

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ЭТИЛКАРБАМАТА НА CD21⁺-КЛЕТКИ СЕЛЕЗЁНКИ

Е.С. Самакина

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»
428015, Российская Федерация, Чувашская Республика, Чебоксары, Московский пр-кт, 15

Селезёнка — один из органов иммунной системы, участвующий в В-клеточном иммунном ответе, в котором локализуются наивные и зрелые В-лимфоциты в определённых зонах. При уменьшении В-клеток в кровотоке селезёнка восполняет их количество. В данном органе происходит образование антител, которые являются важным звеном в гуморальном иммунном ответе. В ходе эксперимента выявлено, что однократное введение этилкарбамата вызывает изменения и в лёгких, и в селезёнке. При анализе гистологических срезов через 6 мес. после поступления этилкарбамата в селезёнке имеются признаки инволюции белой пульпы, уменьшается количество CD21⁺-клеток, что свидетельствует об угнетении В-клеточного иммунного ответа и, вероятно, о снижении гуморального иммунного ответа.

Ключевые слова: этилкарбамат, селезёнка, количество CD21⁺-клеток

Конфликт интересов: автор заявил об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Самакина Е.С. Оценка влияния этилкарбамата на CD21⁺-клетки селезёнки. *Биомедицина*. 2024;20(4):78–86. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-20-4-78-86>

Поступила 27.12.2023

Принята после доработки 08.04.2024

Опубликована 10.12.2024

EVALUATION OF THE EFFECT OF ETHYL CARBAMATE ON CD21⁺-SPLEEN CELLS

Ekaterina S. Samakina

I.N. Ulianov Chuvash State University
428015, Russian Federation, Chuvash Republic, Cheboksary, Moskovsky Ave., 15

The spleen is an organ of the immune system that is involved in the B-cell immune response. In certain areas of the spleen, naive and mature B lymphocytes are localized. Upon a decrease in B cells in the bloodstream, the spleen replenishes their number. In this organ, antibodies are formed, which are an important link in the humoral immune response. The conducted experiment revealed that a single administration of ethyl carbamate causes changes in both the lungs and the spleen. An analysis of histological sections showed that, six months after the receipt of ethyl carbamate, the spleen showed signs of white pulp involution, along with a decrease in the number of CD21⁺ cells. This indicates an inhibition of the B-cell immune response and a probable decrease in the humoral immune response.

Keywords: ethyl carbamate, spleen, number of CD21⁺-cells

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

For citation: Samakina E.S. Evaluation of the Effect of Ethyl Carbamate on CD21⁺-Spleen Cells. *Journal Biomed*. 2024;20(4):78–86. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-20-4-78-86>

Submitted 27.12.2023
Revised 08.04.2024
Published 10.12.2024

Введение

Рак лёгких является распространённой и очень частой причиной смертности, связанной с онкопатологией во всём мире. Известно, что любое хроническое воспаление приводит к повышенному риску формирования рака в организме человека [21]. Лёгкие уязвимы для различных химических и биологических повреждений. При постоянном воздействии патологических факторов высвобождаются воспалительные цитокины из клеток, что приводит к хроническому воспалению и повышенному риску неопроцессов в лёгких [18, 23]. Цитокины стимулируют онкогенную сигнализацию в раковых клетках, включая ядерный фактор NF-κB, тем самым способствуя выживанию и пролиферации опухоли. Хроническое воспаление является характерным фенотипом уретановой опухоли [20, 23].

Этилкарбамат, или уретан — это канцероген, который широко распространён в жизни человека. Он входит в состав продуктов питания, которые прошли ферментативную обработку (например, алкоголь и молочные продукты), используется при обработке одежды, для изготовления стоматологических композитов, в производстве пестицидов, фумигантов, является важным компонентом при изготовлении пенопласта и др. Входит в состав полимерных материалов, которые загрязняют окружающую среду. Кроме этого, имеются данные литературы о том, что уретан вызывает Kras-мутацию, что приводит к образованию злокачественной опухоли лёгкого [19].

Селезёнка содержит кроветворные и лимфоидные элементы, является основным местом экстрамедуллярного кроветворения и удаляет из кровоснабжения повреждённые и состарившиеся эритроциты, а также твёрдые частицы и циркулирующие бакте-

рии. В этом органе начинаются адаптивные иммунные реакции против захваченных из крови возбудителей [12, 14, 16]. В состав селезёнки входят две структуры: красная и белая пульпа. Белая пульпа богата Т- и В-лимфоцитами, при скоплении которых образуются соответствующие области: периартериальная лимфоидная муфта, маргинальная и мантийная зоны и герминативный центр [9, 12, 14, 16]. Кроме того, в этом органе обнаруживаются клетки, высокоспециализированные в антигенной презентации (фолликулярные дендритные клетки, макрофаги). Выраженный иммунный ответ на антигены может привести к увеличению количества клеток в областях В-зоны и увеличению числа вторичных фолликулов с выраженными герминативными центрами [12, 14, 16].

