В отличие от CD56^{dim}, CD56^{bright} НК-клетки представляют минорную популяцию в периферической

крови, но численно они преобладают в организме, поскольку составляют основную долю NK-клеток вторичных лимфоидных органов и других тканей. Кроме того, они характеризуются отсутствием или низкой экспрессией CD16 (CD16dim/neg) и низкой цитотоксической активностью. Вместе с тем для CD56bright NK-клеток описана высокая способность к продукции цитокинов и хемокинов (IFN γ , TNF α , GM-CSF, IL-10, IL-13, CCL3, CCL4), поэтому их ключевой функцией принято считать модулирование активности других клеток врожденного и адаптивного иммунитета (Justo *et al.*, 2014; Burke *et al.*, 2015; Riley *et al.*, 2015; Michel *et al.*, 2016;). После 2016 года стало понятно, что между CD56bright и CD56dim не существует такого четкого функционального разделения на иммунорегуляторные и цитотоксические и CD56bright клетки способны приобретать цитотоксичность при стимуляции определенными сочетаниями цитокинов. Их концентрация может повышаться в периферической крови (Melsen *et al.*, 2020; Saito *et al.*, 2024).

CD16-третий рецептор к Fc иммуноглобулинам (Fc γ RIII) выявлен на мембране гранулоцитов, тучных клеток, моноцитов, макрофагов, натуральных киллеров и лимфоцитах (Balkwill *et al.*, 2005; Meza Guzman *et al.*, 2020). Fc-фрагмент антител обеспечивает цитотоксичность иммуноглобулинов, чаще может связывать IgM, IgA и IgE. Способность мембранных сигнальных и рецепторных белков передвигаться по мембране и группироваться не специфична; в клетках многих типов различные интегральные белки наружного слоя мембраны, а не только Ig, способны образовывать агрегаты, обнаруживая сходность распознающей способности с таковой у антител (Loog, 1980; Lu *et al.*, 2012). Образование комплекса различных структур с FcR инициирует контактное взаимодействие клеток, в том числе адгезию, розеткообразование, агрегацию, а также комплементзависимый лизис (Stockmeyer *et al.*, 2003; Lemke *et al.*, 2022). Рецептор взаимодействует и с агрегатом Fc-Fc (Aguilar *et al.*, 2023), со структурами, подобными антителам и T-клеточному рецептору (Gardiner, 2008; Mareeva *et al.*, 2008; Kuwahara *et al.*, 2020), а также фрагментами их деградации (Gardiner, 2008). Взаимодействие с пептидом, связанным с молекулой главного комплекса гистосовместимости (Mareeva *et al.*, 2008), оказывает ингибирующее действие на клетки путем ограничения эффекта проведения сигналов через Toll-подобные рецепторы (Glaser *et al.*, 2023).

Известно, что популяция CD56+NK клеток проявляет более высокую цитотоксическую активность, чем популяция естественных киллерных клеток, отличающихся низкой экспрессией CD16 (Lanier *et al.*, 1986; Carville *et al.*, 2013).

Имеются разные позиции в объяснении причин сбрасывания клеткой мембранных рецепторов.

Есть мнение, что сбрасывание рецепторов происходит при снижении функциональной активности, в том числе при покое клетки (Brieva *et al.*, 1990). Ряд авторов предполагает что сбрасывание рецепторов необходимо для их обновления (Ashman, 1980, 1982). Тот факт, что интенсивность формирования антигенреактивных рецепторов ассоциирована с восстановлением способности клетки к иммунному ответу, позволил утверждать, что замена рецепторов необходима клетке для ее дифференцировки (Teale *et al.*, 1981; Ashman, 1982). Наиболее широко распространено мнение, что шеддинг рецепторов осуществляют активированные клетки; установлено повышение содержания внеклеточных сигнальных молекул под влиянием интерферонов (Brieva, 1990), продуктов секреции полиморфноядерных лейкоцитов (Samodova, Dobrodeeva, 2019).

Концентрации s-форм рецепторов в крови, межклеточной жидкости, секретах и экскретах колеблются в очень широких пределах — от долей нанogramма до нескольких микрограммов в 1 мл и зависят от типов рецептора и клетки, а также объекта исследования (Novikov, 2022). Наличие внеклеточного пула рецепторных структур у практически здоровых людей свидетельствует о том, что данный процесс является физиологическим. Это, в свою очередь, ставит вопросы нормативных пределов содержания пула внеклеточных молекул и их физиологических колебаний у практически здоровых людей. Представляют интерес сведения о влиянии неблагоприятных для организма человека климатических и экстремальных условий.

Уровни содержания sCD16, sCD56 варьируются при иммунологических нарушениях или связанных с ними заболеваниях. Так, сывороточные концентрации sCD16, sCD56 повышаются при коронарной недостаточности, ревматоидном артрите, атеросклерозе, онкологии (Masuda, Takahashi, 2002; Masuda *et al.*, 2003; Firsova *et al.*, 2019; Cai *et al.*, 2022).

Представляло интерес изучить содержание иммунокомпетентных клеток крови, фагоцитарную активность нейтрофилов, концентрации цитокинов, циркулирующих иммунных комплексов и уровни циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ) сыворотки крови с разным уровнем растворимых молекул адгезии NCAM (CD56) и иммуноглобулина Fc-рецептора III (CD16) у практически здоровых людей, проживающих на Арктической территории.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено иммунологическое обследование 178 практически здоровых на момент обследования человек в возрасте от 21 до 55 лет, 112 женщин и 66 мужчин, проживающих в Мурманской (поселки Ревда и Ловозеро; 67° с.ш. и 34° в.д.) области

и на архипелаге Шпицберген (Баренцбург; 80° с.ш. и 10° в.д.). Заключение о состоянии здоровья людей делали на основании анализа медицинской документации и результатов обследования врачебной комиссией в период профилактических осмотров. Обследование проводили в утренние часы (8.00–10.00) с согласия волонтеров и в соответствии с требованиями Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований (2000 г.), утвержденными комиссией по биоэтике при ИФПА ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН (протокол №5 от 11.02.2022). Критерии включения: 1) проживание на территории Арктической зоны Российской Федерации: Мурманская область и арх. Шпицберген; 2) заполнение информированного согласия; 3) практически здоровые на момент обследования люди. Критерий исключения: наличие в анамнезе острых и хронических заболеваний. Тип исследования ретроспективный, выборки случайные.

Комплекс иммунологического обследования включал изучение иммунограммы, фагоцитарной активности нейтрофильных лейкоцитов периферической крови. Фагоцитарную активность нейтрофильных гранулоцитов определяли с помощью тест-набора «Реакомплекс» (Россия); оценку результатов проводили по выявлению процента активных фагоцитов и фагоцитарному числу (среднее количество латексных частиц, поглощенных одним нейтрофилом, на 100 клеток) (Selvaraj et al., 1982). Дефицит активных фагоцитов регистрировали при результате менее 50%; дефицит интенсивности фагоцитоза определяли при уровне фагоцитарного числа менее 4.

Изучено содержание клеток с рецепторами CD3+, CD4+, CD8+, CD10+, CD16+, CD56+, CD25+, CD71+, HLADRII, CD95+) в периферической крови методом непрямой иммунопероксидазной реакции с использованием моноклональных антител («Сорбент», г. Москва) и клеток с рецепторами CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3+CD25+, CD3+HLADR+, CD3+CD16+CD56+, CD3-CD16+CD56+ методом проточной цитометрии с помощью аппарата Epics XL фирмы Beckman Coulter (США) реактивами «Immunotech a Beckman Coulter Company» (Франция).

