

ОБЗОР

УДК 612.017.1+612.112.94

КЛЕТочно-ОПОСРЕДОВАнная ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ (ФЕНОТИПЫ CD8 И CD16) В ИММУННОМ ОТВЕТЕ (ОБЗОР)

М.С. Каббани*
Т.Б. Сергеева**
Л.С. Щёголева¹***

*Северный Арктический федеральный университет имени М.В. Ломоносова
г. Архангельск

**Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики
имени академика Н.П. Лаверова Уральского отделения Российской академии наук
г. Архангельск

Иммунная система – сложный механизм человека, который выполняет широкий круг эффекторных функций, а также в ее деятельности участвуют мощные и пока не вполне понятные регуляторные процессы. Фагоцитоз является одним из самых древних механизмов защиты (палеоиммунитет). Более эволюционно молодым является механизм клеточного иммунитета (неоиммунитет). Т-лимфоциты созревают в тимусе и делятся на: Т-супрессоры, Т-киллеры, Т-хелперы и различаются по функциям и поверхностным антигенам. Клеточное звено иммунитета в своем составе имеет цитотоксические Тs-лимфоциты (Т-супрессоры). Отечественными и зарубежными авторами указано, что большую роль в регуляции реакции, как клеточного, так и гуморального иммунитета играют эволюционно молодые клетки Тs. В ряде источников авторы указывают, что у северян разных возрастных и социально-профессиональных групп отмечается повышенный уровень иммуносупрессии. В литературе за последние 30 лет представлено, что в экстремальных условиях увеличение концентраций клеток CD8⁺, CD16⁺ необходимо при формировании адаптивного иммунного ответа.

Ключевые слова: Т-супрессоры, нормальные киллеры, цитотоксические лимфоциты, регуляция иммунного ответа, фагоцитоз.

Cell-mediated cytotoxicity (phenotypes of cd8 and cd16) in immune response (Review). The immune system is a complex human mechanism that performs a wide range of effector functions, as well as powerful and not yet well-understood regulatory processes are involved in its activities. Phagocytosis is one of the oldest defense mechanisms (paleoimmunity). More evolutionarily young is the mechanism of cellular immunity (neoimmunity). T-lymphocytes mature in the thymus and are divided into: T-suppressors, T-killers, T-helpers and differ in function and surface antigens. Domestic and foreign authors indicate that evolutionarily young Ts cells play a large role in regulating the response, both cellular and humoral immunity. In a number of sources,

Контакты: ¹ Щёголева Л.С. – E-mail: <shchegoleva60@mail.ru>

the authors indicate that northerners of different age and socio-professional groups have an increased level of immunosuppression. The literature over the past 30 years has shown that in extreme conditions, an increase in the concentrations of CD8 +, CD16 + cells is necessary in the formation of an adaptive immune response.

Keywords: *T-suppressors, normal killers, cytotoxic lymphocytes, regulation of immune response, phagocytosis.*

DOI:10.46742/2072-8840-2021-66-2-36-43

В данном обзоре рассматриваются сведения о роли клеточно-опосредованной цитотоксичности в иммунном ответе, в том числе в экстремальных климатических и профессиональных условиях жизни человека за последние 30 лет.

Известно, что одним из самых древних механизмов защиты организма является – фагоцитоз. В иммунном ответе всё начинается и заканчивается фагоцитозом: чужеродные антигены распознаются фагоцитами с представлением их антиген-реактивным клеткам и элиминируют продукты цитотоксического распада [1].

Иммунная система человека - сложный механизм, который выполняет широкий круг эффекторных функций, а также в ее деятельности участвуют мощные и пока не вполне понятные регуляторные процессы, например, клеточно-опосредованная цитотоксичность. Знание разносторонних механизмов иммунной защиты у высших организмов дает ключ к эффективному лечению и профилактике широкого круга болезней [7].

Реализация врожденного иммунитета представлена деятельностью многих типов клеток: основное звено действующего пула миелоидных клеток есть нейтрофилы и моноциты. При этом при миграции указанных клеток из крови в ткани происходит либо их быстрая гибель, либо длительное функционирование в органах и тканях с соответствующим изменением своих морфофункциональных особенностей [4; 30].