В-клетки — одни из компонентов клеточной иммунной системы, которая защищает человека от проникновения патогенов. В ответ на антиген эти клетки дифференцируются в плазматические клетки и производят большое количество антител, которые связываются с патогеном и уничтожают его [4]. Недавние исследования показали, что В-лимфоциты, на поверхности которых находится белок к CD21, обнаруживаются и в селезёнке [13, 15]. В-клетки преимущественно локализованы в маргинальной зоне селезёнки, большая часть которых поступает из общего кровотока, находясь в преактивном состоянии, и обладают большей предрасположенностью к дифференцировке в плазматические клетки [7, 11, 18]. В строме маргинальной зоны В-клетки расположены в тесном контакте с макрофагами, дендритными клетками, гранулоцитами, которые совместно производят захват и элиминацию патогенов из кровеносного русла [7, 18]. Из этого выходит, что В-клетки маргинальной зоны способны

сформировать первую линию иммунной защиты против антигенов [17].

CD21 локализуется на В-клетках и фолликулярных дендритных клетках, где он связывается с продуктами расщепления белка комплемента C3 [4, 8, 10, 11]. CD21 способствует интернализации иммунных комплексов В-клетками для усиления презентации антигена. CD21 в сочетании с CD19/CD81 также служит дополнительным активационным комплексом с рецептором антигена В-клеток, позволяя использовать более низкую концентрацию антигена для достижения максимальной активации В-клеток [10, 22]. Кроме этого, улавливает иммунные комплексы на поверхности фолликулярных дендритных клеток и отображает их активированным В-клеткам в зародышевых центрах. Таким образом, CD21 В-лимфоциты участвуют в непосредственном переходе в плазматические клетки и выработке антител [5, 7, 10]. В связи с этим встал вопрос, как изменяется количество CD21⁺-клеток селезёнки в ответ на попадание этилкарбамата в организм.

Цель исследования — оценить реакцию CD21⁺-клеток и морфометрические параметры селезёнки через 3 и 6 мес. после воздействия этилкарбамата.

Материалы и методы

Работа выполнена на 38 крысах-самцах популяции линий Wistar с исходной массой тела 100–150 г, выведенных и содержавшихся в виварии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова». Возраст животных на начало эксперимента составлял 2 мес. Исследование согласовано и одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова». На протяжении всего эксперимента животные содержались в стандартных условиях вивария, в соответствии с ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержа-

нию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур», ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами», Руководством по содержанию и использованию животных для экспериментов и в научных целях (FELASA, 2007 г.), СанПин 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально биологических клиник (вивариев)», Решением совета Евразийской экономической комиссии № 89 от 03.11.2016 г. «Об утверждении правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза», Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза от 22.09.2010 г. по охране животных, используемых в научных целях (Соответствует требованиям Европейской экономической зоны).

Крысы-самцы были разделены на две группы: контрольная группа (n=8) — без введения этилкарбамата; опытная группа (n=18) — вводился однократно внутривентрально этилкарбамат в дозе 1 г/кг массы тела, предварительно разведённый в 1 мл физ. р-ра по модели Л.М. Шабат (1967 г.).

Животные выводились из эксперимента через 3 и 6 мес. после введения этилкарбамата путём цервикальной декапитации с применением талозола из расчёта 15 мг/кг внутримышечно. Объектом исследования была селезёнка тех крыс (n=18), у которых при макроскопическом исследовании в лёгких обнаруживались узелки белого, бело-серого цвета диаметром до 1–2 мм, выступающие над паренхимой лёгкого. Микроскопическая картина характеризовалась диффузной пролиферацией альвеолярного эпителия под плеврой, утолщением межальвеолярных перегородок. Местами спавшиеся альвеолы, возле брон-

хов среднего и крупного калибров очаговая пролиферация альвеолярного эпителия, местами с апоптотическими тельцами. Бронхиальный эпителий сочетал базально-клеточную гиперплазию и плоскоклеточную метаплазию.

В работе использовались следующие методы исследования:

1. Измерение массы тела и селезёнки крыс-самцов с помощью порционных весов CAS SW-02 («CAS Corp.», Южная Корея) и электронных лабораторных весов серии «Эва» Ска-120В (ООО «СКЕЙЛ-КАС» Россия).

2. Окраска гематоксилином и эозином для оценки общей гистологической структуры и проведение морфометрических параметров с помощью микроскопа Микромед 3 Люм («Микромед», Россия/Китай).

3. Исследование ультратонких срезов селезёнки толщиной 60–80 нм проводилось в HRTEM-режиме на просвечивающем электронном микроскопе Hitachi HT 7700 Exalens («Hitachi», Япония) при ускоряющем напряжении 100 кВ с разрешением 0,144 нм.

4. Иммуногистохимические исследования с использованием моноклонального антитела к CD21 клон 2G9 («Leico», Великобритания). Исследование выполняли в соответствии со стандартными протоколами. Тканевые срезы толщиной 4 мкм наносили на высокоадгезивные стекла с полилизинным покрытием и высушивали при температуре 37°C в течение 18–20 ч. Окрашивали ручным способом с использованием систем визуализации Leica ChromoPlex™ 1 Dual Detection for BOND («Leica Biosystems», Германия). Для контроля чувствительности и специфичности реакции использовали неиммунизированные сыворотки.

