

ИММУННЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ЛИМФОМЕ ХОДЖКИНА

В. П. Патракеева , Л. К. Добродеева

Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени Н. П. Лаврёва Уральского отделения Российской академии наук, Архангельск, Россия

ЛХ характеризуется значительным увеличением лимфатических узлов и наличием редких клеток Ходжкина и Штернберга-Рид. Патогенез до конца не изучен. Риск развития может увеличиваться при иммуносупрессии, у пациентов с ВИЧ, трансплантацией паренхиматозных органов, аутоиммунными состояниями и т. д. Возможность дифференцировать патогенетические и защитные иммунные реакции при этой болезни позволит помочь разобраться в причинах заболевания и прогнозах лечения. Цель работы — определить особенности иммунных реакций при ЛХ в зависимости от длительности болезни и уровня циркулирующих лимфоцитов. Обследовано 134 пациента с ЛХ. Цитогамму и фагоцитоз изучали в мазках, окрашенных по Романовскому-Гимзе. На лимфоцитах методами непрямой иммунопероксидазной реакции и проточной цитометрии определяли экспрессию маркеров лимфоцитов. В сыворотке крови методом ИФА определяли содержание цитокинов, иммуноглобулинов, аутоантител и циркулирующих иммунных комплексов. Проведен сравнительный анализ иммунных реакций в зависимости от содержания лимфоцитов в периферической крови. Установлено, что длительное течение ЛХ сопряжено со снижением числа функционально активных Т-лимфоцитов, нарастанием нейтропении и моноцитопении, на фоне повышения активности реактивных реакций и аутоенсибилизации. При лимфопении погибают преимущественно малые лимфоциты, их концентрация снижается в 3 раза; лимфопения ассоциирована с дефицитом циркулирующих Т-лимфоцитов и касается как зрелых, так и незрелых Т-клеток, концентрации которых в крови падают в 2,5–3 раза, при этом содержание В-лимфоцитов не претерпевает резких изменений. Прогрессирование болезни сопровождается сокращением резервов регуляции лимфоцитарного гомеостаза со стороны гранулоцитов и моноцитов с нарастанием нейтропении и моноцитопении.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, аутоенсибилизация, лимфопения, лимфоцитоз, реакины, антителозависимая цитотоксичность

Финансирование: работа выполнена в рамках программы фундаментальных научных исследований по теме лаборатории экологической иммунологии Института физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН № гос. регистрации 122011300377-5.

Вклад авторов: Л. К. Добродеева — планирование исследования, сбор, обработка и интерпретация данных, анализ литературы, подготовка рукописи; В. П. Патракеева — обработка данных, анализ литературы, подготовка рукописи.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом ИФПА ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН (протокол № 4 от 7 декабря 2016 г., протокол № 6 от 14 февраля 2022 г.), проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации 1975 г. (2013 г.).

 **Для корреспонденции:** Вероника Павловна Патракеева
пр. Никольский, д. 20, г. Архангельск, 163020, Россия; patrakeeva.veronika@yandex.ru

Статья получена: 07.04.2023 **Статья принята к печати:** 04.06.2023 **Опубликована онлайн:** 21.06.2023

DOI: 10.47183/mes.2023.018

IMMUNE RESPONSES ASSOCIATED WITH HODGKIN LYMPHOMA

Patrakeeva VP , Dobrodeeva LK

N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Arkhangelsk, Russia

HL is characterized by significantly enlarged lymph nodes and the presence of rare Hodgkin and Reed-Sternberg cells. Pathogenesis is not fully understood. The increase in the disease risk can be associated with immunosuppression, HIV, parenchymal organ transplantation, autoimmune disorders, etc. The possibility of differentiating pathogenetic and protective immune responses associated with this disease will help understand the causes of the disease and the treatment prognosis. The study was aimed to determine the features of immune responses in HL depending on the disease duration and the circulating lymphocyte counts. A total of 134 patients with HL were assessed. The cytogram and phagocytosis were assessed in blood smears stained by the Wright-Giemsa procedure. The expression of lymphocyte markers in lymphocytes was determined using the indirect immunoperoxidase technique and flow cytometry. Serum levels of cytokines, immunoglobulins, autoantibodies and circulating immune complexes were assessed by enzyme immunoassay. Comparative analysis of the immune responses depending on peripheral blood leukocyte counts is provided. It has been found that prolonged HL course is associated with the decrease in the functionally active T cell counts, progressive neutropenia and monocytopenia, along with the increased activity of the reagenic reactions and autosensitization. In individuals with lymphocytopenia, mainly small lymphocytes die, the 3-fold decrease in the counts of such lymphocytes is observed; lymphocytopenia is associated with the deficiency of circulating T cells, both mature and immature, the concentrations of which decrease by 2.5–3 times, while B cell counts show no dramatic changes. The disease progression is associated with reduction of the lymphocyte homeostasis control by granulocytes and monocytes, along with progressive neutropenia and monocytopenia.

Keywords: Hodgkin disease, autosensitization, lymphopenia, lymphocytosis, reagins, antibody-dependent cytotoxicity

Funding: the study was performed as part of the Program of Fundamental Scientific Research on the topic of the environmental immunology laboratory, Institute of Physiology of Natural Adaptations, Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (project №122011300377-5).

Author contribution: Dobrodeeva LK — study planning, data acquisition, processing and interpretation, literature review, manuscript writing; Patrakeeva VP — data processing, literature review, manuscript writing.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research, the Ural branch of RAS (protocol № 4 of 7 December 2016, protocol № 6 of 14 February 2022) and conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki (1975, rev. 2013).

 **Correspondence should be addressed:** Veronika P. Patrakeeva
Nikolsky prospect, 20, Arkhangelsk, 163020, Russia; patrakeeva.veronika@yandex.ru