Основная структурная единица иммунной защиты – лимфоцит. Лимфоциты экспрессируют поверхностные и цитоплазматические антигены, которые являются манифестными формами не только своей субпопуляции, но и стадии развития. Они имеют различную физиологическую роль. Так лимфоциты (В-, Т- и NK-) являются основными популяциями, происходят из костного мозга и дифференцируются в плазматические клетки с последующей продукцией антител (В-лимфоциты). Т-лимфоциты созревают в тимусе и делятся на: (цитотоксические Т-супрессоры CD8⁺, Т-киллеры CD16⁺) и Т-хелперы CD4⁺ и различаются по функциям и поверхностным антигенам.

Кроме того, в разрушении зараженных клеток участвуют исключительно 2 типа лимфоцитов: CD8⁺ - цитотоксические Т-лимфоциты, ограниченные активностью HLA системы и натуральные киллеры (NK-лимфоциты), неограниченные системой HLA, на ранних стадиях инфекционного процесса. Следует отметить, что лимфоциты уничтожают микроорганизмы двумя механизмами: при непосредственном контакте и повышенной выработкой цитокинов, стимулирующих макрофаги. Недостаточность клеточного иммунитета способствует развитию патологии в виде туберкулеза, кори, кандидоза и других заболеваний и не компенсируется нормальной работой гуморального иммунитета [8; 23; 29].

Известно, что кластеры дифференциации (CD, clusters of differentiation) – это поверхностные антигенные структуры клеток, которые идентифицируются моноклональными антителами, т.е. фенотипирование лимфоцитов происходит с помощью меченых моноклональных антител. Все кластеры дифференциации имеют порядковые номера (по мере открытия) для учета и стандартизации. Подсчет содержания лимфоцитов разных субпопуляций осуществляется в непрямой иммунопероксидазной реакции типа «высушенная капля», связывающиеся с определёнными CD [9]. Это даёт определить фенотипы лимфоцитов, в частности CD8⁺ [5; 16]. Указанная методика широко применяется в мире в последние 30 лет, в том числе в Институте физиологии природных адаптаций (ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН) [18; 19; 22].

Супрессорные клетки не гомогенны, и представляют собой три взаимодействующие популяции, названные супрессорами первого (T_s1), второго (T_s2) и третьего (T_s3) порядка. Каждая из этих популяций выполняет определённую и генетически детерминированную функцию, а отличить их можно по фенотипическим маркерам и функциональной активности [12].

Вилочковая железа – центральный лимфоидный орган, где костномозговые клетки-предшественники Т-лимфоцитов проходят дифференцировку, а затем мигрируют в периферические лимфоидные органы. Их дифференцировка зависит не только от компонентов экстрацеллюлярного матрикса, но и от микроокружения (фибробласты, макрофаги, дендритные клетки и др.) данный процесс сопровождается нейроэндокринным контролем с помощью главного комплекса гистосовместимости (HLA) [33]. Вышеописанные процессы определяют и регулируют реакции иммунного ответа как врожденного, так и приобретенного (в том числе адаптивного) [2; 14; 17; 24; 32].

Цитотоксические Т-лимфоциты способны разрушать клетки-мишени, несущие антигены, которые присутствуют на стимулирующих клетках. Оценка клеточной цитотоксичности проводится количественным определением клеток CD8⁺, ограниченных по HLA и в некоторых случаях по количеству клеток CD4⁺ в комплексе с антигенами HLA-DR класса II. Для этого используется известная методика. Цитотоксическую активность оценивают в 3 этапа: 1. клетки-мишени, обработанные ⁵¹Cr; 2. клетки-мишени с добавленными исследуемыми лимфоцитами; 3. результат оценивают по выходу метки ⁵¹Cr в раствор и уровню гибели клеток-мишеней. Полученные результаты исследований сравнивают с нормальными показателями. Исследуемые Т-лимфоциты, при исследовании ограниченной по HLA цитотоксичности, предварительно инкубируют с антигеном, присутствующим на клетках-мишенях.