В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Evolis» («Bio-RAD», Германия) согласно протоколам производителей изучали концентрации свободных sCD16, sCD56 («Elisa Kit», США), цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-10 («Bender MedSystems», Германия), циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) «Assay Design», США. Концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) к IgA, IgM, IgG исследовали

методом преципитации с использованием 3.5; 4.0; 7.5% ПЭГ-6000; реакцию оценивали на автоматическом анализаторе «Evolis» фирмы «Bio-RAD» (Германия).

Для изучения взаимосвязи концентрации в крови сывороточных рецепторов (sCD56, sCD16) и соответствующих их мембранных форм (CD56+, CD16+) с содержанием лимфоцитов с определенными маркерами дифференцировки, активизации и апоптоза, цитокинов, циркулирующих иммунных комплексов, аденилатциклазной активностью сыворотки крови исходные значения в базе данных разделили на выборки с низким и высоким содержанием свободных sCD56 и sCD16 относительно Q1 и Q4-квартиля.

Математический анализ результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ «Microsoft Excel 2010» и «Statistica 7.0» («StatSoft», США). Проверка законов распределения значений иммунологических показателей выполняли с использованием критерия Пирсона. По каждому из перечисленных показателей рассчитаны параметры описательной статистики (M – среднее арифметическое значение, σ – стандартное отклонение, m – стандартная ошибка среднего, R – размах, W – коэффициент вариации, границы 95%-го доверительного интервала, показатель корреляции – r). Статистическая значимость различий присваивалась при значении $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Методом множественного корреляционного анализа установлено, что увеличение содержания в сыворотке крови sCD56 и sCD16 ассоциировано с повышением концентраций циркулирующих в периферической венозной крови CD56+ ($r = 0.52$; $p = 0.0029$) и CD16+ ($r = 0.51$; $p = 0.0035$). Увеличение концентрации sCD56 происходит с повышением содержания как NK-клеток (CD3-CD16+CD56+) ($r = 0.58$; $p = 0.0021$), так и T-NK клеток (CD3+CD16+CD56+) ($r = 0.50$; $p = 0.0039$) (рис. 1, 2); повышение уровня sCD16 – без изменений со стороны содержания NK-клеток и T-NK клеток. В данной работе изучена связь уровня растворимых форм CD56 и CD16 с содержанием мембранных маркеров дифференцировки лимфоцитов, концентрациями цитокинов, циркулирующих иммунных комплексов и циклических нуклеотидов. Содержание мембранных кластеров дифференцировки и изучаемых параметров, вероятно, определяется активностью шеддинга молекул адгезии и рецепторов на поверхности клеток, в частности sCD16 и sCD56.

Как видно из табл. 1, более высокий уровень sCD56 ассоциирован с большим количеством

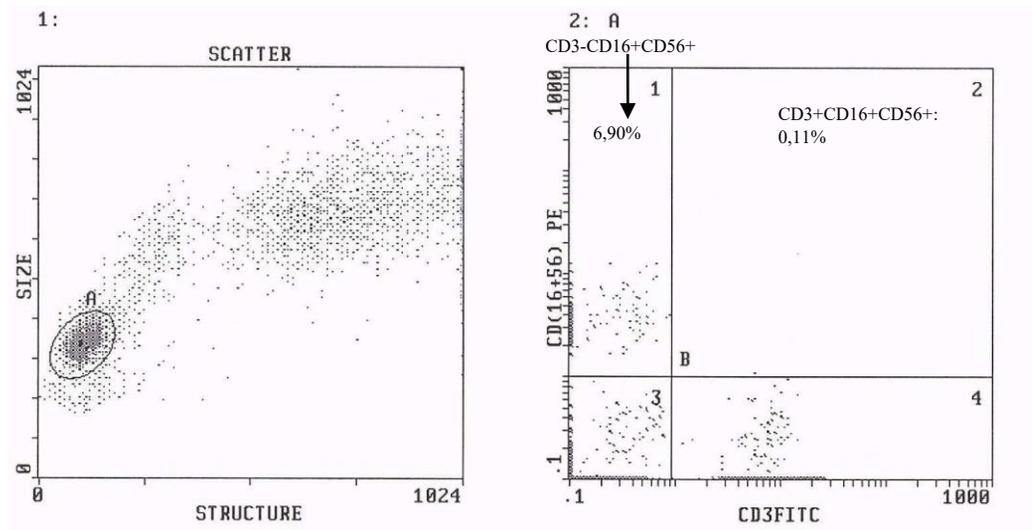


Рис. 1. Пример цитофлуорограммы при идентификации субпопуляций CD3+CD16+CD56+ (регион B2) и CD3-CD16+CD56+ (регион B1) при уровне sCD56 < 16 нг/мл.

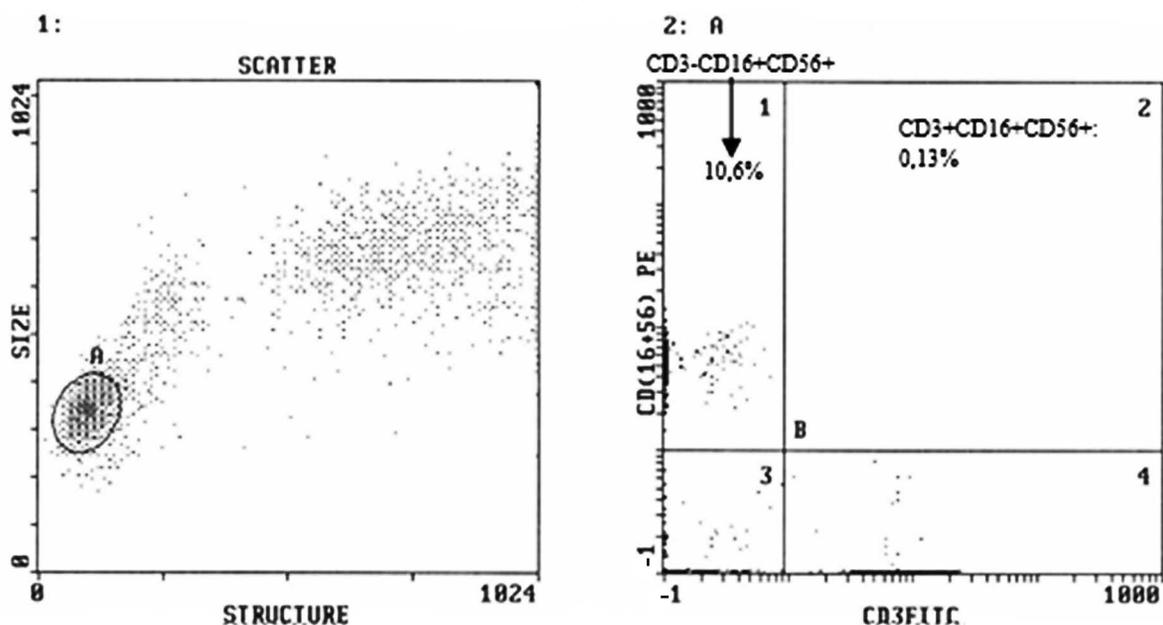


Рис. 2. Пример цитофлуорограммы при идентификации субпопуляций CD3+CD16+CD56+ (регион B2) и CD3-CD16+CD56+ (регион B1) при уровне sCD56 > 25 нг/мл.

клеток, имеющих на своей поверхности CD10 ($r = 0.90$, $p = 0.0012$), который является маркером лимфобластных клеток и представляет собой цинк-зависимую протеазу неприлизин. Возможно, увеличение пула клеток CD10+ и является одной из причин увеличения концентрации sCD56. Более того повышенный уровень sCD56 ассоциирован с увеличением содержания в сыворотке крови провоспалительных цитокинов IL-1 β ($r = 0.65$, $p = 0.014$),

IL-6 ($r = 0.64$, $p = 0.012$) и TNF- α ($r = 0.54$, $p = 0.032$). Вероятно, это может отражать повышенный провоспалительный статус у людей, имеющих более высокие концентрации sCD56. Но при этом пока сложно сказать, как эти процессы согласуются с точки зрения сигнальных путей. Известно, что как раз повышение провоспалительных цитокинов может быть причиной активации провоспалительных сигнальных путей и активизации шединга рецепторов.