Received: 07.04.2023 **Accepted:** 04.06.2023 **Published online:** 21.06.2023

DOI: 10.47183/mes.2023.018

Лимфогранулематоз (лимфома Ходжкина, ЛХ) — лимфопролиферативное заболевание, этиологию которого обсуждают до сих пор. Прежде всего, решается вопрос происхождения клеток, поражаемых при данной болезни. Фактически лимфатический узел преобразуется в гранулема, в которой неравномерно располагаются скопления лимфоидных, ретикулярных, плазматических клеток, а также нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов. Главным диагностическим признаком являются одноклеточные клетки Ходжкина — клетки с резко базофильной цитоплазмой, с крупными ядрышками, активно делящиеся. Путем эндогенного митоза клетка Ходжкина трансформируется в многоклеточную клетку Штернберга-Рид, которая имеет цитоплазму с меньшим числом базофилов и не отличается высокой скоростью деления [1]. Данные клетки активно взаимодействуют со своим микроокружением, создают оптимальные условия для роста за счет аутомедиаторов и паракринных медиаторов клеточной пролиферации, ингибирования апоптоза и подавления цитотоксических клеток [2]. Клетки Штернберга-Рид теряют большую часть своей В-клеточной идентичности, включая В-клеточные рецепторы, и не подвергаются запрограммированной клеточной гибели. Известно, что иммуносупрессия (ВИЧ, инфекции, вызываемые вирусом Эпштейна-Барр, аутоиммунные заболевания и т. д.) значительно увеличивает риск формирования лимфомы [3]. Инфекции, вызванные такими вирусами, как респираторно-синцитиальные, аденовирусы, вирусы парагриппа, коксаки ЕСНО, вирусы герпеса и многие другие, обладают цитопатическим эффектом, т. е. приводят к дегенеративным изменениям в клеточных структурах, влияющим в дальнейшем на пролиферативную активность клеток, и реализуют антиапоптотический эффект. Они в одинаковой степени поражают клетки различного происхождения, в том числе культуры, не имеющие лимфоидных элементов. Изучение особенностей функционирования иммунной системы при пролиферативных заболеваниях необходимо для понимания возможностей иммунной защиты организма при данном заболевании.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 134 пациента с уточненным диагнозом ЛХ, обратившихся в МК «Биокор» (г. Архангельск, Россия). Изучение иммунного статуса и гемограмм у больных проведено в периоды ремиссии. Критерии включения: пациенты любого пола; сроки заболеваемости — 2–18 лет; продолжительность ремиссии — от 5 месяцев до 2,5 лет. Диагноз подтвержден гистологически: наличие клеток Ходжкина установлено во всех случаях, клетки Штернберга-Рид выявлены у 78 больных (58,21%). При постановке диагноза поражение лимфатических узлов смешанно-клеточного варианта установлено у 98 больных (73,13%), в остальных случаях преобладал нодулярный склероз. Локализация поражения лимфатических узлов была следующей: преимущественно подмышечная (125 случаев; 93,28%), средостенная (65 случаев; 48,51%) или паховая области (52 случая; 38,81%); поднижнечелюстные лимфатические узлы были поражены редко — у 21 пациента (15,67%). Цитограмму и фагоцитоз изучали в мазках, окрашенных по Романовскому-Гимзе, подсчет производили из расчета на 100 клеток. На лимфоцитах методом непрямой иммунопероксидазной реакции и проточной цитометрии (Epics XL; США) определяли

экспрессию маркеров лимфоцитов. В сыворотке крови определяли содержание цитокинов IL1 β , IL2, IL4, IL10, IFN γ , TNF α (Bender MedSystems; Австрия), анти-dsDNA, IgG, IgA, IgM (ORGenTec Diagnostika; Германия), IgE (Monobind; США), циркулирующие иммунные комплексы — методом иммуноферментного анализа на анализаторе «Multiscan MC» (ThermoFisher Scientific Inc., Финляндия) и автоматическом анализаторе «Evolis» (Bio-Rad; США). Результаты исследования обработаны с применением пакета прикладных программ Statistica 6 (StatSoft; США). Для проверки статистической гипотезы разности значений использовали критерий Шапиро-Уилка. Описание полученных данных проводили при помощи среднего значения и стандартного отклонения, частоты повышенных концентраций. Статистически значимые отличия между группами выявляли, используя параметрический *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок, а также непараметрический критерий Манна-Уитни. Различия считали достоверными при *p* не более 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен сравнительный анализ средних значений показателей иммунного статуса в зависимости от содержания лимфоцитов в венозной периферической крови (табл. 1).

Увеличение содержания лимфоцитов сопровождается активизацией нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов. Активизация нейтрофилов наблюдается в 62% случаев ЛХ с нормальным и повышенным содержанием лимфоцитов в периферической венозной крови. Повышение содержания нейтрофилов сопровождается сдвигом влево; содержание палочкоядерных нейтрофилов заметно выше в случаях отсутствия лимфопении. Известно, что активизация пролиферации нейтрофильных лейкоцитов сопровождается повышением экспрессии CD10, что ассоциировано с увеличением возможности клетки отвечать на множество воспалительных пептидов [4–8]. В случаях лимфопении реакция со стороны нейтрофильных гранулоцитов отсутствует. Повышение содержания нейтрофилов у больных с ЛХ при нормальном или повышенном уровне содержания лимфоцитов сопровождается также увеличением содержания моноцитов, признаками активизации их пролиферации и повышением содержания промоноцитов. Итак, ЛХ при нормальном содержании в крови лимфоцитов сопровождают нейтроцитоз и моноцитоз, в то время как при выраженной лимфопении частота выявления повышенных концентраций моноцитов и нейтрофилов была в 4 раза ниже. Данная реакция очень похожа на реакцию организма на глюкокортикоиды. Глюкокортикоиды давно используют для лечения нейтропении [9–12], они оказывают влияние на миграцию родоначальных клеток, грануломоноцитарных клеток-предшественников в кровь из костного мозга, с повышением числа колониеобразующих клеток в 2–4 раза, они стимулируют продукцию колониестимулирующих факторов моноцитами, выход зрелых гранулоцитов из костного мозга в кровь, их перераспределение в сосудистом русле и миграцию [13–16]. Остается открытым вопрос: что происходит при лимфопении у больных ЛХ — отсутствие реакции глюкокортикоидов, или гормоны не оказывают существенного влияния на все указанные выше процессы? Установлено, что статистически значимым фактором, оказывающим влияние на формирование лимфопении при ЛХ, оказалась длительность заболевания: при периоде

Таблица 1. Содержание лейкоцитов в венозной периферической крови больных при ЛХ ($M \pm m$)