Ряд авторов в период с 2000 по 2012 год [28] указывают, что при образовании тесного контакта с NK-лимфоцитами происходит разрушение клеток-мишеней. Этот контакт может быть прямым или опосредованным, при котором NK-лимфоциты прикрепляются к покрытым IgG клеткам-мишеням через рецептор Fc-фрагменту IgG - антителозависимая клеточная цитотоксичность. Благодаря этому механизму клетки-мишени могут быть разрушены, первоначально устойчивые к действию NK-лимфоцитов. Используя клетки-мишени, покрытые антителами класса IgG оценивают антителозависимую клеточную цитотоксичность [13]. Важную роль в противовирусном и противоопухолевом иммунитете играют NK-

лимфоциты, они участвуют в отторжении трансплантата. При многих заболеваниях, а том числе при злокачественных новообразованиях, выявляется снижение цитотоксической активности НК-лимфоцитов, а ее отсутствие наблюдается крайне редко. Цитотоксическая активность НК-лимфоцитов значительно повышается после инкубации с определенными цитокинами. Активность НК-лимфоцитов повышается уже через несколько часов при добавлении интерферона γ . В течение нескольких суток НК-лимфоциты становятся активными в отношении любых трансформированных клеток-мишеней, в том числе опухолевых, после инкубации с интерлейкином-2. Возможность применения активированных цитокинов и НК-лимфоцитов при некоторых злокачественных новообразованиях исследуется в настоящее время [13].

Уже во второй половине прошлого века функция Т-супрессоров, в отличие от Т-хелперов, начала привлекать внимание исследователей. Рассматриваемая супрессия была либо антиген-специфической, либо неспецифической, что указывает на существование различных популяций Т-супрессоров. Установлено, что в регуляции различных реакций как гуморального, так и клеточного иммунитета, осуществляемой различными механизмами, T_s играют существенную роль. Они также участвуют в поддержании толерантности к собственным антигенам и контролируют аутоиммунные и аллергические заболевания. Из работы Кантора и Бойза, стало ясным, что T_s являются регуляторными клетками, отличными от хелперных Т-клеток. Ряд исследователей отмечают, что сложность системы супрессии определяет противоречие конкретной роли отдельных фенотипов клеток супрессорной цепи [31].

Известно, что внутриклеточные микроорганизмы недостижимы для антител, таким образом, в качестве компенсации слабого гуморального иммунитета эволюционно появилась система клеточного приобретенного иммунитета, которая представлена особой субпопуляцией цитотоксических лимфоцитов – Т-киллеров ($CD16^+$). Широкая специфичность этих клеток позволяет им распознавать экспрессированный антиген на поверхности инфицированной клетки [11].

Важно указать, что цитотоксические клетки ($CD8^+$, $CD16^+$) защищают организм человека путем подавления аутоиммунных реакций хелперной активности, в том числе снижают иммунологическую толерантность к чужеродным антигенам при беременности в системе «мать-плод» и обеспечивают физиологическое развитие плода как чужеродного антигена в организме матери. Цитотоксические лимфоциты ($CD8^+$, $CD16^+$) составляют 35 % всех лимфоцитов периферической крови [25; 26; 27]. Иными словами, цитотоксические клетки ($CD8^+$, $CD16^+$) распознают чужеродные антигены (вирусные, опухолевые, трансплантационные) на клетке-мишени и лизируют их в тесном взаимодействии с интерлейкинами (ИЛ). При этом ключевую роль стимуляции источника цитокинов играют Т-хелперы ($CD4^+$), чем обеспечивается и пролиферация, и дифференцировка зрелых функционально активных лимфоцитов ($CD8^+$, $CD16^+$).

В.А. Шлепцова (2010 г.) с соавторами отмечает, что при систематическом воздействии внешних физических факторов формирование иммунологической адаптации организма определяется именно цитотоксическими Т-лимфоцитами ($CD8^+$, $CD16^+$), так как различные стрессовые воздействия внешней среды, а также увеличение физических нагрузок, наличие вирусной инфекции и другие, в

первую очередь оказывают значительное воздействие на активность цитотоксического потенциала [17]. Повышенную активность цитотоксических лимфоцитов при любой патологии, в том числе ВИЧ-инфекции, на протяжении ряда лет отмечают К.А. Лебедев, И.Д. Понякина и Р. Цинкернагель [6; 15].