Таблица 1. Содержание в крови иммунокомпетентных клеток, концентрации цитокинов, циркулирующих иммунных комплексов и циклических нуклеотидов в зависимости от уровня sCD56 и sCD16 у практически здоровых лиц, проживающих на арктической территории (M±m)

Показатель	sCD56 <16 нг/мл	sCD56 >25 нг/мл	sCD16 <1 нг/мл	sCD16 >5 нг/мл
	15.92±1.35 (n=38)	41.20±6.56 (n=45)	0.57±0.14 (n=43)	8.23±0.90 (n=46)
Лейкоциты, 10 ⁹ кл/л	5.32±0.38	5.54±0.37	5.46±0.40	5.08±0.27**
Нейтрофильные гранулоциты, 10 ⁹ кл/л	2.59±0.25	2.65±0.26	2.59±0.31	2.60±0.27
Процент активных фагоцитов, %	68.89±4.12	73.49±4.88	72.80±2.85	73.15±2.69
Фагоцитарное число, шт.	4.49±0.65	4.28±0.47	5.14±1.03	3.97±0.99*
Лимфоциты, 10 ⁹ кл/л	2.32±0.20	2.46±0.36	2.40±0.29	2.05±0.23**
Моноциты, 10 ⁹ кл/л	0.29±0.06	0.30±0.04	0.34±0.05	0.28±0.04*
Эозинофилы, 10 ⁹ кл/л	0.12±0.03	0.13±0.03	0.13±0.05	0.11±0.04
CD3+, 10 ⁹ кл/л	0.67±0.05	0.76±0.06*	0.98±0.11	0.66±0.07***
CD4+, 10 ⁹ кл/л	0.49±0.04	0.56±0.05	0.64±0.06	0.35±0.06***
CD3+CD4+, 10 ⁹ кл/л	0.53±0.05	0.56±0.06	0.67±0.05	0.38±0.07***
CD8+, 10 ⁹ кл/л	0.40±0.04	0.45±0.05	0.49±0.06	0.32±0.05**
CD3+CD8+, 10 ⁹ кл/л	0.38±0.05	0.42±0.03	0.52±0.05	0.35±0.04**
CD10+, 10 ⁹ кл/л	0.44±0.07	0.66±0.09**	0.51±0.10	0.35±0.07**
CD16+, 10 ⁹ кл/л	0.47±0.05	0.53±0.08	0.42±0.08	0.55±0.09*
CD71+, 10 ⁹ кл/л	0.42±0.05	0.48±0.06	0.44±0.07	0.26±0.05***
CD25+, 10 ⁹ кл/л	0.44±0.04	0.40±0.06	0.40±0.07	0.32±0.03*
CD3+CD25+, 10 ⁹ кл/л	0.45±0.03	0.42±0.04	0.42±0.05	0.33±0.04*
CD56+, 10 ⁹ кл/л	0.32±0.07	0.51±0.09***	0.61±0.10	0.43±0.09**
CD3+CD16+CD56+, 10 ⁹ кл/л	0.11±0.02	0.23±0.03***	0.24±0.05	0.21±0.04
CD3-CD16+CD56+, 10 ⁹ кл/л	0.29±0.06	0.46±0.07**	0.38±0.08	0.35±0.07
HLA DR II, 10 ⁹ кл/л	0.36±0.04	0.45±0.05*	0.38±0.04	0.25±0.05**
CD3+HLA DR+, 10 ⁹ кл/л	0.10±0.02	0.19±0.03**	0.26±0.05	0.13±0.04***
CD95+, 10 ⁹ кл/л	0.40±0.08	0.59±0.09**	0.40±0.08	0.30±0.07**
IL-1β, пг/мл	1.46±0.53	2.19±0.46**	3.49±0.41	3.45±1.42
IL-6, пг/мл	4.92±0.35	5.25±0.20*	4.91±0.35	5.33±1.01
TNF-α, пг/мл	1.39±0.35	2.09±0.37**	7.56±0.55	7.66±1.07
IL-10, пг/мл	3.63±0.58	5.24±0.20**	5.27±0.53	4.52±0.49*
ЦИК IgA, г/л	1.45±0.56	2.45±0.49***	1.51±0.46	2.37±0.58***
ЦИК IgM, г/л	3.32±1.02	4.99±0.98**	3.72±0.87	4.81±0.94**
ЦИК IgG, г/л	6.93±2.05	10.06±2.34***	7.12±2.26	9.77±2.48***
цГМФ, пмоль/л	0.53±0.18	0.15±0.07***	0.61±0.19	0.27±0.13***
цАМФ, пмоль/л	0.11±0.02	0.07±0.01*	0.12±0.02	0.07±0.01***

Примечание. *p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001 – достоверность различий при сравнении с низким уровнем sCD.

При увеличении концентрации sCD56 повышается уровень противовоспалительного цитокина IL-10 ($r = 0.65$, $p = 0.013$). IL-10 известен как естественный ингибитор экспрессии генов адгезивных, активирующих сигнальных молекул, рецепторов, лигандов, снижает уровень активности превентивного воспаления и иммунных реакций. Секреция IL-10 требует более сильной стимуляции, чем продукция цитокинов, стимулирующих активизацию иммунокомпетентных

клеток и их пролиферацию (Dhus *et al.*, 2008; Palmer *et al.*, 2011; Wilke *et al.*, 2011). Одновременное увеличение концентраций sCD56 и IL-10 является сигналом или ограничителем небезопасного для организма накопления внеклеточного пула рецепторных структур.

Влияние увеличения содержания клеток CD16+ и CD56+ и шеддинга их с мембраны на изучаемые в работе параметры заметно различаются. Так, увеличение концентрации sCD16 связано

со снижением содержания циркулирующих в крови лейкоцитов ($r = -0.52$, $p = 0.025$) за счет снижения общего уровня лимфоцитов ($r = -0.78$, $p = 0.0017$), преимущественно Т-хелперов ($CD3+CD4+$; $r = -0.91$, $p = 0.0011$), (рис. 3, 4);

цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD3+CD8+$) $r = -0.82$, $p = 0.0021$) (рис. 5, 6); активированных Т-лимфоцитов ($CD3+HLADR+$) $r = -0.71$, $p = 0.0029$) (рис. 7, 8, табл. 1). Незначительность сокращения концентраций циркулирующих