Исследуемые параметры	Лимфоцитоз ($n = 73$)	Лимфопения ($n = 61$)
Лейкоциты, 10^9 кл/л	$11,54 \pm 0,29$	$5,86 \pm 0,28$
Нейтрофилы, %	$49,05 \pm 0,19$	$36,69 \pm 0,21$
Нейтрофилы, 10^9 кл/л	$5,66 \pm 0,19$	$2,15 \pm 0,21$ ***
Частота нейтроцитоза, к-во / %	62 / 84,93	8 / 13,11
Частота нейтропении, к-во / %	1 / 1,37	27 / 44,26
Моноциты, 10^9 кл/л	$1,98 \pm 0,06$	$0,67 \pm 0,05$ ***
Частота моноцитоза, к-во / %	59 / 80,82	12 / 19,67
Лимфоциты, %	$31,46 \pm 0,18$	$36,69 \pm 0,21$
Лимфоциты, 10^9 кл/л	$3,63 \pm 0,15$	$1,24 \pm 0,06$ ***
Лимфоцитограмма:		
малые, 10^9 кл/л	$1,93 \pm 0,12$	$0,92 \pm 0,04$ ***
средние, 10^9 кл/л	$1,51 \pm 0,05$	$0,29 \pm 0,01$ ***
большие, 10^9 кл/л	$0,19 \pm 0,03$	$0,15 \pm 0,02$
Зрелые Т-лимфоциты CD3 ⁺ , 10^9 кл/л	$1,66 \pm 0,09$	$0,55 \pm 0,09$ ***
Незрелые Т-лимфоциты, 10^9 кл/л	$1,39 \pm 0,07$	$0,06 \pm 0,01$ ***
Дефицит CD3 ⁺ , к-во / %	22 / 30,14	61 / 100
В-лимфоциты, CD19–20 ⁺ , %	$15,55 \pm 0,32$	$50,81 \pm 0,19$ ***
В-лимфоциты, CD19–20 ⁺ , 10^9 кл/л	$0,57 \pm 0,06$	$0,63 \pm 0,05$
Повышение CD19 ⁺ , к-во / %	62 / 84,93	53 / 86,88
CD16 ⁺ , 10^9 кл/л	$0,43 \pm 0,06$	$0,21 \pm 0,04$ **
CD10 ⁺ , 10^9 кл/л	$0,47 \pm 0,04$	$0,34 \pm 0,05$ *
CD71 ⁺ , 10^9 кл/л	$0,63 \pm 0,05$	$0,31 \pm 0,06$ **
CD25 ⁺ , 10^9 кл/л	$0,51 \pm 0,04$	$0,42 \pm 0,03$ *
HLADR11 ⁺ , 10^9 кл/л	$0,55 \pm 0,05$	$0,47 \pm 0,07$
CD8 ⁺ , 10^9 кл/л	$0,76 \pm 0,05$	$0,21 \pm 0,06$ ***
CD4 ⁺ , 10^9 кл/л	$0,52 \pm 0,02$	$0,58 \pm 0,06$
CD95 ⁺ , 10^9 кл/л	$0,45 \pm 0,05$	$0,28 \pm 0,05$ **
Кортизол, нмоль/л	$218,32 \pm 10,34$	$129,48 \pm 9,67$ **
Норадреналин, нмоль/л (в положении лежа)	$1,59 \pm 0,27$	$9,22 \pm 0,51$ **

Примечание: *** — $p < 0,001$; ** — $p < 0,01$; * — $p < 0,05$.

болезни до двух лет (68 человек) практически у всех больных (61 человек; 89,71%) не наблюдали лимфопении; и, напротив, при продолжительном течении болезни — четыре и более лет (52 больных) — снижение абсолютного содержания лимфоцитов установлено в 46 случаях (88,46%). Лимфопения, формирующаяся при длительном течении заболевания, обуславливает нарастание уровня дефицита циркулирующих зрелых Т-лимфоцитов (CD3⁺) и взаимосвязана со снижением уровней циркулирующих нейтрофилов и моноцитов ($p < 0,001$).

Нейтропения ($< 2 \times 10^9$ кл/л) выявлена в 19 случаях (31,14%), моноцитопения ($< 0,2 \times 10^9$ кл/л) — у 6 больных (9,84%). Учитывая, что нейтрофильные гранулоциты и моноциты секретируют значительное разнообразие интерлейкинов, способных изменять рецепторную активность клеток, их адгезивные, миграционные способности и хемотаксис, а также активирующие, колониестимулирующие и митогенные продукты, можно полагать, что изменение их содержания является неблагоприятным критерием прогноза течения болезни. Нейтрофилы не только являются важными эффекторными клетками, но и регулируют, формируют реакции лимфоцитов. Они активно участвуют в формировании паракринного цитокинового профиля, секретируя все известные цитокины, участвуют в апоптозе, обуславливают

антителозависимую цитотоксичность и формируют внеклеточные ловушки [17–22]. В активированном состоянии под влиянием IFN γ нейтрофилы экспрессируют высокоаффинный CD64 (Fc γ RI), обеспечивающий антителозависимую цитотоксичность [23–29]. Можно полагать, что снижение активности реакции со стороны нейтрофилов является отражением истощения резервных возможностей регуляции лимфопролиферативных процессов, миграции и рециркуляции лимфоцитов. Подобная закономерность проявляется и относительно реакции моноцитов. Моноциты, так же как и нейтрофильные лейкоциты, формируют цитокиновый профиль, секретируют колониестимулирующие факторы, обеспечивают фагоцитоз и антителозависимую цитотоксичность [30–37]. Вероятно, что влияние моноцитов более пролонгировано, поскольку содержание тканевых моноцитов в несколько раз превышает уровень содержания тканевых нейтрофилов, а продолжительность жизни тканевых моноцитов может составлять несколько лет. Таким образом, реакции активизации нейтрофилов и моноцитов при ЛХ могут компенсировать функциональную недостаточность лимфоцитов, а также выполнять регуляторные функции поддержания той части лимфоцитов, которые еще сохранили возможность выполнения своих функциональных обязанностей.

Таблица 2. Содержание цитокинов, иммуноглобулинов и аутоантител в венозной периферической крови больных при ЛХ ($M \pm m$)

Изучаемые параметры	Лимфоцитоз ($n = 73$)	Лимфопения ($n = 61$)
IL1 β , пг/мл	4,37 $\pm$ 0,06	1,57 $\pm$ 0,05 ***
IL2, пг/мл	8,34 $\pm$ 0,15	6,32 $\pm$ 0,19 **
IL4, пг/мл	15,29 $\pm$ 0,22	12,36 $\pm$ 0,23
IL10, пг/мл	1,57 $\pm$ 0,07	1,79 $\pm$ 0,05
IFN γ , пг/мл	21,58 $\pm$ 0,12	10,94 $\pm$ 0,09 **
TNF α , пг/мл	24,43 $\pm$ 0,23	11,67 $\pm$ 0,13 **
IgM, г/л	1,62 $\pm$ 0,19	1,98 $\pm$ 0,22
IgG, г/л	21,34 $\pm$ 0,59	19,85 $\pm$ 0,41 *
IgA, г/л	0,92 $\pm$ 0,08	1,52 $\pm$ 0,11 ***
IgE, МЕ/мл	108,13 $\pm$ 2,35	194,45 $\pm$ 3,89 ***
Частота повышенных IgE, к-во / %	25 / 34,25	49 / 80,32
Анти dsDNA, ед/мл	73,29 $\pm$ 1,51	116,52 $\pm$ 3,58***
Частота повышенных анти dsDNA, к-во / %	32 / 50,68	48 / 96,72
Частота повышенных ЦИК (циркулирующие иммунные комплексные), к-во / %	51 / 69,86	55 / 78,68

Примечание: *** — $p < 0,001$; ** — $p < 0,01$; * — $p < 0,05$.

