

РЕЦЕПТОР CD32a И ЕГО РОЛЬ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

Арсентьева Н.А.¹, Бацунов О.К.^{1,2}, Кудрявцев И.В.^{2,3}, Семенов А.В.^{1,2},
Тотолян Арег А.^{1,2}

¹ ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Низкоаффинные Fcγ-рецепторы, ответственные за распознавание Fc-фрагмента молекул иммуноглобулинов (Ig), обычно в связанном с антигеном состоянии, являются связующим звеном между врожденным и гуморальным иммунитетом. Они играют значимую роль при воспалительных и инфекционных заболеваниях. Среди них выделяют отдельное семейство FcγRII (CD32), особенностью которого является передача внутриклеточного сигнала независимо от общей γ-цепи, они имеют одну α-цепь, содержащую 2 внеклеточных иммуноглобулиноподобных домена. Рецепторы FcγRII представлены практически на всех клетках врожденного иммунитета: моноцитах и макрофагах, нейтрофилах, эозинофилах, дендритных клетках, а также В-лимфоцитах и тромбоцитах. Они выполняют две основные функции: обеспечивают распознавание, облегчают фагоцитоз и разрушение моноцитами/макрофагами опсонизированных антителами клеток (в том числе патогенных); параллельно происходит активация фагоцитов, путем стимуляции синтеза цитокинов. Среди членов FcγRII семейства присутствуют активационные FcγRIIA (CD32a) и FcγRIIC (CD32c) и ингибирующие FcγRIIB (CD32b) рецепторы. Рецепторы FcγRII с низкой аффинностью связываются с IgG, естественными лигандами для них являются иммунные комплексы. Высокие уровни иммунных комплексов обычно обнаруживаются как при хронических вирусных инфекциях, так и при аутоиммунных заболеваниях. Известны полиморфные варианты гена CD32a, которые могут приводить к изменению функции рецептора и, тем самым обуславливать различную восприимчивость к инфекциям, влиять на развитие аутоиммунных заболеваний и первичных иммунодефицитных состояний. Активация рецептора CD32a индуцирует выработку провоспалительных цитокинов, включая TNFα и интерферонов, которые участвуют в воспалении при системной красной волчанке, болезни Кавасаки, болезни Грейвса и ревматоидном артрите. Показано, что посредством рецептора CD32a осуществляется антибактериальная активность тромбоцитов. Особый интерес вызвало исследование экспрессии CD32a у людей, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Рецептор CD32a претендует на роль биомаркера клеток, являющихся резервуаром ВИЧ-инфекции. Однако на сегодняшний день остается много вопросов относительно механизмов экспрессии CD32a на ВИЧ-инфицированных клетках и роли CD32a в формировании резервуара ВИЧ и/или развития резистентности. Помимо ВИЧ-инфекции, показано значение рецепторов FcγR в других инфекционных заболеваниях, например при инфекции, вызванной вирусом гриппа и лихорадке денге. Лучшее понимание структуры и функции этого рецептора поможет оценить его роль в иммунопатогенезе заболеваний. Настоящий обзор сосредоточен на роли CD32a в развитии иммунного ответа в норме и при различных заболеваниях.

Ключевые слова: CD32a, FcγRIIA, Fcγ-рецептор, инфекции, ВИЧ-инфекция, аутоиммунные заболевания, рак

Адрес для переписки:

Арсентьева Наталья Александровна
ФБУН «Санкт-Петербургский
научно-исследовательский институт эпидемиологии
и микробиологии имени Пастера»
197101, Россия, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14.
Тел.: 8 (904) 646-57-58.
E-mail: arsentieva_n.a@bk.ru

Address for correspondence:

Arsentieva Natalia A.
Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology
197101, Russian Federation, St. Petersburg, Mira str., 14.
Phone: 7 (904) 646-57-58.
E-mail: arsentieva_n.a@bk.ru

Образец цитирования:

Н.А. Арсентьева, О.К. Бацунов, И.В. Кудрявцев,
А.В. Семенов, Арег А. Тотолян «Рецептор CD32a
и его роль в норме и при патологии» // Медицинская
иммунология, 2020. Т. 22, № 3. С. 433-442.
doi: 10.15789/1563-0625-CRI-2029

© Арсентьева Н.А. и соавт., 2020

For citation:

N.A. Arsentieva, O.K. Batsunov, I.V. Kudryavtsev,
A.V. Semenov, Areg A. Totolian "CD32a receptor in health
and disease", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya
Immunologiya, 2020, Vol. 22, no. 3, pp. 433-442.
doi: 10.15789/1563-0625-CRI-2029

DOI: 10.15789/1563-0625-CRI-2029

CD32a RECEPTOR IN HEALTH AND DISEASE

Arsentieva N.A.^a, Batsunov O.K.^{a,b}, Kudryavtsev I.V.^{b,c}, Semenov A.V.^{a,b},
Totolian Areg A.^{a,b}

^a Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russian Federation

^b First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

^c Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Low-affinity Fc γ -receptors that recognize the Fc portion of immunoglobulin (Ig) molecules, usually being in antigen-bound state, thus representing a link between innate and adaptive immunity. They play a significant role in inflammatory and infectious diseases. Among them, a separate Fc γ RII family (CD32) is discerned, which is characterized by transmission of intracellular signal independently of the common γ -chain, they have one α -chain containing two extracellular immunoglobulin-like domains. Fc γ RII receptors are present in almost all cells of the innate immune system: monocytes and macrophages, neutrophils, eosinophils, dendritic cells, as well as on B-lymphocytes and platelets. They perform two main functions: target recognition, facilitation of phagocytosis and destruction of antibody-opsonized cells by monocytes/macrophages (including pathogenic cells). In parallel, the phagocytes are activated *via* the cytokine synthesis stimulation. The Fc γ RIIA (CD32a) and Fc γ RIIC (CD32c) activating receptors, like as Fc γ RIIB (CD32b) inhibiting receptors are present among the members of the Fc γ RII family. The low-affinity Fc γ RII receptors bind to IgG, with immune complexes being their natural ligands. High levels of immune complexes are usually found in both chronic viral infections and autoimmune diseases. There are shown polymorphic variants of the CD32a gene, which can affect the receptor function, and, thereby, causing susceptibility for different infections, influence the development of autoimmune diseases and primary immunodeficiencies. Activation of the CD32a receptor induces the production of pro-inflammatory cytokines, including TNF α and interferons, that are involved into inflammation in systemic lupus erythematosus, Kawasaki disease, Graves' disease and rheumatoid arthritis. It has been shown that antibacterial activity of platelets is carried out via the CD32a receptor. The study of CD32a expression in people The CD32a receptor is considered a biomarker of cells that are a reservoir of HIV infection. At the present time, however, many questions remain regarding the mechanisms of CD32a expression of on HIV-infected cells and the role of CD32a in the formation of an HIV reservoir and/or development of appropriate resistance. In addition to HIV infection, the significance of Fc γ R receptors is shown in other infectious diseases, for example, with influenza and dengue virus infections. Better understanding of the CD32a structure and function will help to assess its role in immunopathogenesis of different conditions. This review focuses on the role of CD32a in development of the normal immune response in normal state and various diseases.