Роль клеточно-опосредованной цитотоксичности, в частности роль клеток CD8⁺ в адаптивном иммунном ответе на Севере у людей разных возрастных и социально-профессиональных групп более 30 лет изучается специалистами г. Архангельска [3; 20; 21]. Исследования показали, что у северян разных возрастных, социально-профессиональных групп отмечается повышенный уровень иммуносупрессии на фоне высоких концентраций циркулирующих иммунных комплексов (малых, средних и больших ЦИК) и выраженного дефицита общей Т-клеточной популяции CD5⁺ и зрелых функционально активных Т-клеток CD3⁺. Коллективом авторов убедительно доказано, что увеличение концентраций клеток CD8⁺, CD16⁺ необходимо при формировании адаптивного иммунного ответа у кочевых и оседлых жителей Европейского Севера России и взаимосвязано с активностью процессов апоптоза (CD95⁺) и лимфолиферации (CD10⁺) [3; 10; 20; 21].

Расширение общего представления о физиологической роли цитотоксических лимфоцитов (CD8⁺ и CD16⁺) дает возможность понять физиологические механизмы цитотоксической активности в адаптивном иммунном ответе.

Работа выполнена по теме ФНИР ФГБУН ФИЦКИА РАН «Физиологическая значимость особенностей функциональной и рецепторной активности иммунокомпетентных клеток у людей в экстремальных меняющихся условиях среды» (номер гос. регистрации от 09.12.2019 АААА-А19-119120990059-4), в соответствии с направлением № 65 Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013–2020 годы с учетом критических технологий РФ согласно указу Президента РФ от 07.07.2011 № 899 (технологии снижения потерь от социально значимых заболеваний).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балашова С.Н. Состояние апоптоза нейтрофилов периферической крови: дис. ... канд. биол. наук. – Архангельск, 2013. – 18 с.
2. Барышников А. Ю., Шишкин Ю. В. Иммунологические проблемы апоптоза. – М., 2002. – 320 с.
3. Добродеева Л.К., О.Е Филиппова, С.Н. Балашова. Соотношение содержания иммунокомпетентных клеток в регуляции иммунного статуса человека, проживающего на Севере // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2014. – №2(48). – С. 132-134.
4. Козинец Г.И., Погорелов В.М., Шмаров Д.А. Клетки крови – современные технологии их анализа. – М., 2002. – 200 с.
5. Козинец Г.И. Физиологические системы организма человека, основные показатели. – М., 2000. – 336 с.
6. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунограмма в клинической практике: Введение в прикл. Иммунологию. – М., 1990. – 223 с.

7. Сапин М. Р., Никитюк Д.Б. Иммунная система, стресс и иммунодефицит. – М., 2000. – 636 с.
8. Сепиашвили Р.И. Основы физиологии иммунной системы. – М., 2003. – 240 с.
9. Сергеева Т.Б. Физиологическая значимость содержания цитотоксических лимфоцитов (CD8⁺, CD16⁺) в периферической крови у человека на Севере: дис. ... канд. биол. наук. – Архангельск, 2015. – 18 с.
10. Сергеева Т.Б., Щёголева Л.С. Цитотоксическая активность у северян в физиологическом иммунном ответе // Аллергология и иммунология. – 2014. – Т. 15, №3. – С. 234.
11. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16–22.
12. Тотолян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы. – СПб., 2000. – 231 с.
13. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. Аллергология и иммунология. – М., 2012. – 640 с.
14. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы. – М., 2001. – 223 с.
15. Цинкернагель Р. Избранные статьи. – Екатеринбург. 2003. – 136 с. – ISBN: 5-7691-1381-2.
16. Черешнев В.А., Юшков Б.Г., Климин В.Г., Лебедева Е.В. Иммунофизиология. – Екатеринбург, 2002. – 260 с.
17. Шлепцова В.А. Адаптация цитотоксического звена иммунной системы у высококвалифицированных спортсменов: дис. ...канд. мед. наук. – М., 2010. – 23 с.
18. Щёголева Л.С., Незговоров Д.В., Корниенко Е.Б. Иммунология клеточных культур. – Архангельск, 2007. – С. 47-48.
19. Щёголева Л.С., Сергеева Т.Б. Содержание клеток CD8⁺ и CD16⁺ у жителей разных возрастных групп, проживающих в Арктической зоне // Вестник Северного (Арктического) федерального университета. – 2015. – № 1. – С. 76-83.
20. Щёголева Л.С., Сергеева Т.Б., Шашкова Е.Ю., Филиппова О.Е. Иммунный гомеостаз у кочующего и оседлого населения Европейского Севера России: ОАО "Соломбальская типография". 2016. – 101 с. ISBN: 978-5-7536-0448-4
21. Щёголева Л.С., Филиппова О.Е., Сергеева Т.Б., Шашкова Е.Ю., Некрасова М.В. Физиологическая роль клеточно-опосредованной цитотоксичности в реакциях иммунитета у лиц в экстремальных климатоэкологических условиях // Вестник Северного (Арктического) федерального университета. – 2013. – № 4. – С. 89-95.
22. Abstracts the World Immune Regulation Kongress, Davos, Switzerland, – 2007. - № 3. – 240 pp.
23. Akue, A. D., Lee, J., Jameson, S. C. Derivation and maintenance of virtual memory CD8 T cells // Journal of immunology. – 2012. – Vol. 188. – P. 2516–2523.
24. Appay V., Bosio A., Lokan S. Sensitive gene expression profiling of human T cell subsets reveals parallel post-thymic differentiation for CD4⁺ and CD8⁺ lineages // J. Immunol. – 2007. – Vol. 179, N 11. – P. 7406-7414.
25. Fortun A. Monocytes influence the fate of T cells challenged with oxidised low density lipoproteins towards apoptosis or MHC-restricted proliferation // Atherosclerosis. – 2001. – Vol. 156, № 1. – P. 11-21.