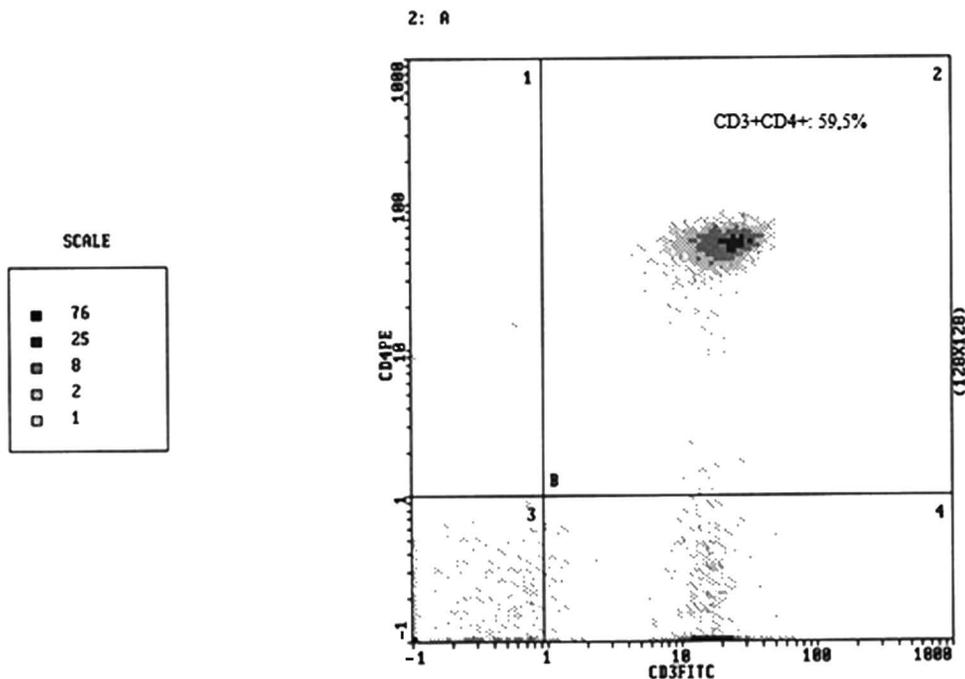


Рис. 3. Пример цитофлуорграммы при идентификации субпопуляций $CD3+CD4+$ (регион B2) при уровне $sCD16 < 1$ нг/мл.

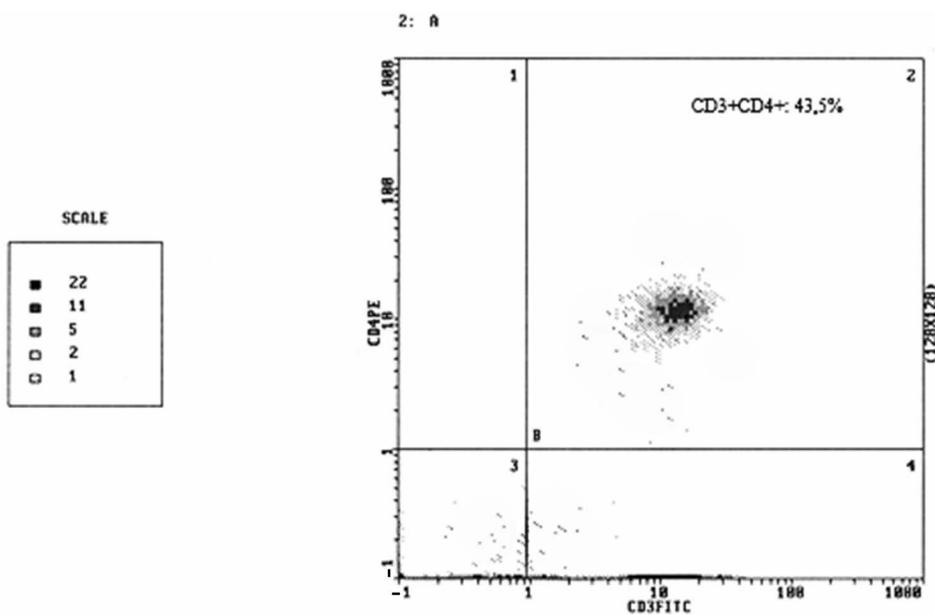


Рис. 4. Пример цитофлуорграммы при идентификации субпопуляций $CD3+CD4+$ (регион B2) при уровне $sCD16 > 5$ нг/мл.

моноцитов и эозинофилов вполне объяснима их малыми уровнями содержания в крови и преимущественным нахождением в тканях. Поэтому даже самые незначительные отклонения

концентраций циркулирующих в крови моноцитов и эозинофилов отражают существенные изменения функциональной активности в данных системах. Связи содержания CD16+ с количеством

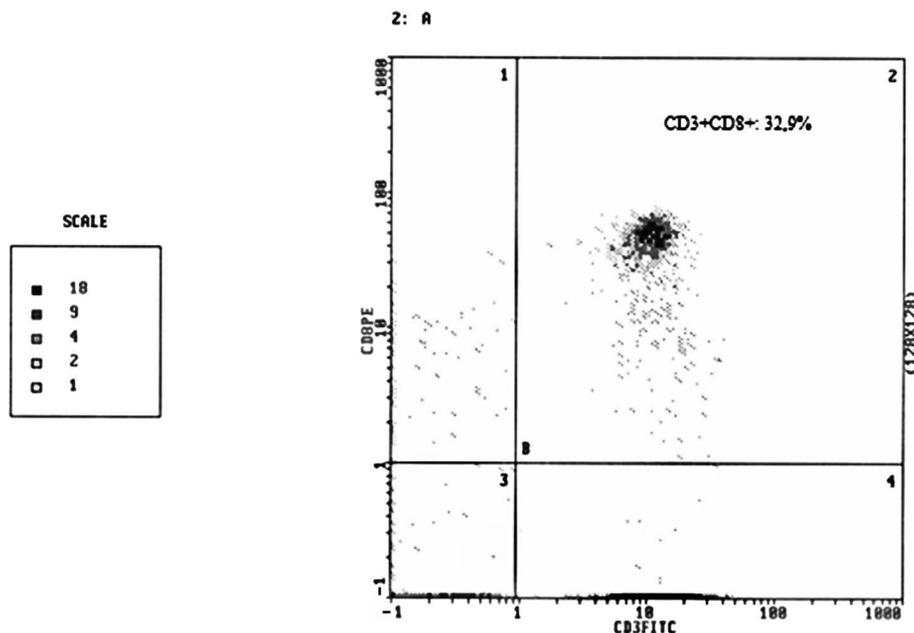


Рис. 5. Пример цитофлуорограммы при идентификации субпопуляций CD3+CD8+ (регион B2) при уровне sCD16 < 1 нг/мл.

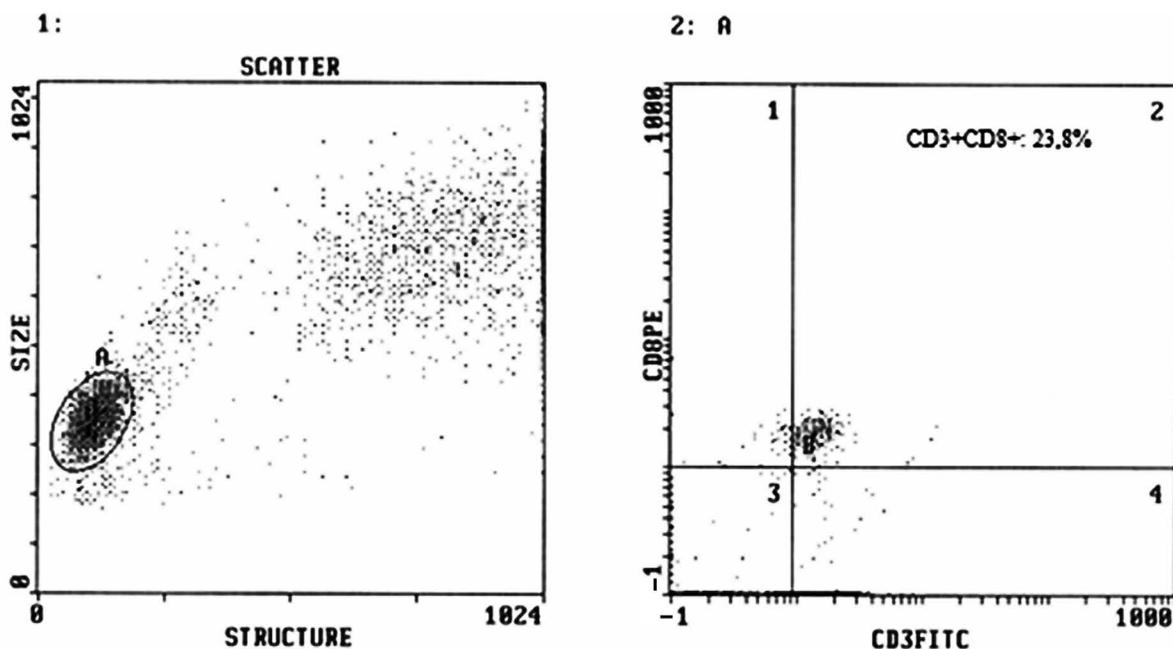


Рис. 6. Пример цитофлуорограммы при идентификации субпопуляций CD3+CD8+ (регион B2) при уровне sCD16 > 5 нг/мл.