Keywords: CD32a, Fc γ RIIA, Fc γ -receptor, infection, HIV infection, autoimmunity, cancer

Введение

Среди Fc γ -рецепторов у человека выделяют 3 типа: Fc γ RI (CD64), Fc γ RII (CD32) и Fc γ RIII (CD16). Они отличаются друг от друга сродством к Fc-фрагменту молекулы IgG. В порядке убывания аффинности эти рецепторы образуют ряд: Fc γ RI > Fc γ RII > Fc γ RIII [4].

Рецепторы Fc γ RII, также известные как CD32 в номенклатуре дифференцировки антигенов, представляют собой поверхностные гликопротеиновые рецепторы, принадлежащие к суперсемейству иммуноглобулинов [38]. Они широко представлены на поверхности различных клеток иммунной системы: моноцитах/макрофагах, нейтрофилах, В-клетках, эозинофилах, тромбоцитах, дендритных клетках, активированных Т-клетках [4]. Все изоформы рецепторов Fc γ RII являются низкоаффинными рецепторами, которые практически не взаимодействуют с мономер-

ным IgG. При этом сродство к подклассам иммуноглобулинов в порядке убывания аффинности образует ряд: IgG1 = IgG3 > IgG2 > IgG4 [15]. Рецепторы CD32 способны с высокой avidностью связывать поливалентные комплексы IgG, например, иммунные комплексы [45].

Рецепторы CD32 выполняют две основные функции: осуществляют распознавание, облегчают фагоцитоз и разрушение моноцитами/макрофагами опсонизированных антителами клеток (в том числе патогенных); в это же время происходит активация фагоцитов, путем стимуляции синтеза цитокинов. Нарушение регуляции CD32 связано с различными формами аутоиммунитета, включая системную красную волчанку.

Белки семейства Fc γ RII показывают высокую гомологию аминокислотной последовательности, их кодируют три близкородственных гена FCGR2A, FCGR2B и FCGR2C, возникшие в результате рекомбинация генов FCGR2A

и FCGR2B [46]. Согласно классификации FcγR различают активационные и ингибиторные рецепторы. К активационным рецепторам относят FcγRIIA (CD32a) и FcγRIIC (CD32c), а рецептор FcγRIIB (CD32b) относят к ингибиторным. Соотношение этих рецепторов на клетке обуславливает порог ее активации [31].

Белки CD32a человека кодирует ген FCGR2A, который состоит из восьми экзонов: двух, кодирующих 5'-нетранслируемую область и N-концевую часть; одного экзона для каждого из двух иммуноглобулиноподобных доменов внеклеточной области; одного экзона для трансмембранного домена; и трех экзонов, кодирующих цитоплазматический хвост и 3'-нетранслируемую область [46]. Три транскрипта мРНК, два из которых кодируют мембранные белки, возникают в результате альтернативного сплайсинга мРНК.

Белки FcγRIIA существуют в нескольких вариантах, которые отличаются строением C-концевого фрагмента: каноническая форма 40 кДа FcγRIIA1 – наиболее распространенная, FcγRIIA2 редко встречающаяся форма и FcγRIIA3 идентичная по последовательности канонической FcγRIIA1, за исключением вставки из 19 аминокислот в цитоплазматическом хвосте [12].

Белки FcγRIIA обнаружены только у приматов [29, 54]. FcγRIIA1 является наиболее распространенным из всех FcγR. Этот рецептор обнаружен на клетках Лангерганса, тромбоцитах и всех лейкоцитах, за исключением большинства лимфоцитов [28, 32]. FcγRIIA3 экспрессируется нейтрофилами и моноцитами [55], а мРНК FcγRIIA2 обнаружена в тромбоцитах, мегакариоцитах и клетках Лангерганса [5]. Цитокины по-разному влияют на уровень экспрессии FcγRIIA. Показано что, IFNγ, IL-3, IL-6, C5a, простагландин-E (PGE) и дексаметазон увеличивают экспрессию, а IL-4 и TNFα снижают экспрессию CD32a на поверхности клеток [11, 27, 51, 58]. Также имеются данные об индукции экспрессии FcγRII на CD4⁺ и CD8⁺T-клетках при воздействии митогенов или стимуляторов T-клеточного рецептора. Кроме того, установлена экспрессия рецепторов FcγRIIA и FcγRIIB на активированных CD4 T-клетках [31].

Отличительной чертой всех рецепторов FcγRII является передача внутриклеточного сигнала независимо от общей γ-цепи. Они имеют одну α-цепь, содержащую 2 внеклеточных иммуноглобулиноподобных домена (рис. 1). Внутриклеточный сигнал от активационных рецепторов FcγRIIA и FcγRIIC передается в клетку через активационную сигнальную последовательность (участок ITAM – Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif) [24], которая присутствует в собственной цепи связывания IgG. Благодаря фосфорилированию остатков тирозина в ITAM, делается возможным его взаимодействие с тирозинкиназами семейства Syk, что является осно-

вой для передачи активационного сигнала, необходимого для индукции фагоцитоза и синтеза цитокинов, при взаимодействии рецептора с иммунными комплексами. Кроме того, было установлено, что помимо активирующей функции, ITAM при определенных обстоятельствах может опосредовать передачу ингибирующего сигнала ITAMi [23, 39]. В условиях низкого стехиометрического взаимодействия рецепторно-связанная киназа Lyn семейства src фосфорилирует только один из двух остатков тирозина (фосфорилирование монотирозина) в ITAM, при этом происходит ослабление активационного сигнала и осуществляется ингибирующее действие, посредством фосфатазы SHP1. Исследования, проведенные на животных, показывают, что эффект ITAMi улучшает патологические воспалительные реакции, а также может играть важную роль в контроле «нормального уровня» активации рецептора.

Фагоциты различной природы несут на своей поверхности рецепторы FcγRIIA, которые играют важную роль в распознавании опсонизированных антигенов. Одним из факторов активации B-лимфоцитов является взаимодействие иммунных комплексов с Fc-рецепторами типа FcγRIIA (CD32a) на поверхности B-клеток. Связывание иммунного комплекса с Fcγ-рецептором на антигенпрезентирующих клетках (особенно на дендритных клетках) является важной частью презентации антигена для развития эффективных иммунных реакций. Этот процесс также увеличивает эффективность активации T-клеток, особенно в ответ на низкую концентрацию антигена [50]. Для всех членов семейства FcγR экспериментально установлено участие в презентации антигена [59]. Кроме того, в более поздних работах было показано, что именно CD32a является основным рецептором в развитии так называемых «вакцинальных эффектов» при терапии рака моноклональными антителами. Установлено, что терапевтические антитела, нацеленные на раковые клетки, могут вызывать длительный защитный ответ за счет формирования долго живущих T-клеток памяти [20].