26. Gardiner, C.M. Killer cell immunoglobulin-like receptors on NK cells: the how, where and why // *Int J Immunogenet.* – 2008. – P. 1-8.
27. Janas, M.L., Groves P, N. Kienzle, A. IL-2 regulates perforin and granzyme gene expression in CD8⁺ T cells independently of its effects on survival and proliferation // *J Immunol.* – 2005. – 175(12). – P. 8003-8010.
28. Jenkins, M. K., Moon, J. J. The role of naive T cell precursor frequency and recruitment in dictating immune response magnitude // *Journal of immunology.* – 2012. – Vol. 188. – P. 4135-4140.
29. Hansen C. M., Vogler A. J., Keim P., Wagner D. M., Hueffer K. Tularemia in Alaska, 1938–2010 // *Acta Veterinaria Scandinavica. Blood.* – 2011. – Vol. 53. – P. 1-7.
30. Kindig DA. Understanding population health terminology. *MilbankQ* 2007. P. 139.
31. Le Campion, A., Gagnerault, M., Auffray, C., Bécourt, C., Poitrasson-Rivière, M., Lallemand, E., Bienvenu, B., Martin, B., Lepault, F., Lucas, B. Lymphopenia-induced spontaneous T-cell proliferation as a cofactor for autoimmune disease development // *Blood.* – 2009. – Vol. 114. – P. 1784-1793.
32. Matthyys P. Induction of IL-15 by TCR/CD3 aggregation depends on IFN-gamma and protects against apoptosis of immature thymocytes in vivo // *Clin. Exp. Immunol.* – 2002. – Vol. 130. – P. 379–385.
33. Sharma S., Barr A. B., Macdonald H. M., Sheehy T., Novotny R., Corriveau A. Vitamin D deficiency and disease risk among aboriginal Arctic population // *Nutrition Reviews.* – 2011. – Vol. 69 (8). – P. 468-478.

REFERENCES

1. Balashova S.N. The state of apoptosis of peripheral blood neutrophils [The status of apoptosis of peripheral blood neutrophils: Diss.]. – Arkhangelsk, 2013. – 18 p.
2. Baryshnikov A. Yu., Shishkin Yu. V. Immunologicheskie problemy apoptoza [Immunological problems of apoptosis]. – M., 2002. – 320 p.
3. Dobrodeeva L.K., O.E Filippova, S.N. Balashova. Sootnoshenie sodержaniya immunokompetentnykh kletok v regulyatsii immunnogo statusa cheloveka, prozhivayushchego na Severe. *Vestnik Ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki.* – 2014. – No.2 (48). – pp. 132-134.
4. Kozinets G.I., Pogorelov V.M., Shmarov D.A. Kletki krovi – sovremennye tekhnologii ikh analiza [Physiological systems of the human body, key indicators]. Moskva, 2002, 200 p.
5. Kozinets G.I., Pogorelov V.M., Shmarov D.A. Kletki krovi – sovremennye tekhnologii ikh analiza [Physiological systems of the human body, key indicators]. – M., 2002. – 200 p.
6. Lebedev K.A., Ponyakina I.D. Immunogramma v klinicheskoi praktike: Vvedenie v prikl. Immunologiyu [Immunogram in clinical practice: Introduction to adj. immunology]. – M., 1990. – 223 p.
7. Sapin M. R., Nikityuk D.B. Immune system, stress and immunodeficiency. [Immune system, stress and immunodeficiency]. – M, 2000. – 636 p.
8. Sepiashvili R.I. Osnovy fiziologii immunnogo sistema [The basics of the physiology of the immune system]. – M., 2003. – 240 p.