При наличии достаточно высоких концентраций нейтрофилов и моноцитов выявляются некоторые благоприятные особенности клеточного состава лейкоцитов: в среднем нормальное содержание зрелых Т-клеток, в то время как на фоне лимфопении регистрируется дефицит CD3⁺, а частота его выявления в 2,5 раза чаще; преобладание клеточноопосредованной цитотоксичности над хелперным влиянием Т-лимфоцитов; и наконец, достаточно высокий уровень резерва лимфоцитов, способных для дальнейшей дифференциации. В составе циркулирующих лимфоцитов у больных наибольший удельный вес составляют малые лимфоциты, относящиеся к неактивным клеткам — носителям генетической информации. Считается, что у практически здоровых людей малые (обычно темные, голые) лимфоциты размерами 6–8 мкм занимают 10–15% от всей циркулирующей в венозной крови популяции лимфоцитов [38–41]. Значительное увеличение содержания в крови малых лимфоцитов (до 53,17 и 74,19% от общего содержания лимфоцитов) у больных с диагнозом «болезнь Ходжкина» свидетельствует о наличии при этой болезни активизации процесса рециркуляции лимфоцитов. Известно, что рециркуляция лимфоцитов открывает доступ лимфоцитам к любой части тела и обеспечивает межклеточные взаимодействия и взаимодействие лимфоидных образований и лимфатических узлов, а также сохранение адаптивного содержания циркулирующих в крови лимфоцитов.

Наиболее резкие различия выявлены относительно содержания зрелых Т-клеток CD3⁺ с выраженным дефицитом их содержания на фоне лимфопении. Недостаток содержания зрелых циркулирующих Т-клеток на фоне лимфопении выявлен у всех больных, в то время как при отсутствии лимфопении дефицит зрелых Т-лимфоцитов выявлен только в 30% случаев. Однако эта существенная разница фактически не оказала влияние на уровень активированных Т-клеток, а также содержание Т-хелперов. А вот концентрация Т-цитотоксических клеток на фоне лимфопении была в 3 раза ниже. Следует иметь в виду, что резкое снижение общего содержания лимфоцитов происходит не только за счет Т-цитотоксических клеток, но и в равной степени за счет лимфоцитов, не имеющих на мембране CD3, и удельный вес этих клеток достаточно велик

(38,57%). Итак, прогрессирование болезни и длительное ее течение сопряжены со снижением общего содержания лимфоцитов преимущественно за счет CD3⁺CD8⁺-Т-цитотоксических клеток и неидентифицированных лимфоцитов. Снижение практически в 2 раза содержания лимфоцитов, меченных к апоптозу, косвенно указывает, что уровень активности лимфопротекции у больных на фоне лимфопении значительно ниже. Действительно, функциональная активность лимфоцитов при ЛХ снижена: ниже уровень бласттрансформации, индуцированной фитогемагглютинином (соответственно 22,56 $\pm$ 1,13 и 43,24 $\pm$ 1,89%); на фоне лимфопении ниже содержание активированных Т-клеток, особенно клеток с рецептором к IL2. Проллиферирующая часть лимфоцитов (CD10⁺), вероятно, относится преимущественно к В-клеткам: и тех, и других больше на фоне лимфопении; при лимфопении выше концентрации аутоантител к dsDNA и реагинов (IgE), а также Т-клеток с рецептором к FcIg CD23⁺. Содержание В-лимфоцитов было заметно выше нормы в 85–87% соответственно на фоне умеренного увеличения общего содержания лимфоцитов и при лимфопении; абсолютные уровни содержания В-лимфоцитов в среднем у больных обеих групп было практически одинаковым (табл. 2).

Снижение активности эффекторных клеток касается и фагоцитов. Среди обследуемых лиц с нормальным уровнем лимфоцитов и лимфопенией дефицит фагоцитарной защиты регистрировали соответственно у 65 (89,04%) и 60 (98,36%) пациентов. Но наиболее выраженные различия выявлены относительно фагоцитарной активности моноцитов: процент активно фагоцитирующих моноцитов был очень низкий — при нормальном содержании лимфоцитов он был равен 21,35 $\pm$ 1,33%, а на фоне лимфопении уровень фагоцитирующих клеток составил 9,57 $\pm$ 0,27%. Снижение функциональной активности эффекторных клеток, особенно моноцитов, возможно, является одним из главных факторов, имеющих патогенетическое значение в возникновении ЛХ. Наличие высоких концентраций циркулирующих иммунных комплексов у 69 и 78% обследуемых подтверждает несостоятельность фагоцитарной способности макрофагов в этой ситуации. Может быть, некоторое значение имеют аутоантитела, секрета которых явно активирована при заболевании, либо активизация синтеза IgE. Известно, что синтез

антител данного класса (реагинов) связан с низкими дозами антигена и длительностью антигенного влияния. Реагины обладают наиболее выраженной чувствительностью, они выявляют даже конформационные изменения антигена и осуществляют одну из самых сильных эффективных реакций антителозависимой цитотоксичности.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Для ЛХ характерны изменение структуры лимфатического узла и формирование воспалительного микроокружения опухоли за счет перекрестного взаимодействия клеток Ходжкина и Штернберга–Рид с иммунным инфильтратом [42, 43]. Результаты исследований позволили разработать различные варианты лечения ЛХ, включая терапию с использованием направленных малых молекул, конъюгатов антител–лекарство и блокады контрольных точек [44, 45]. Однако сведений о функциональной активности иммунокомпетентных клеток при влиянии воспалительного микроокружения в зависимости от длительности заболевания недостаточно. Нами установлено, что при ЛХ развивается иммунный ответ с активизацией клеточно-опосредованных и антителозависимых реакций по изоляции и клиренсу патогена в лимфоцитах или самого трансформированного лимфоцита. При этом использованы, вероятно, все возможности вплоть до резервных и довольно рискованных защитных механизмов, таких как активизация синтеза аутоантител и иммуноглобулинов особого класса — IgE, обуславливающих реакции повышенного типа. Скорее всего, и нодулярный склероз лимфатических узлов также является вынужденной в данной ситуации формой изоляции патогена. После интенсивной или длительной борьбы может развиваться этап снижения резервов иммунной защиты и наступить период лимфоцитарного истощения. Он характеризуется дефицитом зрелых Т-клеток со всеми его последствиями. Вопрос о происхождении клеток Ходжкина и последующих за ними клеток Штернберга–Рид. Наличие на мембране этих клеток иммуноглобулинов, рецепторов к Fc-фрагменту иммуноглобулинов (FcIgR), а также иммунных комплексов и, главное, способность этих клеток к фагоцитозу, свидетельствуют в пользу макрофагального происхождения этих клеток. Эта позиция все еще обсуждается. Но если считать, что инициация иммунной реакции фагоцитирующими и презентующими клетками предопределяет дальнейшую ее активность, то можно согласиться со всеми трудностями изоляции патогена, если тот самый патоген сохраняется или даже