Рецепторы CD32a присутствуют на всех разновидностях миелоидных клеток и принимают непосредственное участие в установлении контакта между клетками для осуществления контактного цитолиза. При этом происходит неспецифическая адгезия и рецепторное распознавание. Рецептор CD32a, присутствующий на поверхности миелоидных клеток, обеспечивает специфическое взаимодействие с молекулами опсонин (Fc-фрагментами IgG-антител), которые представлены на клетке-мишени. Благодаря таким взаимодействиям устанавливается прочный контакт между клеткой-эффектором и мишенью. FcγRIIA1 активирует нейтрофилы и другие миелоидные эффекторы клетки для прямого уничтожения опсонизированных IgG клеток-мишеней,

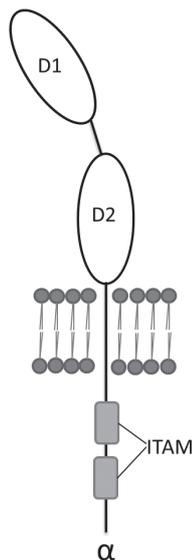


Рисунок 1. Структура рецептора CD32a (FcγRIIA) человека

Примечание. CD32a – трансмембранный гликопротеин I типа, содержит только одну α-цепь, два внеклеточных Ig-подобных доменов (D1- и D2-связывающий IgG). Внутриклеточный сигнал от рецептора передается через активационную сигнальную последовательность – ITAM (Immunoreceptor tyrosine-based activation motif).

Figure 1. Human CD32a receptor (FcγRIIA) structure

Note. CD32a is a type I transmembrane glycoprotein, contains only one α-chain, two extracellular Ig-like domains (D1 and D2 binding IgG). The intracellular signal from the receptor is transmitted through the activation signal motif – ITAM (Immunoreceptor tyrosine-based activation motif).

включая опухолевые клетки и инфицированные вирусом клетки [25].

Кроме того, связывание FcγRIIA иммунных комплексов, состоящих из IgG, запускает высвобождение из гранулоцитов медиаторов воспаления, таких как простагландины, лизосомальные ферменты и активные формы кислорода, а также цитокины включая IFNγ, TNFα, IL-1 и IL-6 [36, 52]. Сплайс-вариант FcγRIIA3 является еще более мощным активатором нейтрофилов, чем FcγRIIA1, показано, что FcγRIIA3 опосредует некоторые серьезные побочные реакции в ответ на заместительную терапию внутривенными иммуноглобулинами [55].

На сегодняшний день представлено небольшое количество исследований экспрессии CD32 на Т-клетках человека. В работе Holgado M. и соавт. (2018) было продемонстрировано, что примерно 2% покоящихся CD4⁺T-клеток экспрессируют на своей поверхности рецептор CD32, при этом у CD4⁺T-клеток также имеется цитоплазматический пул CD32 [31]. При активации CD4⁺T-клеток экспрессия CD32 заметно увеличивалась как на клеточной поверхности, так и внутриклеточно. При этом активированные CD4⁺T-клетки

экспрессировали две изоформы рецептора CD32: активационную CD32a и ингибиторную CD32b в соотношении примерно 5:1. Данные авторов свидетельствуют, что взаимодействие CD32 со специфическими антителами приводит к усилению пролиферативного ответа CD4⁺T-клеток и высвобождению широкого спектра различных цитокинов (IL-2, IL-5, IL-10, IL-17, IFNγ и TNFα), подтверждая активационную функцию CD32a.

Рецептор CD32a играет важную роль в активации, адгезии и агрегации тромбоцитов после повреждения сосуда [16]. Показана связь CD32a с гликопротеином Ib-IX-V на тромбоцитах, которая может косвенно стимулировать связывание фактора фон Виллебранда, что приводит к формированию тромба на поврежденном участке кровеносного сосуда.

Инфекции

Полиморфные варианты гена CD32a могут влиять на функцию рецептора и, тем самым обуславливать различную восприимчивость к инфекциям. Так полиморфный вариант гена FcγRIIA-Arg¹³¹ приводит к слабому взаимодействию рецептора и IgG2 [62]. Установлена связь между полиморфным вариантом гена FcγRIIA-His¹³¹ с большей устойчивостью к инфекциям, вызванным *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Neisseria meningitidis*. Это может быть вызвано более сильным связыванием IgG2 и вариантом рецептора FcγRIIA-His¹³¹ по сравнению с FcγRIIA-Arg¹³¹, в результате чего реализуются более эффективные реакции, такие как фагоцитоз, дегрануляция гранулоцитов и выделение эластазы *in vivo* [40, 43, 49].

Показано, что на поверхности тромбоцитов присутствует единственный тип Fc-рецептора – CD32a [61]. Тромбоциты выступают богатым резервуаром FcγRIIA, поскольку они несут на своей поверхности большое количество рецепторов CD32a (примерно 5000 копий). Благодаря этому рецептору тромбоциты могут взаимодействовать с опсонизированными IgG бактериями и осуществлять антибактериальную активность. Для эффективного антибактериального ответа тромбоцитов требуется одновременное участие CD32a и связывание бактерий другими рецепторами тромбоцитов, в таком случае происходит интенсивная агрегация [3]. При исследовании взаимодействия бактерий и тромбоцитов было установлено, что некоторые тромбоциты осуществляют интернализацию *Staphylococcus aureus* [17]. Позднее эти исследования были подтверждены, получены электронные микрофотографии, демонстрирующие присутствие *S.aureus* и *P. gingivalis* в вакуолях тромбоцитов, не связанных с открытой канальцевой системой [61]. Помимо бактерий, с участием CD32a, тромбоциты способны поглощать частицы полистирола

(диаметром 0,5-1,5 мкм), покрытые антителами IgG [60].

Исследования иммунного ответа против вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) подчеркнуло защитную роль FcγRIIA при антителозависимой клеточной цитотоксичности, осуществляемой NK-клетками. Более того, в последних работах обнаружена существенная роль FcγRIIA в защитных функциях макрофагов и нейтрофилов, которые являются эффекторными клетками слизистой оболочки. При коинфекции с ВИЧ развивается более сложная клиническая картина. Например лица, гомозиготные FcγRIIA-His¹³¹ более подвержены развитию СПИД-ассоциированной пневмонии. Показано, что лица с генотипом FcγRIIA-Arg¹³¹ относительно защищены от малярии, тогда как лица с генотипом FcγRIIA-His¹³¹ подвергаются повышенному риску развития церебральной малярии, более того, ВИЧ-инфицированные женщины, несущие этот генотип, имеют повышенный риск вертикальной передачи малярии и ВИЧ-инфекции детям [13, 14].