9. Sergeeva T.B. Fiziologicheskaya znachimost' sodержaniya tsitotoksicheskikh limfotsitov ($CD8^+$, $CD16^+$) v perifericheskoi krovi u cheloveka na Severe [The physiological significance of the content of cytotoxic lymphocytes ($CD8^+$, $CD16^+$) in peripheral blood in humans in the North: Diss.]. – Arkhangel'sk, 2015. – 18 p.

10. Sergeeva T.B., Shchegoleva L.S. Tsitotoksicheskaya aktivnost' u severyan v fiziologicheskom immunnom otvete [Cytotoxic activity in northerners in the physiological immune response] Allergologiya i immunologiya [Allergology and immunology]. Sochi. 2014, T.15, №3. 234 p.

11. Simbirtsev A.S. Tsitokiny: klassifikatsiya i biologicheskie funktsii [Cytokines: classification and biological functions] Tsitokiny i vospalenie [Cytokines and inflammation]. – 2004. – T.3, № 2. – pp. 16–22.

12. Totolyan A.A., Freidlin I.S. Kletki immunnoi sistemy [Immune cells]. – SPb, 2000. – 231 p.

13. Khaitov R.M., Il'ina N.I. Allergologiya i immunologiya [Allergology and immunology]. – M., 2012. – 640 p.

14. Khaitov R.M. Fiziologiya immunnoi sistemy [Physiology of the immune system]. – M., 2001. – 223 p.

15. Zinkernagel R. Selected Articles. Ekaterinburg. – 2003. – 136 s. – ISBN: 5-7691-1381-2.

16. Chereshnev V. A., Yushkov B. G., Klimin V. G., Lebedeva E. V. Immunofiziologiya. [Immunophysiology]. – Ekaterinburg, 2002. – 260 p.

17. Shleptsova V.A. Adaptatsiya tsitotoksicheskogo zvena immunnoi sistemy u vysokokvalifitsirovannykh sportsmenov [Adaptation of the cytotoxic link of the immune system in highly qualified athletes: Diss.]. – M., 2010. – 23 p.

18. Shchegoleva L.S., Nezhgorov D.V., Kornienko E.B. Immunologiya kletochnykh kul'tur [Cell Culture Immunology]. – Arkhangel'sk, 2007. – pp. 47-48.

19. Shchegoleva L.S., Sergeeva T.B. Soderzhanie kletok $CD8^+$ i $CD16^+$ u zhitelei raznykh vozrastnykh grupp, prozhivayushchikh v Arkticheskoi zone [The content of $CD8^+$ and $CD16^+$ cells in residents of different age groups living in the Arctic zone] Vestnik Severnogo (Arkticheskogo) federal'nogo universiteta [Bulletin of the Northern (Arctic) Federal University]. – 2015. – №1. – pp. 76-83.

20. Shchegoleva L.S., Sergeeva T.B., Shashkova E.Yu., Filippova O.E. Immunnyi gomeostaz u kochuyushchego i osedlogo naseleniya Evropeiskogo Severa Rossii [Immune homeostasis in the nomadic and sedentary population of the European North of Russia]. OAO "Solombal'skaya tipografiya". – 2016, 101 p. ISBN: 978-5-7536-0448-4

21. Shchegoleva L.S., Filippova O.E., Sergeeva T.B., Shashkova E.Yu., Nekrasova M.V. Fiziologicheskaya rol' kletочно-oposredovannoi tsitotoksichnosti v reaktsiyakh immuniteta u lits v ekstremal'nykh klimatoekologicheskikh usloviyakh [The physiological role of cell-mediated cytotoxicity in immune responses in individuals under extreme climatic conditions] Vestnik Severnogo (Arkticheskogo) federal'nogo universiteta [Bulletin of the Northern (Arctic) Federal University]. – 2013. – № 4. – pp. 89-95.