размножается в фагоците. Во всяком случае, по нашим данным, моноциты обследованных больных крайне малоактивны, регистрируется накопление очень высоких концентраций ЦИК, которые утилизируют фактически только моноциты. В пользу этого мнения говорит и факт снижения содержания в крови мононуклеаров CD16⁺ при прогрессировании болезни на фоне лимфопении. Известно, что экспрессия гена, кодирующего белок CD16, не ассоциирована с активностью фагоцитоза и присуща клеткам, активно секретирующим цитокины. Таким образом, лимфопения при болезни фактически является этапом истощения резервов поддержания иммунного гомеостаза в результате функциональной недостаточности фагоцитов и клеток, обладающих антителозависимой цитотоксичностью. Дисбаланс ответных реакций катехоламинов и кортизола обуславливает эту стадию истощения. При этом содержание катехоламинов в отличие от кортизола не снижается даже тогда, когда стресс становится привычным [46–48]. С этих позиций лимфопения при ЛХ с достаточно большой долей вероятности является критерием неблагоприятного прогноза. Такая лимфопения ассоциирована со снижением числа не только активированных Т-лимфоцитов, но и с дефицитом дифференцированных иммунокомпетентных клеток.

ВЫВОДЫ

Основные события при ЛХ, развивающиеся в лимфоидных органах, заключаются в гибели лимфоцитов. Лимфоциты, вероятно, погибают в результате резко выраженной антителозависимой цитотоксичности, в которой участвуют нейтрофильные гранулоциты, моноциты, а впоследствии эозинофилы и макрофаги. Антитела, обеспечивающие данные реакции, относятся преимущественно к IgA и IgE. Поддерживают эту реакцию IL1 β и TNF α ; известно, что TNF α индуцирует синтез IL1 β и IL5, предотвращая апоптоз клеток [49]. Погибают преимущественно малые лимфоциты, их концентрации снижаются при лимфопении в 3 раза; лимфопения ассоциирована с дефицитом циркулирующих Т-лимфоцитов и касается как зрелых, так и незрелых Т-клеток, концентрация которых в крови падает при лимфопении в 2,5–3 раза, при этом содержание В-лимфоцитов не претерпевает резких изменений. Нарастание лимфопении, т. е. прогрессирование болезни, сопровождается сокращением резервов регуляции лимфоцитарного гомеостаза со стороны гранулоцитов и моноцитов с нарастанием нейтропении и моноцитопении.

Литература

- Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J, et al, editors. Hematology: basic principles and practice. Elsevier, Philadelphia, 2017; p. 130.
- Liu Y, Abdul Razak FR, Terpstra M, et al. The mutational landscape of Hodgkin lymphoma cell lines determined by whole-exome sequencing. *Leukemia*. 2014; 28: 2248–51.
- Рамазанова Р. Д., Ратобольских А. В. Роль вируса Эпштейна–Барр в патогенезе лимфомы ходжкина у детей. *Университетская медицина Урала*. 2021; 7-3 (26): 34–35.
- Ship MA, Stefano GB, Switzer SN, Griffin JD, Reinherz EL. CD10(CALLA)/neutral endopeptidase modulates inflammatory peptide-induced changes in neutrophil morphology, migration, and adhesion proteins and is itself regulated by neutrophil activation. *Blood*. 1991; 78: 1834–41.
- Hirashima M, Higuchi S, Sakamoto K, Nishiyama T, Okada H. The ratio of neutrophils to lymphocytes and the phenotypes of neutrophils in patient with early gastric cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 1997; 124 (6): 329–34. DOI: 10.1007/s004320050178.
- Marini O, Costa S, Bevilacqua D. Mature CD10⁺ and immature CD10[–] neutrophils present in G-CSF-treated donors display opposite effects on T cells. *Blood*. 2017; 129 (10): 1343–56. DOI: 10.1182/blood-2016-04-713206.
- Ding L, Vezzani B, Khan N, Su J, Xu L, Yan G, et al. CD10 expression identifies a subset of human perivascular progenitor cells with high proliferation and calcification potentials. *Stem*