На сегодняшний день существует полемика вокруг значимости маркера CD32a для инфекции, вызванной ВИЧ. Несмотря на то, что небольшое количество покоящихся CD4⁺T-клеток экспрессируют CD32a, эти клетки имеют большое значение для исследований в области ВИЧ. В 2017 году Descours В. и соавт. опубликовали данные исследования, в котором показали, что покоящиеся CD4⁺T-клетки крови, содержащие ДНК ВИЧ, экспрессируют на своей поверхности рецептор CD32a, утверждая, что он является биомаркером латентно инфицированных клеток, представляющих собой резервуар инфекции [19]. Стоит отметить, что ранее в эксперименте латентного инфицирования CD4⁺T-клеток вирусом, CD32 был выявлен среди нескольких поверхностных маркеров, экспрессия которых была повышена на CD4⁺T-клетках, латентно инфицированных ВИЧ, по сравнению с неинфицированными клетками [33]. Dacis G. и соавт. (2019) применили схему двойного выделения CD4⁺T-клеток на магнитных частицах с последующим выделением среди них CD32⁺ клеток. Для этой популяции клеток было показано высокое содержание ДНК ВИЧ, тем самым подтверждены данные предыдущих исследований [18]. Однако в других работах не было обнаружено провирусной ДНК ВИЧ в CD32a⁺CD4⁺T-клетках [44]. Вместо покоящихся CD4⁺T-клеток экспрессия CD32 была обнаружена в основном на активированных клетках [6]. В другой работе было установлено, что на поверхности CD4⁺ клеток экспрессируется CD32b изоформа рецептора, обладающая ингибиторной активностью, в отличие от CD32a. Авторы объясняют это явление возможным попаданием в зону анализа дуплетов T- и В-лимфоцитов, также предполагают воз-

можность тропоцитоза [42]. Эти исследования указывают на некоторые технические сложности, поскольку все члены семейства FcγRII являются интегральными мембранными гликопротеинами и содержат консервативные внеклеточные домены, которые имеют 85% гомологию аминокислотного состава, имеются сложности при анализе рецепторной функции с использованием моноклональных антител. В большинстве исследований анализировали экспрессию CD32 с пан-CD32 антителом, которое может связывать CD32a и b изоформы рецептора.

Нами было показано, что на T-хелперах ВИЧ-инфицированных людей экспрессия рецептора CD32a значительно повышена по сравнению с условно здоровыми донорами, при этом содержание CD32a⁺CD4⁺T-клеток отражает уровень вирусной нагрузки у ВИЧ-инфицированных [1, 7]. Впервые на клиническом материале нами установлено, что рецептор CD32a преимущественно экспрессирован на Th1 и Th2.

При исследовании рецептора CD32a в ткани Abdel-Mohsen M. и соавт. (2018) было установлено, что в фолликулах лимфатических узлов, клетки, содержащие большое количество ДНК ВИЧ, также коэкспрессируют рецептор CD32a [6]. В экспериментах с *in situ* гибридизацией была показана коэкспрессия РНК CD32a и РНК ВИЧ в лимфоидной ткани, что подтверждает гипотезу об ассоциации CD32a с резервуарами ВИЧ в ткани. Подобные результаты были получены при исследовании ткани кишечника для которой было продемонстрировано, что большинство клеток CD3⁺CD32⁺ в кишечнике коэкспрессируют РНК ВИЧ [57]. При анализе субпопуляций CD4⁺T-клеток памяти в лимфатическом узле было обнаружено, что клетки, содержащие большое количество РНК ВИЧ, коэкспрессируют рецептор CD32a и мембранный белок программируемой клеточной гибели PD-1 [41]. Также CD32⁺PD-1⁺ CD4⁺T-клетки эти клетки лимфатического узла экспрессируют большое количество корцепторов ВИЧ: CCR5 и CXCR4, потенциально делая эти клетки предпочтительной мишенью для ВИЧ-инфекции.

Таким образом, эти исследования подчеркивают связь между экспрессией CD32a и активной транскрипцией ВИЧ в тканях. С другой стороны, в периферической крови не обнаружено связи между РНК ВИЧ в клетках CD32a⁺CD4⁺, что указывает на то, что ВИЧ транскрипционно молчит в большинстве CD32a⁺ зараженных клетках периферической крови и CD32a действительно маркирует латентно инфицированные клетки. Несмотря на значительный интерес, вызванный исследованием Descours В. и соавт. (2017) [19], остается много вопросов относительно связи CD32a и ВИЧ. Механизмы экспрессии CD32a на ВИЧ-инфицированных клетках еще предстоит исследовать, также как и роль CD32a в фор-

мировании резервуара ВИЧ и/или развития резистентности.

Помимо ВИЧ-инфекции, показано значение рецепторов FcγR в других инфекционных заболеваниях вирусной природы. Например, с участием CD32 может происходить антитело-зависимое усиление инфекции, вызванной вирусом возбудителя лихорадки денге (DENV). Обнаружено, что после легко перенесенных случаев лихорадки денге при повторном заражении вирусом, но другого серотипа, может развиваться тяжелое течение заболевания из-за присутствия антител в сыворотке крови реконвалесцента. Иммуные комплексы DENV, опсонизированные нейтрализующими уровнями антител, взаимодействуют с FcγR на моноцитах, макрофагах и дендритных клетках, что приводит к увеличению поглощения, репликации вируса и более тяжелой инфекции [22]. В экспериментальных моделях показано, что в соответствии со своей модулирующей ролью, CD32b ингибирует антитело-зависимое усиление инфекции, в то время как CD32a облегчает вхождение вируса [10].

Для инфекции, вызванной вирусом гриппа А H1N1, установлено, что образующиеся иммунные комплексы IgG, приводят к активации тромбоцитов через рецептор CD32a. Таким образом, частично можно объяснить возникновение тромбоцитопении и тромботические явления у пациентов инфицированных вирусом гриппа А H1N1. Кроме того, в исследовании *in vivo* была показана тромбоцитопения после инъекции вируса H1N1 ранее иммунизированным FcγRIIA-трансгенным мышам, но не мышам дикого типа [9].

Дополнительная сложность исследования FcγR заключается в том, что для эффективной элиминации патогенов необходимы физиологические условия *in vivo* и кооперация между Toll-подобными рецепторами и FcγR. Toll-подобные рецепторы часто коэкспрессируются с CD32a и кооперация этих рецепторов приводит к усилению ответа, например, значительно повышается секреция цитокинов дендритными клетками: TNFα, IL-23 и IL-1β [58].