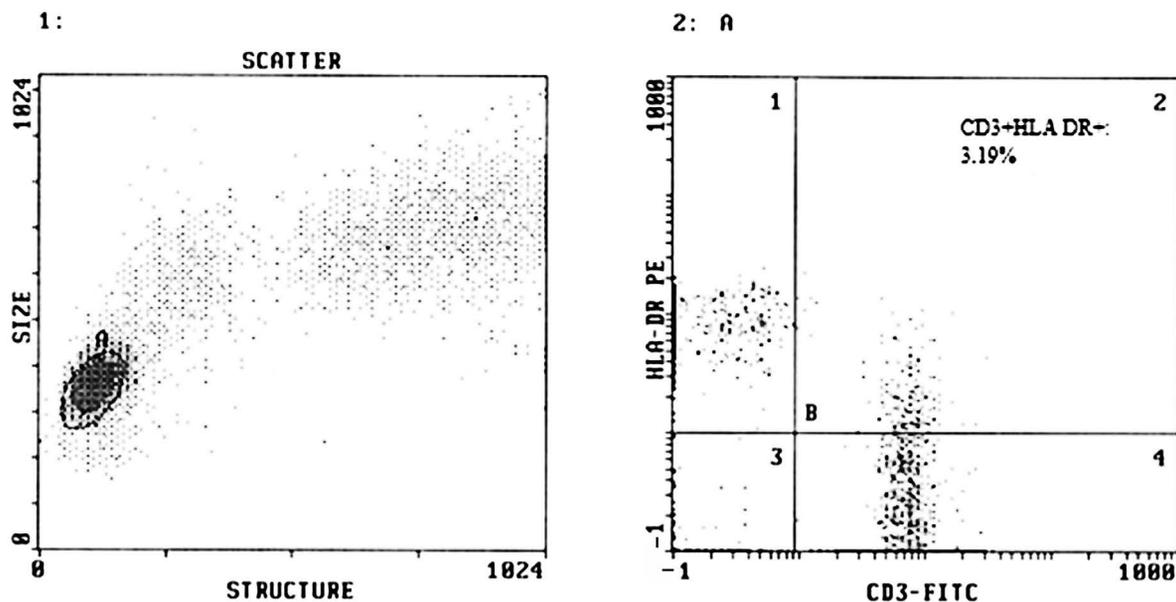


Рис. 7. Пример цитофлуорограммы при идентификации субпопуляции CD3+HLA DR+ (регион B2) при уровне sCD16 < 1 нг/мл.

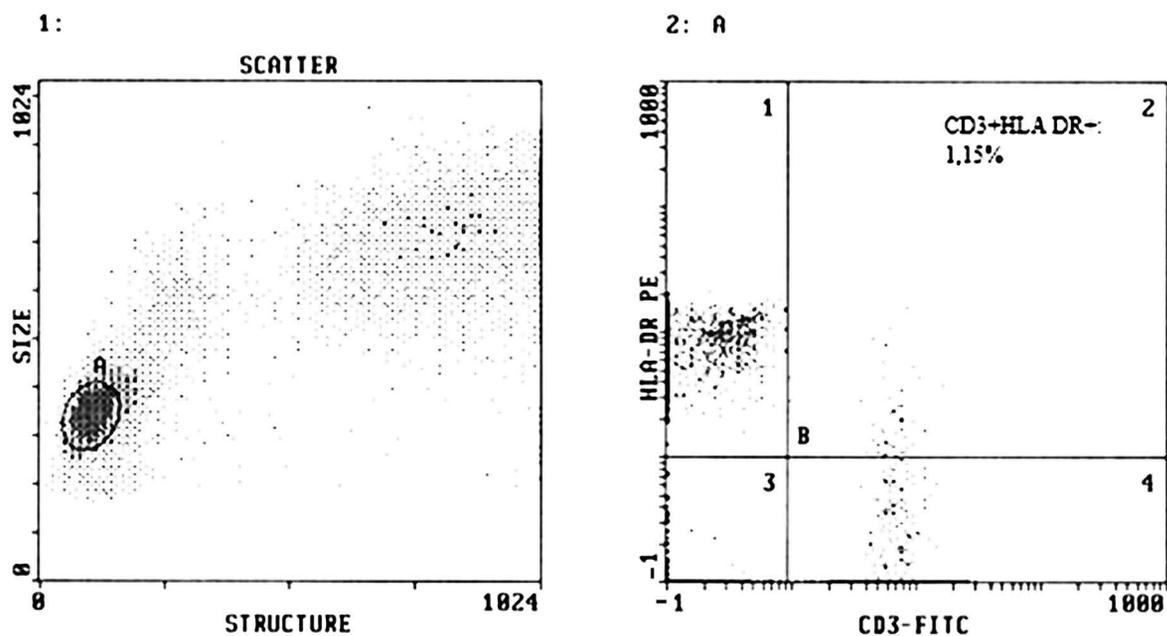


Рис. 8. Пример цитофлуорограммы при идентификации субпопуляции CD3+HLA DR+ (регион B2) при уровне sCD16 > 5 нг/мл.

циркулирующих нейтрофильных гранулоцитов и фагоцитарную их активность в данной работе не установлено. Как известно, существует 2 популяции нейтрофильных гранулоцитов: одни преимущественно фагоцитируют, другие, в основном, обеспечивают антителозависимый лизис.

Концентрации циркулирующих иммунных комплексов повышаются параллельно с увеличением уровней содержания sCD16 и sCD56 ($r = 0.83-0.92$, $p = 0.0012-0.0015$). Известно, что образование иммунных комплексов является физиологической реакцией, в которой кроме специфического

связывания антиген – антитело присутствует и неспецифическое взаимодействие между Fc-структурами. Рецепторы к Fc имеют практически все клетки, они связывают агрегированные Ig или иммунные комплексы. Иницирующее действие комплексов включает активацию компонентов плазмы и фактора Хагемана. Последствием реакций с участием комплексов является адгезия комплексов на нейтрофилах, макрофагах, эритроцитах, тромбоцитах, других клетках. При активизации таким путем происходит агрегация клеток с формированием кластеров и розеток. При контакте с кластерами миелоидного ряда происходит освобождение различных протеолитических ферментов и активных форм кислорода (Theofilopoulus, Dixon, 1980; Starikova *et al.*, 2005), а также кислых гидролаз, катепсинов и коллагеназ (Belchenko, 2013). Лизис клеток, входящих в кластер, осуществляется всеми видами образующих их клеток (Belchenko, Krivosheina, 1999). Способность к формированию различных комплексов является распространенной и общей в биологических системах и касается самых разнообразных по происхождению структур и транспортных комплексов. Белки острой фазы СРБ, САА и апоА циркулируют в крови уже в ассоциации с разными классами липопротеинов (Krug *et al.*, 1972). И хотя функциональный смысл таких ассоциаций не всегда и не вполне понятен, ясно одно: формирование комплексов направлено на устранение аномального отклонения в концентрации того или иного компонента внеклеточной среды.

Увеличение содержания циркулирующих лейкоцитов CD16+ и CD56+ и шеддинга изучаемых кластеров дифференциации происходит на фоне параллельного снижения концентраций цАМФ и цГМФ ($r = 0.54-0.57$; $p = 0.029-0.035$).