- Cells. 2020; 38 (2): 261–75. DOI: 10.1002/stem.3112.
8. Huang X, He C, Lin G, Lu L, Xing K, Hua X, et al. Induced CD10 expression during monocyte-to-macrophage differentiation identifies a unique subset of macrophages in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2020; 524 (4): 1064–71. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.02.042.
9. Кассирский И. А., Алексеев Г. А. Клиническая гематология. М.: Медицина, 1970; 328 с.
10. Файнштейн Ф. Э. Апластические и гипопластические анемии. М.: Медицина, 1965; 215 с.
11. Juutilainen A, Hämäläinen S, Niemenpää J, Kuittinen T, Pulkki K, Koivula I, et al. Serum cortisol and inflammatory response in neutropenic fever. *Annals of Hematology*. 2011; 90 (12): 1467–75. DOI: 10.1007/s00277-011-1211-6.
12. Zierath D, Tanzi P, Shibata D, Becker KJ. Cortisol is More Important than Metanephrines in Driving Changes in Leukocyte Counts after Stroke. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*. 2018; 27 (3): 555–62. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.09.048.
13. Bagby GC, Gabourel JD, Linman JW. Glucocorticoid therapy in the preleukemic syndrome. *Annals of Internal Medicine*. 1980; 92: 241–248.
14. Golde D, Cline M. Hormonal interactions with hemopoietin cells in vitro. *Transplantation Proceedings*. 1978; 10: 95–97.
15. Wright DG, Fanci AS, Dale DC. Correction of human cyclic neutropenia with prednisolone. *The New England Journal of Medicine*. 1978; 298: 295–300.
16. Lightman SL, Birnie MT, Conway-Campbell BL. Dynamics of ACTH and cortisol secretion and implications for disease. *Endocrine Reviews*. 2021; 41: 470–490. DOI: 10.1210/ENDREV/BNA002.
17. Нехаев С. Г., Григорьев С. Г. Полиморфоядерные лейкоциты как система антиэндотоксикационной защиты организма. *Иммунология*. 2010; 31 (3): 116–8.
18. Cascao R, Rosario HS, Fonseca JE. Neutrophils: Warriors and commanders in immune mediated inflammatory diseases. *Acta reumatologica portuguesa*. 2009; 34 (2B): 313–26.
19. Hen Y, Wu H, Winnall WR, Loveland KL. Tumor necrosis factor- α stimulates human neutrophils to release preformed activin. *Immunology and Cell Biology*. 2011; 89 (8): 889–96.
20. Hedrick CC, Malanchi I. Neutrophils in cancer: heterogeneous and multifaceted. *Nature Reviews Immunology*. 2021; 22 (3): 1–15. DOI: 10.1038/s41577-021-00571-6.
21. Kenny EF, Herzig A, Krüger R, Muth A, Mondal S, Thompson PR, et al. Diverse stimuli engage different neutrophil extracellular trap pathways. *Elife*. 2017; 6: e24437. DOI: 10.7554/eLife.24437.
22. Jorch SK, Kubes P. An emerging role for neutrophil extracellular traps in noninfectious disease. *Nature Medicine*. 2017; 23: 279–87. DOI: 10.1038/nm.4294.
23. Huizinga TW, van der Schoot CE, Roos D, Weening RS. Induction of neutrophil Fc-gamma receptor I expression can be used as a marker for biological activity of recombinant interferon-gamma in vivo. *Blood*. 1991; 77: 2088–90.
24. Kakinoki Y, Kubota H, Yamamoto Y. CD64 surface expression on neutrophils and monocytes is significantly up-regulated after stimulation with granulocyte colony-stimulating factor during CHOP chemotherapy for patients with non-Hodgkins lymphoma. *International Journal of Hematology*. 2004; 79 (1): 55–62.
25. Kerst JM, van der Winkel JG, Evanse AH. Granulocyte colony-stimulating factor induces Fc γ RI(CD64) positive neutrophils via an effect on myeloid precursor cells. *Blood*. 1993; 81: 1457–64.
26. Gasparoto TH, Dalboni TM, Amôr NG, Abe AE, Perri G, Lara VS, et al. Fc γ receptors on aging neutrophils. *Journal of Applied Oral Science*. 2021; 29: e20200770. DOI: 10.1590/1678-7757-2020-0770.
27. Dang Y, Lou J, Yan Y. The role of the neutrophil Fc γ receptor I (CD64) index in diagnosing spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients. *International Journal of Infectious Diseases*. 2016; 49: 154–60.
28. Ambruso DR, Ellison M, Briones N. Effects of Interferon-Gamma 1-b (IFN- γ) on Neutrophil Function and Biochemistry in Patients with Chronic Granulomatous Disease. *Blood*. 2018; 132 (Suppl. 1): 2400. DOI: 10.1182/blood-2018-99-115683.
29. Нестерова И. В., Чудилова Г. А., Ломтадзе Л. В., Ковалева Л. В., Сапун О. И. Фенотипические характеристики субпопуляций моноцитов CD64+CD16-CD32+CD11B+, CD64+CD16+CD32+CD11B+, CD64-CD16+ CD11B+ при врожденной пневмонии у глубоко недоношенных новорожденных. *Иммунология*. 2014; 35 (1): 33–37.
30. Aguilar-Ruiz SR, Torres-Aguilar H, Gonzalez-Dominguez E, Narvaez J, Gonzalez-Perez G, Vargas-Avala G, et al. Human CD16+ and CD16- monocyte subsets display unique effector properties in inflammatory conditions in vivo. *Journal of Leukocyte Biology*. 2011; 90 (6): 1119–31. DOI: 10.1189/jlb.0111022.
31. Barclay AN, Brown MH, Law SK. The leukocyte antigen factbook. Academic Press. 1997; p. 192–193.
32. Belg KU, Dayyani E, Horelt A, Siedlar M, Frankenberger M, Frankenberger B, et al. The protein-inflammatory-CD14+CD16+DR-monocytes are a major source of TNF. *Journal of Immunology*. 2002; 168 (7): 3536–42. DOI: 10.4049/jimmunol.168.7.3536.
33. Kapellos TS, Bonaguro L, Gemünd I, Reusch N, Saglam A, Hinkley ER, et al. Human Monocyte Subsets and Phenotypes in Major Chronic Inflammatory Diseases. *Frontiers of Immunology*. 2019; 10: 2035. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02035.
34. Sanchez-Torres C, Garcia-Roto GS, Comejo-Cortes MA, Rivas-Carvalho A, Sanchez-schmitz G. CD16+ and CD16- human blood monocyte subsets differentiate in vitro to dendritic cells with different abilities to stimulate CD4T-cells. *International Immunology*. 2001; 13: 1571–81. DOI: 10.1093/intimm/13.12.1571.
35. De Maeyer RPH, Chambers ES. The impact of ageing on monocytes and macrophages. *Immunology Letters*. 2021; 230: 1–10. DOI: 10.1016/j.imlet.2020.12.003.
36. Ziegler-Heitbrock L, Ancuta P, Crow S, Dalod M, Grau V, Hart DN. Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood. *Blood*. 2010; 116 (16): 74–80.
37. Gasparoto TH, Dalboni TM, Amôr NG, Abe AE, Perri G, Lara VS, et al. Fc γ receptors on aging neutrophils. *Journal of Applied Oral Science*. 2021; 29: e20200770. DOI: 10.1590/1678-7757-2020-0770.
38. Козинец Г. И., Терентьева Г. И., Файнштейн Ф. Э., Шишконов Э. Г., Лупыцина С. М., Ярустовская Л. Э., Липац А. А. Морфологическая и функциональная характеристика клеток костного мозга и крови. В кн.: Нормальное кроветворение и его регуляция. М.: Медицина, 1976; с. 98–155.
39. Человек: медико-биологические данные: доклад рабочей группы Комитета II МКРЗ по условному человеку. Пер. с англ. М.: Медицина, 1977; 496 с.
40. Miller JFAP. The function of the thymus and its impact on modern medicine. *Science*. 2020; 31: 369 (6503): eaba2429. DOI: 10.1126/science.aba2429.
41. Egorov ES, Merzlyak EM, Shelenkov AA, Britanova OV, Sharonov GV, Staroverov DB, et al. Quantitative profiling of immune repertoires for minor lymphocyte counts using unique molecular identifiers. *Journal of Immunology*. 2015; 194 (12): 6155–63. DOI: 10.4049/jimmunol.1500215.
42. Aldinucci D, Gloghini A, Pinto A, De Filippi R, Carbone A. The classical Hodgkin's lymphoma microenvironment and its role in promoting tumour growth and immune escape. *J Pathol*. 2010; 221 (3): 248–63.
43. Carbone A, Gloghini A, Castagna L, Santoro A, Carlo-Stella C. Primary refractory and early-relapsed Hodgkin's lymphoma: strategies for therapeutic targeting based on the tumour microenvironment. *J Pathol*. 2015; 237 (1): 4–13.
44. Bachanova V, Hegerova L, Cao Q, Janakiram M, Maakaron J, Ayyappan S, et al. Ruxolitinib plus nivolumab in patients with R/R Hodgkin lymphoma after failure of check-point inhibitors: Preliminary Report on Safety and Efficacy. *Blood*. 2021; 138 (1): 230.
45. Zhao P, Xie L, Yu L, Wang P. Targeting CD47-SIRP α axis for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma immunotherapy. *Genes & Diseases*. 2023; 100070.
46. Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress-system — organization, physiology and immunoregulation. *Neuroimmunomodulation*. 2006; 13 (5–6): 257–67. DOI: 10.1159/000104853.
47. Antoni MH, Dhabhar FS. The impact of psychosocial stress and stress management on immune responses in patients with cancer.