Аутоиммунные расстройства

Дисбаланс между ингибирующей и активирующей функциями FcγR предрасполагает людей к развитию аутоиммунных заболеваний. Активация рецептора CD32a индуцирует выработку провоспалительных цитокинов, включая TNFα и интерферонов, которые участвуют в воспалении при системной красной волчанке, болезни Кавасаки, болезни Грейвса и ревматоидном артрите [8, 58]. У больных системной красной волчанкой обнаружена связь между уровнем активации тромбоцитов иммунными комплексами, действующими через CD32a, и тяжестью заболевания [2].

Аллельная форма FcγRIIA-His¹³¹ связана с рядом аутоиммунных расстройств, включая син-

дром Гийена–Барре, язвенный колит и болезнь Кавасаки, возможно, из-за активации клеток через IgG2 [35, 56]. Показана связь аллельного варианта гена FcγRIIA-Arg¹³¹ с предрасположенностью к системной красной волчанке, стенокардии, острому коронарному синдрому, миастении и ревматоидному артриту [34, 47, 48]. Это можно объяснить нарушением способности FcγRIIA-Arg¹³¹ взаимодействовать с IgG2, что приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов и обострению болезни.

Кроме того, эпигенетические модификации FCGR2A, такие как гипометилирование, также были описаны у пациентов с болезнью Крона в частности, на сайте промотора CpG cg24422489 [37].

Первичные иммунодефицитные состояния

Известны полиморфизмы гена FcγRIIA, связанные с первичными иммунодефицитными состояниями. Например, недавно обнаружен новый полиморфный вариант гена CD32a, для которого характерна замена глутамина на триптофан в положении 27 (Gln²⁷Trp). Такой вариант чаще встречался у детей с общей вариабельной недостаточностью (ОВИН) [21]. При данном полиморфизме различий в экспрессии рецептора не наблюдалось, но вариант FcγRIIA-Trp²⁷ имел умеренное нарушение мобилизации кальция и фосфорилирования MAP-киназы *in vitro*.

Недавно описана редкая однонуклеотидная замена A > G, которая контролирует экспрессию сплайс-варианта FcγRIIA3 и встречается менее чем у 1% здоровых людей [55]. Тем не менее эта замена ассоциирована с ОВИН, болезнью Крона и иммунной тромбоцитопенией. Более того, тяжелые побочные реакции в ответ на заместительную терапию внутривенными иммуноглобулинами наблюдались у пациентов, экспрессирующих FcγRIIA3, который связан с активацией нейтрофилов, повышенным высвобождением медиаторов и эластазы. Увеличение передачи сигналов FcγRIIA3 было связано с изменением его локализации на мембране и более длительным временем удержания IgG на мембране. Таким образом, происходит усиление воспалительных реакций в ответ на терапевтические IgG, что может парадоксальным образом уменьшить полезность основного лечебного режима в подгруппе пациентов с ОВИН.

Онкологические заболевания

Роль FcγR при онкологических заболеваниях в основном связана с использованием антителозависимых эффекторных функций, таких как антителозависимый клеточный фагоцитоз и антителозависимая клеточная цитотоксичность с помощью терапевтических моноклональных антител во время лечения [30]. Тем не менее терапия моноклональными антителами может иметь долгосрочные терапевтические преимущества. Исследования дендритных клеток демон-

стрируют, что активация рецептора CD32a необходима и достаточна, чтобы вызвать сильный Т-клеточный противоопухолевый ответ, вызывающий длительный противоопухолевый иммунитет у гуманизированных мышей [20]. Активация CD32a вызывает созревание дендритных клеток и активацию костимулирующих молекул, необходимых для оптимальной презентации антигена, таким образом, стимулируя долговременную противоопухолевую Т-клеточную память. И наоборот, ингибирующая роль CD32b может влиять на успех терапии на основе антител и других иммуностимулирующих препаратов. Таким образом, подавление ингибирующей функции CD32b на эффекторных клетках или антигенпрезентирующих клетках, таких как дендритные клетки, может стать стратегией усиления противоопухолевых иммунных реакций во время иммунотерапии [26].

Заключение

CD32a – активационный рецептор семейства FcγR, широко представлен практически на всех клетках врожденного иммунитета и В-лимфоцитах, активированных Т-клетках. Рецепторы FcγRIIA осуществляют связь между врожденным и приобретенным иммунитетом. Основными функциями CD32a являются: распознавание иммунных комплексов и участие в фагоцитозе и контактном цитолизе; участие

в воспалительных реакциях посредством активации клеток и синтеза провоспалительных цитокинов, а также медиаторов воспаления; участие в презентации антигена. Естественными лигандами для CD32a являются иммунные комплексы IgG, таким образом, эти рецепторы участвуют во многих иммуноопосредованных заболеваниях человека, в патогенезе которых имеют место иммунные комплексы. Установлено, что CD32a принимает участие в патогенезе различных аутоиммунных расстройств, первичных иммунодефицитов и онкозаболеваний.

Рецептор CD32a играет роль при воспалительных и инфекционных заболеваниях. Посредством рецептора CD32a осуществляется антибактериальная активность тромбоцитов. Показано, что полиморфизм генов CD32a влияет на устойчивость к инфекционным заболеваниям различной бактериальной и вирусной природы.

Особый интерес представляет связь CD32a и ВИЧ-инфекции. Рецептор CD32a претендует на роль биомаркера клеток, являющихся резервуаром ВИЧ-инфекции. Однако на сегодняшний день остается много вопросов относительно механизмов экспрессии CD32a на ВИЧ-инфицированных клетках и роли CD32a в формировании резервуара ВИЧ и/или развития резистентности, которые требуют дальнейшего исследования.