Модификация активности клетки на внешние сигналы осуществляется аденилатциклазной системой путем активации каталитической и регуляторной субъединиц протеинкиназ. Регуляторная субъединица является рецептором к цАМФ; без сигнала извне комплекс каталитической и регуляторной частей неактивен. Но как только цАМФ присоединяется к регуляторной субъединице, комплекс диссоциирует, что обнажает активные группы. Активные группы аденилатциклазы превращает АТФ в 3'5'АМФ, который обеспечивает активацию протеинкиназ. Система гуанилатциклазы является антагонистом цАМФ: цАМФ угнетает движение, деление клетки, а цГМФ – стимулирует эти процессы (Kanda, Watanabe, 2001; Tasken, Skokka, 2006).

Количество эффектов, реализуемых через цАМФ, огромно. Они ассоциированы с активацией глюконеогенеза, липолиза, кетогенеза, синтеза РНК, ДНК и роста клеток, секреции

практически всех гормонов, серотонина, гистамина, ацетилхолина, лизосомальных ферментов и транспорта ионов (Lebedev *et al.*, 1999; Artyukhov, 2010; Yurieva, Dubrovina, 2012; Pukhteeva *et al.*, 2017). Механизмы действия цАМФ многообразны, в ряде случаев они очень сложны и не всегда прямо опосредованы стимуляцией аденилатциклазы. Система аденилатциклазы может оказывать влияние на процессы биосинтеза, независимо от РНК-полимеразы, путем воздействия на гистоны и рибосомальные белки.

Хотя ответ клеток и будет координироваться наличием и передачей цАМФ, уровень активации клетки и ее характер будут зависеть от концентрации клеточной макромолекулы, с которой взаимодействует цАМФ. При недостаточности необходимых в реакции макромолекул активация только немногих клеток приведет к усиленному ответу (Shevchenko, 1990; Yurieva, Dubrovina, 2012). Пока в данной работе мы можем только констатировать факт параллельного снижения (фактически двукратного) концентраций внеклеточных цАМФ и цГМФ при увеличении количества клеток CD56+ и CD16+, что, возможно, будет способствовать повышению функциональной активности этих мембранных маркеров. Содержание внеклеточной цАМФ и цГМФ всегда выше (в 3–10 раз) и практически никогда не приближается к внутриклеточным уровням. Внутренняя и внешняя концентрации определяются выделением аденилатциклаз против градиента концентрации из цитозоля и не зависят от внутриклеточного метаболизма (Werner *et al.*, 2011). Этот односторонний процесс активизируется АТФ и зависит от концентрации циклических нуклеотидов в клетке. Таким образом, внутриклеточные концентрации циклических нуклеотидов в клетке зависят от простой диффузии, реактивных изменений мембраны и энергетического ресурса. Отсутствие изменений концентраций цГМФ указывает на то, что повышение содержания клеток CD56+ и CD16+, а также уровня их шеддинга в пределах колебаний, полученных в данной работе, не нарушает гомеостаза, хотя и обуславливает адаптивные реакции по его сохранению.

Внеклеточный цАМФ может быть источником внеклеточного аденозина, который поддерживает баланс регуляторных и эффекторных Т-лимфоцитов. Т.е. истощение внеклеточного пула цАМФ может быть причиной изменения соотношения этих клеток и оказывать влияние на про- или противовоспалительный статус организма. По результатам, представленным в таблице 1, снижение уровня цАМФ в группе людей с более высокой концентрацией sCD16 сопровождается и снижением содержания в сыворотке крови IL-10 ($r = 0.52$, $p = 0.034$), который является естественным ингибитором иммунной реакции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, увеличение концентрации в сыворотке крови sCD56 и sCD16 у практически здоровых взрослых лиц трудоспособного возраста ассоциировано с повышением содержания циркулирующих мононуклеаров с соответствующими мембранными кластерами. Увеличение концентрации sCD56 происходит с повышением содержания NK-клеток (CD3-CD16+CD56+) и T-NK клеток (CD3+CD16+CD56+).

У жителей Арктики одновременное увеличение концентраций sCD56 и IL-10 является сигналом небезопасного для организма накопления внеклеточного пула рецепторных структур. Повышенные концентрации циркулирующих в крови sCD16, sCD56 нарушают транспорт и клиренс ЦИК.

Мембранный CD56 проводит сигнал активизации секреторной деятельности клетки с увеличением концентраций в сыворотке крови цитокинов и иммуноглобулинов; инициирует взаимодействие клетки с иммуноглобулинами. Предположительно, взаимодействие mCD16 и sCD16 с иммуноглобулинами обуславливает снижение содержания циркулирующих в крови лимфоцитов преимущественно Т-хелперов (CD3+CD4+), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+), активированных Т-лимфоцитов (CD3+HLADR+) и увеличение в сыворотке крови концентраций ЦИК.

Вероятно, активизация проведения сигнала через CD56 и CD16 и их шеддинг происходит на фоне параллельного фактически двукратного снижения концентраций внеклеточных цАМФ и цГМФ, что влечет за собой для клеток иммунной системы снижение концентраций этих молекул в периферической крови.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена в рамках программы фундаментальных научных исследований ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН “Механизмы взаимодействия системных и местных иммунных реакций у лиц, работающих в условиях Арктики (пос. Баренцбург арх. Шпицберген, пос. Ревда и Ловозеро Мурманской области)” (номер государственной регистрации: 122011800217-9).

БИОЭТИКА

Обследование волонтеров проводили в соответствии с требованиями Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований (2000 г.), утвержденными комиссией по биомедицинской этике при ИФПА

ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН (протокол №5 от 11.02.2022).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Abel A.V., Yang C., Thakar M.S., Malarkannan S.* Natural killer development, maturation, and clinical utilization // *Frontiers in Immunology*. 2018. V. 9. P. 1869. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01869
- Aguilar O.A., Gonzalez-Hinojosa M.D.R., Arakawa-Hoyt J.S. et al.* The CD16 and CD32b Fc-gamma receptors regulate antibody-mediated responses in mouse natural killer cells // *J. Leukoc. Biol.* 2023. V. 113. № 1. P. 27–40. DOI: 10.1093/jleuko/qiac003
- Artyukhov V.G.* Secondary messengers cAMP, Ca²⁺, NO – modulate the functional properties of lymphocytes under UV irradiation // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2010. V. 12. P. 637–641.
- Ashman R.F.* Accelerated loss and replacement of receptors on antigen-binding cells after immunization // *Journal of Immunology*. 1980. V. 124. P. 893–904.
- Ashman R.F.* Immunological role of antigenbinding cell // *Immunology Today*. 1982. V. 3. P. 349–352.
- Balkwill F., Charles K., Mantovani A.* Smoldering and polarized inflammation in the initiation and promotion of malignant disease // *Cancer Cell*. 2005. V. 7. № 3. P. 211–217. DOI: 10.1016/j.ccr.2005.02.013
- Belchenko D.I.* Functional system of non-lymphoid cells in erythrocyte clearance of circulating immune complexes // *Immunology*. 2013. V. 34. P. 88–90.
- Belchenko D.I., Krivosheina E.L.* Exocytic lysis of erythrocytes by megakaryocytes in bone marrow erythroclastic clusters and autoregots in acute lymphoblastic leukemia. // *Hematology and transfusiology*. 1999. V. 44. № 5. P. 18–21.
- Brieva J.A., Villar L.M., Leoro G., Alvarez-Cermeño J.C., Roldán E., Gonzalez-Porqué P.* Soluble HLA class I antigen secretion by normal lymphocytes: relationship with cell activation and effect of interferon-gamma // *Clinical and Experimental Immunology*. 1990. V. 82. № 2. P. 390–395. DOI: 10.1111/j.1365-2249.1990.tb05459.x
- Burke S.D., Seaward A.V.C., Ramshaw H., Smith G.N., Virani S., Croy B.C., Lima P.D.A.* Homing receptor expression is deviated on CD56+ blood lymphocytes during pregnancy in Type 1 diabetic women // *PLoS One*. 2015. V. 10. № 3. P. e0119526. DOI: 10.1371/journal.pone.0119526
- Cai H., Kakiuchi-Kiyota S., Hendricks R., Zhong S., Liu L., Adedeji A.O., Chan P., Schutten M.M., Kamath A.V.,*