- Cancer. 2019; 125 (9): 1417–31. DOI: 10.1002/cncr.31943.
48. Pulopulos MM, Baeken C, De Raedt R. Cortisol response to stress: The role of expectancy and anticipatory stress regulation. *Hormones and Behavior*. 2020; 117: 104587. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2019.104587.
 49. Balkwill F. TNF-alpha in promotion and progression of cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2006; 25 (3): 409–16. DOI: 10.1007/s10555-006-9005-3.
- ## References
1. Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J, et al, editors. *Hematology: basic principles and practice*. Elsevier, Philadelphia, 2017; p. 130.
 2. Liu Y, Abdul Razak FR, Terpstra M, et al. The mutational landscape of Hodgkin lymphoma cell lines determined by whole-exome sequencing. *Leukemia*. 2014; 28: 2248–51.
 3. Ramazanov RD, Ratobolskix AV. Rol' virusa Ehpshstejna-Barr v patogeneze limfomy xodzhkina u detej. *Universitetskaya medicina Urala*. 2021; 7–3 (26): 34–35. Russian.
 4. Ship MA, Stefano GB, Switzer SN, Griffin JD, Reinherz EL. CD10(CALLA)/neutral endopeptidase modulates inflammatory peptide-induced changes in neutrophil morphology, migration, and adhesion proteins and is itself regulated by neutrophil activation. *Blood*. 1991; 78: 1834–41.
 5. Hirashima M, Higuchi S, Sakamoto K, Nishiyama T, Okada H. The ratio of neutrophils to lymphocytes and the phenotypes of neutrophils in patient with early gastric cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 1997; 124 (6): 329–34. DOI: 10.1007/s004320050178.
 6. Marini O, Costa S, Bevilacqua D. Mature CD10+ and immature CD10– neutrophils present in G-CSF-treated donors display opposite effects on T cells. *Blood*. 2017; 129 (10): 1343–56. DOI: 10.1182/blood-2016-04-713206.
 7. Ding L, Vezzani B, Khan N, Su J, Xu L, Yan G, et al. CD10 expression identifies a subset of human perivascular progenitor cells with high proliferation and calcification potentials. *Stem Cells*. 2020; 38 (2): 261–75. DOI: 10.1002/stem.3112.
 8. Huang X, He C, Lin G, Lu L, Xing K, Hua X, et al. Induced CD10 expression during monocyte-to-macrophage differentiation identifies a unique subset of macrophages in pancreatic ductal denocarcinoma. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2020; 524 (4): 1064–71. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.02.042.
 9. Kassirskij IA, Alekseev GA. *Klinicheskaya gematologiya*. M.: Medicina, 1970; 328 s. Russian.
 10. Fajnshejn FEh. *Aplasticheskie i gipoplasticheskie anemii*. M.: Medicina, 1965; 215 s. Russian.
 11. Juutilainen A, Hämäläinen S, Niemenpää J, Kuittinen T, Pulkki K, Koivula I, et al. Serum cortisol and inflammatory response in neutropenic fever. *Annals of Hematology*. 2011; 90 (12): 1467–75. DOI: 10.1007/s00277-011-1211-6.
 12. Zierath D, Tanzi P, Shibata D, Becker KJ. Cortisol is More Important than Metanephrines in Driving Changes in Leukocyte Counts after Stroke. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*. 2018; 27 (3): 555–62. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.09.048.
 13. Bagby GC, Gabourel JD, Linman JW. Glucocorticoid therapy in the preleukemic syndrome. *Annals of Internal Medicine*. 1980; 92: 241–248.
 14. Golde D, Cline M. Hormonal interactions with hemopoietin cells in vitro. *Transplantation Proceedings*. 1978; 10: 95–97.
 15. Wright DG, Fanci AS, Dale DC. Correction of human cyclic neutropenia with prednisolone. *The New England Journal of Medicine*. 1978; 298: 295–300.
 16. Lightman SL, Birnie MT, Conway-Campbell BL. Dynamics of ACTH and cortisol secretion and implications for disease. *Endocrine Reviews*. 2021; 41: 470–490. DOI: 10.1210/ENDREV/BNA002.
 17. Nexaev SG, Grigorev SG. Polimorfnoyadernnye lejkocity kak sistema antiehdnotoksikacionnoj zashhity organizma. *Immunologiya*. 2010; 31 (3): 116–8. Russian.
 18. Cascao R, Rosario HS, Fonseca JE. Neutrophils: Warriors and commanders in immune mediated inflammatory diseases. *Acta reumatologica portuguesa*. 2009; 34 (2B): 313–26.
 19. Hen Y, Wu H, Winnall WR, Loveland KL. Tumor necrosis factor- α stimulates human neutrophils to release preformed activin. *Immunology and Cell Biology*. 2011; 89 (8): 889–96.
 20. Hedrick CC, Malanchi I. Neutrophils in cancer: heterogeneous and multifaceted. *Nature Reviews Immunology*. 2021; 22 (3): 1–15. DOI: 10.1038/s41577-021-00571-6.
 21. Kenny EF, Herzig A, Krüger R, Muth A, Mondal S, Thompson PR, et al. Diverse stimuli engage different neutrophil extracellular trap pathways. *Elife*. 2017; 6: e24437. DOI: 10.7554/eLife.24437.
 22. Jorch SK, Kubes P. An emerging role for neutrophil extracellular traps in noninfectious disease. *Nature Medicine*. 2017; 23: 279–87. DOI: 10.1038/nm.4294.
 23. Huizinga TW, van der Schoot CE, Roos D, Weening RS. Induction of neutrophil Fc-gamma receptor I expression can be used as a marker for biological activity of recombinant interferon-gamma in vivo. *Blood*. 1991; 77: 2088–90.
 24. Kakinoki Y, Kubota H, Yamamoto Y. CD64 surface expression on neutrophils and monocytes is significantly up-regulated after stimulation with granulocyte colony-stimulating factor during CHOP chemotherapy for patients with non-Hodgkins lymphoma. *International Journal of Hematology*. 2004; 79 (1): 55–62.
 25. Kerst JM, van der Winkel JG, Evance AH. Granulocyte colony-stimulating factor induces Fc γ RI(CD64) positive geutrophils via an effect on myeloidprecursor cells. *Blood*. 1993; 81: 1457–64.
 26. Gasparoto TH, Dalboni TM, Amôr NG, Abe AE, Perri G, Lara VS, et al. Fc γ receptors on aging neutrophils. *Journal of Applied Oral Science*. 2021; 29: e20200770. DOI: 10.1590/1678-7757-2020-0770.
 27. Dang Y, Lou J, Yan Y. The role of the neutrophil Fc γ receptor I (CD64) index in diagnosing spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients. *International Journal of Infectious Diseases*. 2016; 49: 154–60.
 28. Ambruso DR, Ellison M, Briones N. Effects of Interferon-Gamma 1-b (IFN- Γ) on Neutrophil Function and Biochemistry in Patients with Chronic Granulomatous Disease. *Blood*. 2018; 132 (Supp. 1): 2400. DOI: 10.1182/blood-2018-99-115683.
 29. Nesterova IV, Chudidova GA, Lomtatidze LV, Kovaleva LV, Sapun OL. Fenotipicheskie karakteristiki subpopulyacij monocitov CD64+CD16–CD32+CD11B+, CD64+CD16+CD32+CD11B+, CD64–CD16+ CD11B+ pri vrozhdennoj pnevmonii u gluboko nedonoshennyx novorozhdennyx. *Immunologiya*. 2014; 35 (1): 33–37. Russian.
 30. Aguilar-Ruiz SR, Torres-Aguilar H, Gonzalez-Dominguez E, Narvaez J, Gonzalez-Perez G, Vargas-Avala G, et al. Human CD16+ and CD16– monocyte subsets display unique effector properties in inflammatory conditions in vivo. *Journal of Leukocyte Biology*. 2011; 90 (6): 1119–31. DOI: 10.1189/jlb.0111022.
 31. Barclay AN, Brown MH, Law SK. *The leukocyte antigen facts-book*. Academic Press. 1997; p. 192–193.
 32. Belg KU, Dayyani E, Horelt A, Siedlar M, Frankenberger M, Frankenberger B, et al. The protein-flammatory-CD14+CD16+DR– monocytes are a major source of TNF. *Journal of Immunology*. 2002; 168 (7): 3536–42. DOI: 10.4049/jimmunol.168.7.3536.
 33. Kapellos TS, Bonaguro L, Gemünd I, Reusch N, Saglam A, Hinkley ER, et al. Human Monocyte Subsets and Phenotypes in Major Chronic Inflammatory Diseases. *Frontiers of Immunology*. 2019; 10: 2035. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02035.
 34. Sanchez-Torres C, Garcia-Roto GS, Cornejo-Cortes MA, Rivas-Carvalho A, Sanchez-schmitz G. CD16+ and CD16+– human blood monocyte subsets differentiate in vitro to dendritic cells with different abilities to stimulate CD4T-cells. *International Immunology*. 2001; 13: 1571–81. DOI: 10.1093/intimm/13.12.1571.
 35. De Maeyer RPH, Chambers ES. The impact of ageing on monocytes and macrophages. *Immunology Letters*. 2021; 230: 1–10. DOI: 10.1016/j.imlet.2020.12.003.