Список литературы / References

1. Арсентьева Н.А., Бацунов О.К., Семенов А.В., Тотолян А.А. Экспрессия молекулы CD32a на Т-лимфоцитах пациентов, инфицированных ВИЧ // Материалы научно-практических конференций в рамках V Российского конгресса лабораторной медицины (РКЛИМ 2019), 2019. С. 130. [Arsentieva N.A., Batsunov O.K., Semenov A.V., Totolyan A.A. Expression of the CD32a molecule on T lymphocytes of HIV-infected patients. *Materials of scientific and practical conferences within the framework of the V Russian Congress of Laboratory Medicine (RCLM 2019)*, 2019, p. 130].
2. Серебряная Н.Б., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е., Якуцени П.П. Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных и иммунных реакций. Часть 2. Тромбоциты как участники иммунных реакций // Медицинская иммунология, 2019. Т. 21, № 1. С. 9-20. [Serebryanaya N.B., Shanin S.N., Fomicheva E.E., Yakutseni P.P. Blood platelets as activators and regulators of inflammatory and immune reactions. Part 2. Thrombocytes as participants of immune reactions. *Meditinskaya Immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2019, Vol. 21, no. 1, pp. 9-20. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2019-1-9-20.
3. Серебряная Н.Б., Якуцени П.П., Клишко Н.Н. Роль тромбоцитов в патогенезе бактериальных инфекций // Журнал инфектологии, 2017. Т. 9, № 4. С. 5-13. [Serebryanaya N.B., Yakutseni P.P., Klimko N.N. The role of platelets in the pathogenesis of bacterial infections. *Zhurnal infektologii = Journal of Infectology*, 2017, Vol. 9, no. 4, pp. 5-13. (In Russ.)]
4. Ярилин А.А. Иммунология: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с. [Yarilin A.A. Immunology: textbook]. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 752 p.
5. Astier A., de la Salle H., de la Salle C., Bieber T., Esposito-Farese M.E., Freund M., Cazenave J.P., Fridman W.H., Teillaud J.L., Hanau D. Human epidermal Langerhans cells secrete a soluble receptor for IgG (Fc gamma RII/CD32) that inhibits the binding of immune complexes to Fc gamma R+ cells. *J. Immunol.*, 1994, Vol. 152, no. 1, pp. 201-212.
6. Abdel-Mohsen M., Kuri-Cervantes L., Grau-Exposito J., Spivak A.M., Nell R.A., Tomescu C., Vadrevu S.K., Giron L.B., Serra-Peinado C., Genesca M., Castellvi J., Wu G., Del Rio Estrada P.M., Gonzalez-Navarro M., Lynn K., King C.T., Vemula S., Cox K., Wan Y., Li Q., Mounzer, Jay Kostman K., Frank I., Paiardini M., Hazuda D., Reyes-Teran G., Richman D., Howell B., Tebas P., Martinez-Picado J., Planelles V., Buzon M.J., Betts M.R., Montaner L.G. CD32 is expressed on cells with transcriptionally active HIV but does not enrich for HIV DNA in resting T cells. *Sci. Transl. Med.*, 2018, Vol. 10, no. 437, pii: eaar6759. doi: 10.1126/scitranslmed.aar6759.

7. Arsentieva N.A., Batsunov O.K., Semenov A.V., Kudriavtsev I.V., Esaulenko E.V., Boeva E.V., Kovelonov A.Yu., Totolian A.A. Expression of CD32a receptor on T helper cells in peripheral blood of HIV-infected patients. *Immunologic Research (in press)*.
8. Bave U., Magnusson M., Eloranta M.L., Perers A., Alm G.V., Ronnblom L. Fc gamma RIIa is expressed on natural IFN-alpha-producing cells (plasmacytoid dendritic cells) and is required for the IFN-alpha production induced by apoptotic cells combined with lupus Ig. *J Immunol G.*, 2003, Vol. 171, no. 6, pp. 3296-3302.
9. Boilard E., Pare G., Rousseau M., Cloutier N., Dubuc I., Levesque T., Borgeat P., Flamand L. Influenza virus H1N1 activates platelets through Fc gamma RIIA signaling and thrombin generation. *Blood*, 2014, Vol. 123, no. 18, pp. 2854-2863.
10. Boonnak K., Slike B.M., Donofrio G.C., Marovich M.A. Human Fc gamma RII cytoplasmic domains differentially influence antibody-mediated dengue virus infection. *J. Immunol.*, 2013, Vol. 190, no. 11, pp. 5659-5665.
11. Boruchov A.M., Heller G., Veri M.C., Bonvini E., Ravetch J.V., Young J.W. Activating and inhibitory IgG Fc receptors on human DCs mediate opposing functions. *J. Clin. Invest.*, 2005, Vol. 115, no. 10, pp. 2914-2923.
12. Brooks D.G., Qiu W.Q., Luster A.D., Ravetch J.V. Structure and expression of human IgG FcRII(CD32). Functional heterogeneity is encoded by the alternatively spliced products of multiple genes. *J. Exp. Med.*, 1989, Vol. 170, no. 4, pp. 1369-1385.
13. Brouwer K.C., Lal A.A., Mirel L.B., Otieno J., Ayisi J., van Eijk A.M. Polymorphism of Fc receptor IIa for immunoglobulin G is associated with placental malaria in HIV-1-positive women in western Kenya. *J. Infect. Dis.*, 2004, Vol. 190, no. 6, pp. 1192-1198.
14. Brouwer K.C., Lal R.B., Mirel L.B., Yang C., van Eijk A.M., Ayisi J. Polymorphism of Fc receptor IIa for IgG in infants is associated with susceptibility to perinatal HIV-1 infection. *AIDS*, 2004, Vol. 18, no. 8, pp. 1187-1194.
15. Bruhns P., Iannascoli B., England P., Mancardi D.A., Fernandez N., Jorieux S., Daeron M. Specificity and affinity of human Fc gamma receptors and their polymorphic variants for human IgG subclasses. *Blood*, 2009, Vol. 113, no. 16, pp. 3716-3725.
16. Canobbio I., Stefanini L., Guidetti G.F., Balduini C., Torti M. A new role for Fc gamma RIIA in the potentiation of human platelet activation induced by weak stimulation. *Cell Signal.*, 2006, Vol. 18, no. 6, pp. 861-870.
17. Clawson C.C., White J.G. Platelet interaction with bacteria. II. Fate of the bacteria. *Am. J. Pathol.*, 1971, Vol. 65, no. 2, pp. 381-397.
18. Darcis G., Berkhout B., Pasternak A.O. The quest for cellular markers of HIV reservoirs: any color you like. *Front. Immunol.*, 2019, Vol. 10, 2251. doi: 10.3389/fimmu.2019.02251.
19. Descours B., Petitjean G., Lopez-Zaragoza J.L., Bruel T., Raffel R., Psomas C., Reynes J., Lacabaratz C., Levy Y., Schwartz O., Lelievre J.D., Benkirane M. CD32a is a marker of a CD4 T-cell HIV reservoir harbouring replication competent proviruses. *Nature*, 2017, Vol. 543, no. 7646, pp. 564-567.
20. DiLillo D.J., Ravetch J.V. Differential Fc-receptor engagement drives an anti-tumor vaccinal effect. *Cell*, 2015, Vol. 161, no. 5, pp. 1035-1045.
21. Flinsenberg T.W., Janssen W.J., Herczenik E., Boross P., Nederend M., Jongeneel L.H., Scholman R.C., Boelens J.J., Maas C., van Gijn M.E., van Montfrans J.M., Leusen J.H., Boes M. A novel Fc gamma RIIa Q27W gene variant is associated with common variable immune deficiency through defective Fc gamma RIIa downstream signaling. *Clin. Immunol.*, 2014, Vol. 155, no. 1, pp. 108-117.
22. Gan E.S., Ting D.H., Chan K.R. The mechanistic role of antibodies to dengue virus in protection and disease pathogenesis. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.*, 2017, Vol. 15, no. 2, pp. 111-119.
23. Ganesan L.P., Fang H., Marsh C.B., Tridandapani S. The protein-tyrosine phosphatase SHP-1 associates with the phosphorylated immunoreceptor tyrosine-based activation motif of Fc gamma RIIa to modulate signaling events in myeloid cells. *J. Biol. Chem.*, 2003, Vol. 278, no. 37, pp. 35710-35717.
24. Getahun A., Cambier J.C. Of ITIMs, ITAMs, and ITAMis: revisiting immunoglobulin Fc receptor signaling. *Immunol. Rev.*, 2015, Vol. 268, no. 1, pp. 66-73.
25. Graziano R.F., Fanger M.W. Fc gamma RI and Fc gamma RII on monocytes and granulocytes are cytotoxic trigger molecules for tumor cells. *J. Immunol.*, 1987, Vol. 139, no. 10, pp. 3536-3541.
26. Gul N., van Egmond M. Antibody-dependent phagocytosis of tumor cells by macrophages: a potent effector mechanism of monoclonal antibody therapy of cancer. *Cancer Res.*, 2015, Vol. 75, no. 23, pp. 5008-5013.
27. Guyre P.M., Morganelli P.M., Miller R. Recombinant immune interferon increases immunoglobulin G Fc receptors on cultured human mononuclear phagocytes. *J. Clin. Invest.*, 1983, Vol. 72, no. 1, pp. 393-397.
28. Hogarth P.M. Fc receptors are major mediators of antibody based inflammation in autoimmunity. *Curr. Opin. Immunol.*, 2002, Vol. 14, pp. 798-802.
29. Hogarth P.M., Anania J.C., Wines B.D. The Fc gamma R of humans and non-human primates and their interaction with IgG: implications for induction of inflammation, resistance to infection and the use of therapeutic monoclonal antibodies. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 2014, Vol. 382, pp. 321-352.
30. Hogarth P.M., Pietersz G.A. Fc receptor-targeted therapies for the treatment of inflammation, cancer and beyond. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2012, Vol. 11, no. 4, pp. 311-331.
31. Holgado M.P., Sananez I., Raiden S., Geffner J.R., Arruivo L. CD32 ligation promotes the activation of CD4(+) T cells. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, 2814. doi: 10.3389/fimmu.2018.02814
32. Hulet M.D., Hogarth P.M. Molecular basis of Fc receptor function. *Adv. Immunol.*, 1994, Vol. 57, pp. 1-127.
33. Iglesias-Ussel M., Vandergeeten C., Marchionni L., Chomont N., Romerio F. High levels of CD2 expression identify HIV-1 latently infected resting memory CD4+ T cells in virally suppressed subjects. *J. Virol.*, 2013, Vol. 87, no. 16, pp. 9148-9158.