- Ovacik M.A.* Nonclinical Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Translational Model of RO7297089, A Novel Anti-BCMA/CD16A Bispecific Tetravalent Antibody for the Treatment of Multiple Myeloma // *AAPS J.* 2022. V. 24. № 6. P. 100.
DOI: 10.1208/s12248-022-00744-8
- Carville A., Evans T.J., Reeves R.K.* Characterization of circulating natural killer cells in neotropical primates // *PLoS. One.* 2013. V. 8. № 11. P. e78793.
DOI: 10.1371/journal.pone.0078793
- Crinier A., Narni-Mancinelli E., Ugolini S., Vivier E.* SnapShot; Natural Killer Cells // *Cell.* 2020. V. 180. № 6. P. 1280–1286.
DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.029
- Dhus O., Bunk S., Aulock S., Hermann C.* IL-10 release requires stronger toll-like receptors 4-triggering than TNF: a possible explanation for the selective effects of heterozygous TLR4 polymorphism Asp(299)Gly on IL-10 release // *Immunology.* 2008. V. 213. № 8. P. 621–627.
DOI: 10.1016/j.imbio.2008.03.001
- Euchner J., Sprissler J., Cathomen T.* Natural Killer Cells Generated From Human Induced Pluripotent Stem Cells Mature to CD56brightCD16+NKp80+/-In-Vitro and Express KIR2DL2/DL3 and KIR3DL1 // *Front Immunol.* 2021. V. 4. № 12. P. 640672.
DOI: 10.3389/fimmu.2021.640672.
- Firsova M.V., Mendeleeva L.P., Kovrigina A.M., Savchenko V.G.* Expression of adhesion molecule CD56 in tumor plasma cells in bone marrow as a prognostic factor in multiple myeloma // *Clinical oncohematology.* 2019. V. 12. № 4. P. 377–384.
DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-4-377-384
- Gardiner C.M.* Killer cell immunoglobulin-like receptors on NK cell: the how, where and why // *International Journal of Immunogenetics.* 2008. V. 35. № 1. P. 1–8.
DOI: 10.1111/j.1744-313X.2007.00739.x
- Gong P., Metrebian F., Dulau-Florea A., Wang Z-X., Bajaj R., Gulati G., Peiper, S.C., Gong J.Z.* Aberrant expression of CD56 on granulocytes and monocytes in myelo-proliferative neoplasm // *Journal of Hematopathology.* 2013. V. 6. № 3. P. 127–134.
- Glaser K., Kern D., Speer C.P., Schlegel N., Schwab M., Thome U.H., Härtel C., Wright C.J.* Imbalanced Inflammatory Responses in Preterm and Term Cord Blood Monocytes and Expansion of the CD14+CD16+ Subset upon Toll-like Receptor Stimulation // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. V. 24. № 5. P. 4919.
DOI: 10.3390/ijms24054919
- Justo G.A., Bitencourt M.A., Pasquini R., Castelo-Branco M.T.L., Almeida-Oliveira A., Diamond H.R., Rumjanek V.M.* Immune status of Fanconi anemia patients: decrease in T CD8 and CD56dim CD16+ NK lymphocytes // *Ann Hematol.* 2014. V. 93. № 5. P. 761–767.
DOI: 10.1007/s00277-013-1953-4
- Kanda N., Watanabe S.* Intracellular 3''5''-adenosine cyclic monophosphate level regulates house dust milte-induced interleukin-13 production by T-cells from mite-sensitive patients with atopic dermatitis // *Journal of Investigative Dermatology.* 2001. V. 116. № 1. P. 3–11.
DOI: 10.1046/j.1523-1747.2001.01196.x
- Krug U., Krug F., Cuatrecasas P.* Emergence of insulin receptors on human lymphocytes during in vitro transformation. Proceedings of the National Academy of Sciences. U.S.A. 1972. V. 69. № 9. P. 2604–2608.
DOI: 10.1073/pnas.69.9.2604
- Kussick S.J., Wood B.L.* Using 4-color flow cytometry to identify abnormal myeloid populations // *Archives of Pathology & Laboratory Medicine.* 2003. V. 127. № 9. P. 1140–1147.
DOI: 10.5858/2003-127-1140-UCFCTI
- Kuwahara A., Nagai K., Nakanishi T., Kumagai I., Asano R.* Functional Domain Order of an Anti-EGFR × Anti-CD16 Bispecific Diabody Involving NK Cell Activation // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 21. № 23. P. 8914.
DOI: 10.3390/ijms21238914
- Lanier L.L., Le A.M., Civin C.I., Loken M.R., Phillips J.H.* The relationship of CD16 (Leu-11) and Leu-19 (NKH-1) antigen expression on human peripheral blood NK cells and cytotoxic T lymphocytes // *J. Immunol.* 1986. V. 136. № 12. P. 4480–4486.
- Lemke M.M., Theisen R.M., Bozich E.R., McLean M.R., Lee C.Y., Lopez E., Rerks-Ngarm S., Pitisuttithum P., Nitayaphan S., Kratochvil S., Wines B.D., Hogarth P.M., Kent S.J., Chung A.W., Arnold K.B.* A Quantitative approach to unravel the role of host genetics in IgG-FcγR complex formation after vaccination // *Front. Immunol.* 2022. V. 13. P. 820148.
DOI: 10.3389/fimmu.2022.820148
- Li T., Gao N., Cui W., Zhao L., Pan L.* Natural killer cells and their function in Takayasu's arteritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2020. V. 124. № 2. P. 84–90.
- Lebedev O.E., Krutetskaya Z., Krutetskaya N.I.* The role of the adenylate cyclase system of regulation of Ca++ signals induced by purineergic agonists inhibitors of endoplasmic Ca-ATPases in rat peritoneal macrophages. Mater. 2nd Congress of Biophysicists of Russia: M, 1999. 333 p.
- Loor F.* Plasma membrane and cell cortex interactions in lymphocyte functions // *Advances in Immunology.* 1980. V. 30. № 1. P. 120.
DOI: 10.1016/s0065-2776(08)60194-7
- Lu J., Marian K.D., Mold K., Du Clos T.W., Sun P.D.* Pentraxins and Fc-receptors // *Immunological Reviews.* 2012. V. 250. № 1. P. 230–238.
DOI: 10.1111/j.1600-065X.2012.01162.x
- Mareeva T., Martinez-Hacktrt E., Sykulev Y.* Haw a T cell receptor-like antibody recognizes major histocompatibility complex-bound peptide // *Journal of Biological Chemistry.* 2008. V. 283. № 43. P. 29053–29059.
DOI: 10.1074/jbc.M804996200
- Masuda M., Morimoto T., Kobatake S., Nishimura N., Nakamoto K., Dong X.H., Komiyama Y., Ogawa R., Takahashi H.* Measurement of soluble Fcγ receptor type IIIa derived from macrophages in plasma: increase