36. Ziegler-Heitbrock L, Ancuta P, Crow S, Dalod M, Grau V, Hart DN. Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood. *Blood*. 2010; 116 (16): 74–80.
37. Gasparoto TH, Dalboni TM, Amôr NG, Abe AE, Perri G, Lara VS, et al. Fcγ receptors on aging neutrophils. *Journal of Applied Oral Science*. 2021; 29: e20200770. DOI: 10.1590/1678-7757-2020-0770.
38. Kozinec GI, Terenteva GI, Fajnshtejn FEh, Shishkonov EhG, Lulcina SM, Yarustovskaya LEh, Lipac AA. Morfologicheskaya i funktsional'naya xarakteristika kletok kostnogo mozga i krovi. V kn.: Normal'noe krovetvorenie i ego reguljaciya. M.: Medicina, 1976; c. 98–155. Russian.
39. Chelovek: mediko-biologicheskie dannye: doklad rabochej gruppy Komiteta II MKRZ po uslovnomu cheloveku. Per. s angl. M.: Medicina, 1977; 496 s. Russian.
40. Miller JFAP. The function of the thymus and its impact on modern medicine. *Science*. 2020; 31: 369 (6503): eaba2429. DOI: 10.1126/science.aba2429.
41. Egorov ES, Merzlyak EM, Shelenkov AA, Britanova OV, Sharonov GV, Staroverov DB, et al. Quantitative profiling of immune repertoires for minor lymphocyte counts using unique molecular identifiers. *Journal of Immunology*. 2015; 194 (12): 6155–63. DOI: 10.4049/jimmunol.1500215.
42. Aldinucci D, Gloghini A, Pinto A, De Filippi R, Carbone A. The classical Hodgkin's lymphoma microenvironment and its role in promoting tumour growth and immune escape. *J Pathol*. 2010; 221 (3): 248–63.
43. Carbone A, Gloghini A, Castagna L, Santoro A, Carlo-Stella C. Primary refractory and early-relapsed Hodgkin's lymphoma: strategies for therapeutic targeting based on the tumour microenvironment. *J Pathol*. 2015; 237 (1): 4–13.
44. Bachanova V, Hegerova L, Cao Q, Janakiram M, Maakaron J, Ayyappan S, et al. Ruxolitinib plus nivolumab in patients with R/R Hodgkin lymphoma after failure of check-point inhibitors: Preliminary Report on Safety and Efficacy. *Blood*. 2021; 138 (1): 230.
45. Zhao P, Xie L, Yu L, Wang P. Targeting CD47-SIRPα axis for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma immunotherapy. *Genes & Diseases*. 2023; 100070.
46. Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress-system — organization, physiology and immunoregulation. *Neuroimmunomodulation*. 2006; 13 (5–6): 257–67. DOI: 10.1159/000104853.
47. Antoni MH, Dhabhar FS. The impact of psychosocial stress and stress management on immune responses in patients with cancer. *Cancer*. 2019; 125 (9): 1417–31. DOI: 10.1002/cncr.31943.
48. Pulpulos MM, Baeken C, De Raedt R. Cortisol response to stress: The role of expectancy and anticipatory stress regulation. *Hormones and Behavior*. 2020; 117: 104587. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2019.104587.
49. Balkwill F. TNF-α in promotion and progression of cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2006; 25 (3): 409–16. DOI: 10.1007/s10555-006-9005-3.