34. Karassa F.B., Bijl M., Davies K.A., Kallenberg C.G., Khamashta M.A., Manger K., Michel M., Piette J.-Ch., Salmon J.E., Song E.W., Tsuchiya N., Yoo D.-H., Ioannidis J.P.A. Role of the Fcγ receptor IIA polymorphism in the antiphospholipid syndrome: an international meta-analysis. *Arthritis Rheum.*, 2003, Vol. 48, no. 7, pp. 1930-1938.
35. Khor C.C., Davila S., Breunis W.B., Lee Y.C., Shimizu C., Wright V.J. Genome-wide association study identifies FCGR2A as a susceptibility locus for Kawasaki disease. *Nat. Genet.*, 2011, Vol. 43, no. 12, pp. 1241-1246.
36. Krutmann J., Kirnbauer R., Kock A., Schwarz T., Schopf E., May L.T. Cross-linking Fc receptors on monocytes triggers IL-6 production. Role in anti-CD3-induced T cell activation. *J. Immunol.*, 1990, Vol. 145, no. 5, pp. 1337-1342.
37. Kuo H.C., Hsu Y.W., Wu M.S., Woon P.Y., Wong H.S., Tsai L.J. FCGR2A promoter methylation and risks for intravenous immunoglobulin treatment responses in Kawasaki disease. *Mediators Inflamm.*, 2015, Vol. 2015, 564625. doi: 10.1155/2015/564625.
38. Lisi S., Sisto M., Lofrumento D.D., d'Amore S., d'Amore M. Advances in the understanding of the Fc gamma receptors-mediated autoantibodies uptake. *Clin. Exp. Med.*, 2011, Vol. 11, no. 1, pp. 1-10.
39. Mkaddem S.B., Murua A., Flament H., Titeca-Beauport D., Bounaix C., Danelli L., Launay P., Benhamou M., Blank U., Daugas E., Charles N., Monteiro R.C. Lyn and Fyn function as molecular switches that control immunoreceptors to direct homeostasis or inflammation. *Nat. Commun.*, 2017, Vol. 8, no. 1, 246. doi: 10.1038/s41467-017-00294-0.
40. Nicu E.A., van der Velden U., Everts V., van Winkelhoff A.J., Roos D., Loos B.G. Hyper-reactive PMNs in FcγRIIa 131 H/H genotype periodontitis patients. *J. Clin. Periodontol.*, 2007, Vol. 34, no. 11, pp. 938-945.
41. Noto A., Procopio F.A., Banga R., Suffiotti M., Corpataux J.M., Cavassini M., Riva A., Fenwick C., Gottardo R., Perreau M., Pantaleo G. CD32(+) and PD-1(+) lymph node CD4 T cells support persistent HIV-1 transcription in treated aviremic individuals. *J. Virol.*, 2018, Vol. 92, no. 20, e00901-18. doi: 10.1128/JVI.00901-18.
42. Osuna C.E., Lim S.Y., Kublin J.L., Apps R., Chen E., Mota T.M., Huang S.H., Ren Y., Bachtel N.D., Tsubris A.M., Ackerman M.E., Jones R.B., Nixon D.F., Whitney J.B. Evidence that CD32a does not mark the HIV-1 latent reservoir. *Nature*, 2018, Vol. 561, no. 7723, pp. e20-e28.
43. Pathan N., Faust S.N., Levin M. Pathophysiology of meningococcal meningitis and septicaemia. *Arch. Dis. Child.*, 2003, Vol. 88, no. 7, pp. 601-607.
44. Perez L., Anderson J., Chipman J., Thorkelson A., Chun T.W., Moir S. Conflicting evidence for HIV enrichment in CD32(+) CD4 T cells. *Nature*, 2018, Vol. 561, no. 7723, pp. e9-e16.
45. Powell M.S., Barton P.A., Emmanouilidis D., Wines B.D., Neumann G.M., Peetersz G.A. Biochemical analysis and crystallisation of Fc gamma RIIa, the low affinity receptor for Ig. *Immunol. Lett. G.*, 1999, Vol. 68, no. 1, pp. 17-23.
46. Qiu W.Q., De Bruin D., Brownstein B.H., Pearse R., Ravetch J.V. Organization of the human and mouse low-affinity FcγR genes: duplication and recombination. *Science*, 1990, Vol. 248, no. 4956, pp. 732-735.
47. Raaz D., Herrmann M., Ekici A.B., Klinghammer L., Lausen B., Voll R.E., Leusen J.H., van de Winkel J.G., Daniel W.G., Reis A., Garlich C.D. FcγRIIa genotype is associated with acute coronary syndromes as first manifestation of coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 2009, Vol. 205, no. 2, pp. 512-516.
48. Raaz-Schrauder D., Ekici A.B., Munoz L.E., Klinghammer L., Voll R.E., Leusen J.H., van de Winkel J.G., Reis A., Schett G., Garlich C.D., Herrmann M. Patients with unstable angina pectoris show an increased frequency of the Fc gamma RIIa R131 allele. *Autoimmunity*, 2012, Vol. 45, no. 7, pp. 556-564.
49. Rodriguez M.E., van der Pol W.L., Sanders L.A., van de Winkel J.G. Crucial role of FcγRIIa (CD32) in assessment of functional anti-Streptococcus pneumoniae antibody activity in human sera. *J. Infect. Dis.*, 1999, Vol. 179, no. 2, pp. 423-433.
50. Sallusto F., Lanzavecchia A. Efficient presentation of soluble antigen by cultured human dendritic cells is maintained by granulocyte/macrophage colony-stimulating factor plus interleukin 4 and downregulated by tumor necrosis factor alpha. *J. Exp. Med.*, 1994, Vol. 179, no. 4, pp. 1109-1118.
51. Shushakova N., Skokowa J., Schulman J., Baumann U., Zwirner J., Schmidt R.E., Gessner J.E. C5a anaphylatoxin is a major regulator of activating versus inhibitory FcγRIIa in immune complex-induced lung disease. *J. Clin. Invest.*, 2002, Vol. 110, no. 12, pp. 1823-1830.
52. Simms H.H., Gaither T.A., Fries L.F., Frank M.M. Monokines released during short-term Fc gamma receptor phagocytosis up-regulate polymorphonuclear leukocytes and monocyte-phagocytic function. *J. Immunol.*, 1991, Vol. 147, no. 1, pp. 265-272.
53. te Velde A.A., de Waal Malefijt R., Huijbens R.J., de Vries J.E., Figdor C.G. IL-10 stimulates monocyte Fc gamma R surface expression and cytotoxic activity. Distinct regulation of antibody-dependent cellular cytotoxicity by IFN-γ, IL-4, and IL-10. *J. Immunol.*, 1992, Vol. 149, no. 12, pp. 4048-4052.
54. Trist H.M., Tan P.S., Wines B.D., Ramsland P.A., Orłowski E., Stubbs J., Gardiner E.E., Pietersz G.A., Kent S.J., Stratov I., Burton D.R., Hogarth P.M. Polymorphisms and interspecies differences of the activating and inhibitory FcγRII of *Macaca nemestrina* influence the binding of human IgG subclasses. *J. Immunol.*, 2014, Vol. 192, no. 2, 792-803.
55. van der Heijden J., Geissler J., van Mirre E., van Deuren M.J., van der Meer W., Salama A.T.K., van den Berg T.K., Roos D., Kuijpers T.W. A novel splice variant of FcγRIIa: a risk factor for anaphylaxis in patients with hypogammaglobulinemia. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2013, Vol. 131, no. 5, pp. 1408-1416.
56. van der Pol W.L., van den Berg L.H., Scheepers R.H., van der Bom J.G., van Doorn P.A., van Koningsveld R. IgG receptor Ila alleles determine susceptibility and severity of Guillain-Barre syndrome. *Neurology*, 2000, Vol. 54, no. 8, pp. 1661-1665.