- in patients with rheumatoid arthritis // *Clin. Exp. Immunol.* 2003. V. 132. № 3. P. 477–484.
DOI: 10.1046/j.1365-2249.2003.02168.x
- Masuda M., Takahashi H.* Increase of soluble Fc gamma RIIIa derived from macrophages in plasma from patients with atherosclerosis // *Rinsho Byori.* 2002. V. 50. № 5. P. 502–505.
- Meza Guzman L.G., Keating N., Nicholson S.E.* Natural killer cells: tumor, surveillance and signaling // *Cancers.* 2020. V. 12. № 4. P. 952.
DOI: 10.3390/cancers12040952
- Melsen J.E., Themeli M., van Ostaijen-Ten Dam M.M., van Beelen E., Lugthart G., Hoeben R.C., Marco W Schilham M., Mikkers H.M.* Protocol for Isolation, Stimulation and Functional Profiling of Primary and iPSC-derived Human NK Cells // *Bio Protoc.* 2020. V. 10. № 23. P. e3845.
DOI: 10.21769/BioProtoc.3845.
- Michel T., Poli A., Cuapio A., Briquemont B., Iserentant G., Ollert M., Zimmer J.* Human CD56bright NK Cells: An Update // *J. Immunol.* 2016. V. 196. № 7. P. 2923–2931.
DOI: 10.4049/jimmunol.1502570.
- Novikov V.V.* Soluble differentiation molecules in inflammatory processes (The second life of proteins) / *Nizhny Novgorod: Gladkova O.V. "Publishing Salon", 2022. 212 p.*
- Palmer M.J., Mahajan V.S., Chen J., Irvine D.J., Lauffenburger D.A.* Signaling thresholds govern heterogeneity in IL-7-receptor-mediated responses of naive CD8+ T-cells // *Immunol. And cell Biol.* 2011. V. 89. № 5. P. 581–594.
DOI: 10.1038/icc.2011.5
- Pukhteeva I.V., Gerasimovich N.V., Rybachenok D.S.* Functioning of the cyclic nucleotide system under extracellular exposure to physiologically active substances // *Journal of the Belarusian State University. Ecology.* 2017. V. 1. P. 40–45.
- Riley C.R., Hansen M., Brimnes M.K., Hasselbalch H.C., Bjerrum O.B., Straten P.T., Svane I.M., Jensen M.K.* Expansion of circulating CD56bright natural killer cells in patients with JAK2-positive chronic myeloproliferative neoplasms during treatment with interferon- α // *Eur J. Haematol.* 2015. V. 94. № 3. P. 227–234.
DOI: 10.1111/ejh.12420
- Saito L.M., Ortiz R.C., Amôr N.G., Lopes N.M., Buzo R.F., Garlet G.P., Rodini C.O.* NK cells and the profile of inflammatory cytokines in the peripheral blood of patients with advanced carcinomas // *Cytokine.* 2024. V. 174. P. 156455.
DOI: 10.1016/j.cyto.2023.156455
- Samodova A.V., Dobrodeeva L.K.* The correlation between the pool of free adhesion molecule receptors and the activity of the immune system in the Murmansk oblast residents // *Human Physiology.* 2019. V. 45. № 1. P. 90–97.
DOI: 10.1134/S0362119718060105
- Selvaraj R.J., Sbarra A.J., Thomas G.B., Cetrulo C.L., Mitchell G.W.* A microtechnique for studying chemiluminescence response of phagocytes using whole blood and its application to the evaluation of phagocytes in pregnancy // *Journal of the Reticuloendothelial Society.* 1982. V. 31. № 1. P. 3–16.
- Shevchenko A.S.* Changes in adenylate cyclase activity in megakaryocytes and platelets of irradiated sheep // *Radiobiology.* 1990. V. 30. № 3. P. 308–311.
- Starikova E.A., Kiseleva E.P., Freidlin I.S.* Heterogeneity of mononuclear phagocytes: subpopulations and plasticity // *Successes of modern biology.* 2005. V. 125. № 5. P. 466–477.
- Stockmeyer B., Beyer T., Neuhuber W., Repp R., Kalden J.R., Valerius T., Herrmann M.* Polymorphonuclear granulocytes induced antibody-dependent apoptosis in human breast cancer cells // *Journal of Immunology.* 2003. V. 171. № 10. P. 5124–5133.
DOI: 10.4049/jimmunol.171.10.5124
- Tasken K., Skokka A.J.* The molecular machinery for cAMP-dependent immunomodulation in T-cells // *Biochemical Society Transactions.* 2006. V. 34. P. 476–479.
DOI: 10.1042/BST0340476
- Teale J.M., Liu F.-T., Katz D.H.* A clonal analysis of the IgE response and its implication with regard to isotope commitment // *J. Exp. Med.* 1981. Vol. 153. № 4. P. 783–792.
DOI: 10.1084/jem.153.4.783
- Theofilopoulos A.N., Dixon F.J.* Immune complexes in human diseases: a review // *Am. J. Pathol.* 1980. V. 100. № 2. P. 529–594.
- Watanabe A., Togi M., Koya T., Taniguchi M., Sakamoto T., Iwabuchi K., Jr T.K., Shimodaira S.* Identification of CD56dim subpopulation marked with high expression of GZMB/PRF1/PI-9 in CD56+ interferon- α -induced dendritic cells // *Genes Cells.* 2021. V. 26. № 5. P. 313–327.
DOI: 10.1111/gtc.12844
- Werner K., Schwede F., Genieser H.-G., Geiger J., Butt E.* Quantification of cAMP and cGMP analogs in intact cells: pitfalls in enzyme immunoassays for cyclic nucleotides // *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology.* 2011. V. 384. № 2. P. 169–176.
DOI: 10.1007/s00210-011-0662-6
- Wilke C.M., Wei S., Wang L., Kryczek I., Kao J., Zou W.* Dual biological effects of the cytokines interleukin-10 and interferon- γ // *Immunol. and Immunother.* 2011. V. 60. № 11. P. 1529–1541.
DOI: 10.1007/s00262-011-1104-5
- Yurieva O.V., Dubrovina V.I.* The role of cyclic nucleotide signaling systems in the regulation of immuno- and pathogenesis // *Bulletin of the VSNC SB RAMS.* 2012. V. 2. № 84. P. 159–163.

**The relationship of quantitative indicators sCD56 and sCD16
with the level of immunocompetent cells, cytokines, circulating immune complexes
and cyclic nucleotides in practically healthy people living in the Arctic territory**

A. V. Samodova[#], L.K. Dobrodeeva, V.P. Patrakeeva

*N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences Ave.
Nikolsky, 20, Arkhangelsk, 163020 Russia
[#]E-mail: annapoletaeva2008@yandex.ru*

We studied the content of immunocompetent blood cells, phagocytic activity of neutrophils, concentrations of cytokines, circulating immune complexes and levels of cyclic nucleotides (cAMP and cGMP) of serum with different levels of soluble adhesion molecules NCAM (CD56) and immunoglobulin Fc-receptor III (CD16) in practically healthy people living in the Arctic territory. It was found that the increase in serum concentration of sCD56 and sCD16 in practically healthy adults of working age is associated with an increase in the content of cells with the corresponding membrane receptors. The increase in sCD56 concentration occurs with an increase in the content of NK cells (CD3-CD16+CD56+) and T-NK cells (CD3+CD16+CD56+). The increase in sCD16 level is accompanied by a decrease in the content of circulating in the blood lymphocytes predominantly T-helper cells (CD3+CD4+), cytotoxic T-lymphocytes (CD3+CD8+) and activated T-lymphocytes (CD3+HLADR+). Increased sCD56 concentrations were associated with increases in pro-inflammatory IL-1 β , IL-6, TNF- α and anti-inflammatory IL-10. Concentrations of circulating immune complexes increased with increasing sCD16 and sCD56 content. The signal conduction activity increases with increasing content of CD16+ and CD56+ leukocytes of peripheral blood and sCD56+ leukocytes and shedding of these molecules occurs against the background of decreasing concentrations of cAMP and cGMP.

Keywords: sCD56, sCD16, cytokines, circulating immune complexes, cAMP, cGMP.