57. Vasquez J.J., Aguilar-Rodriguez B.L., Rodriguez L., Hogan L.E., Somsouk M., McCune J.M. CD32-RNA co-localizes with HIV-RNA in CD3⁺ cells found within gut tissues from viremic and ART-suppressed individuals. *Pathog. Immun.*, 2019, Vol. 4, no. 1, pp. 147-160.
58. Vogelpoel L.T., Baeten D.L., de Jong E.C., den Dunnen J. Control of cytokine production by human fc gamma receptors: implications for pathogen defense and autoimmunity. *Front. Immunol.*, 2015, Vol. 6, 79. doi: 10.3389/fimmu.2015.00079
59. Wallace P.K., Tsang K.Y., Goldstein J., Correale P., Jarry T.M., Schlom J. Exogenous antigen targeted to Fc gammaRI on myeloid cells is presented in association with MHC class I. *J. Immunol. Methods*, 2001, Vol. 248, no. 1-2, pp. 183-194.
60. White J.G., Clawson C.C. Effects of large latex particle uptake of the surface connected canalicular system of blood platelets: a freeze-fracture and cytochemical study. *Ultrastruct. Pathol.*, 1981, Vol. 2, no. 3, pp. 277-287.
61. Worth R.G., Chien C.D., Chien P., Reilly M.P., McKenzie S.E., Schreiber A.D. Platelet Fc gammaRIIA binds and internalizes IgG-containing complexes. *Exp. Hematol.*, 2006, Vol. 34, no. 11, pp. 1490-1495.
62. Yuan F.F., Wong M., Pererva N., Keating J., Davis A.R., Bryant J.A., Sullivan J.S. Fc gammaRIIA polymorphisms in *Streptococcus pneumoniae* infection. *Immunol. Cell Biol.*, 2003, Vol. 81, no. 3, pp. 192-195.

Авторы:

Арсентьева Н.А. — к.б.н., старший научный сотрудник ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург, Россия

Бацунов О.К. — младший научный сотрудник ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера»; старший лаборант кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Кудрявцев И.В. — к.б.н., доцент кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ; заведующий отделом иммунологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Семенов А.В. — д.б.н., заместитель директора по инновационной работе ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера»; профессор кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Тотolian Арег А. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера»; заведующий кафедрой иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Arsentieva N.A., PhD (Biology), Senior Research Associate, Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russian Federation

Batsunov O.K., Junior Research Associate, Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology; Senior Laboratory Assistant, Department of Immunology, Pavlov University, St. Petersburg, Russian Federation

Kudryavtsev I.V., PhD (Biology), Assistant Professor, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University; Head, Department of Immunology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Semenov A.V., PhD, MD (Biology), Deputy Director for Innovation, Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology; Professor, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Totolian Areg A., PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Director, Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology; Head, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 12.12.2019
Отправлена на доработку 15.03.2020
Принята к печати 15.04.2020

Received 12.12.2019
Revision received 15.03.2020
Accepted 15.04.2020