5. Компьютерная морфометрия — измерение площади лимфоидных узелков (ЛУ), герминативного центра (ГЦ), дли-

ны периаартериальных лимфоидных муфт (ПАЛМ), толщины стенки центральной артерии селезёнки, диаметра внутреннего просвета центральной артерии селезёнки выполнялось с помощью лицензионной программы «Микро-Анализ» (Россия). Иммуногистохимическую реакцию оценивали с помощью автоматического выделения окрашенного DAB. Подсчёт площади проводился в процентном соотношении к площади снимка. Измерения проводились не менее чем в 10 полях зрения.

6. Рассчитывали индекс Керногана (ИК) — для определения пропускной способности центральной артерии селезёнки [3]:

$$\text{ИК} = 2 \times \frac{L}{D},$$

где L — толщина стенки центральной артерии, D — внутренний диаметр центральной артерии.

Все полученные данные обрабатывались статистически. Достоверность результатов оценивали по t-критерию Стьюдента. Полученные данные выражали в виде средней арифметической со средней ошибкой, соответственно, $M \pm m$.

Результаты исследований

Масса крысы-самца и селезёнки через 3 мес. после введения этилкарбамата достоверно уменьшается в 1,6 раза по сравнению с контрольной группой ($p < 0,0014$; $p < 0,015$). При микроскопическом исследовании выявляется характерная картина селезёнки. Имеются красная и белая пульпа. В красной пульпе отмечается полнокровие паренхимы. Выявляются сливание ПАЛМ и ЛУ между собой. Соотношение между первичными и вторичными ЛУ составляет 1:2,25 соответственно. Структура ЛУ нарушена. Границы между зонами ЛУ размыты, нечёткие, трудноразличима граница между маргинальной зоной и красной пульпой. В ГЦ встречаются макрофаги. Происходит незначительное снижение площади ЛУ, но при этом увеличивается площадь ГЦ

в 1,4 раза ($p<0,045$) и его диаметр, в 1,5 раза ($p<0,0452$) по сравнению с контрольной группой соответствующего возраста (табл.). Изменяется ширина ПАЛМ в сторону увеличения в 1,44 раза ($p<0,0359$) (табл.). В центральной артерии селезёнки уменьшается просвет диаметра за счёт утолщения её стенки, что приводит к увеличению индекса Керногана, который составляет 4,42 у опытной группы. У контрольной группы данный индекс равен 2,1.

При ультрамикроскопическом исследовании после воздействия этилкарбамата через 3 мес. в лимфоцитах по всей периферии ядра утолщается гетерохроматин, он преобладает над эухроматином, органоиды смещаются к периферии, уменьшается количество митохондрий до 4–5 шт. по сравнению с контрольной группой (количество митохондрий в лимфоцитах контрольной группы — до 6–7 шт.). В плазматических клетках на апикальной части выявляются рибосомы — до 7–8 шт., крупного размера, с плохо развитой эндоплазматической сетью, ядро расположено на базальной части клетки. В макрофагах митохондрии отёч-

ные, с трудноразличимым матриксом и кристами, кроме этого, возникло увеличение их в количестве, до 10–12 шт. по сравнению с контрольной группой соответствующего возраста. Также отмечаются единичные ретикулоциты и гранулярные клетки.

Реакция CD21⁺-клеток через 3 мес. в ЛУ выше после внутрив брюшинного введения этилкарбамата в 1,46 раза по сравнению с контрольной группой ($p<0,007$), преимущественно за счёт увеличения количества клеток в ЛУ с ГЦ (рис. 1). В красной пульпе также происходит увеличение CD21⁺-клеток в 1,19 раза ($p<0,026$). В ПАЛМ, наоборот, происходит снижение количества в 1,33 раза по сравнению с контрольной группой ($p<0,023$).

Через 6 мес. после воздействия этилкарбамата происходит недостоверное уменьшение массы крыс-самцов в 1,2 раза по сравнению с контрольной группой. Также происходит уменьшение массы селезёнки в 1,3 раза ($p<0,008$) по сравнению с контрольной группой того же возраста. При микроскопическом исследовании селезёнки нарушена типичная картина орга-

Таблица. Морфометрические показатели селезёнки контрольной и опытной групп крыс
Table. Morphometric parameters of the spleen in the control and experimental groups of rats

Показатели	Контрольная группа		Опытная группа	
	3 мес.	6 мес.	через 3 мес. после введения этилкарбамата	через 6 мес. после введения этилкарбамата
Площадь ЛУ, мкм ²	390 632,1±32 695,91	473 391,9±44 063,86	351 262,89±24 821,67	—
Диаметр ЛУ, мкм	795,569±36,469	799,924±26,0596	718,628±15,995**	—
Площадь ГЦ, мкм ²	32 180,367±986,099	47 489,7±11 358,14	45 136,088±1401,559**	—
Диаметр ГЦ, мкм	264,182±26,075	318,96±24,09	393,123±23,229**	—
Ширина ПАЛМ, мкм	256,529±15,123	354,352±19,693	368,998±14,329**	231,49±19,58*
Толщина стенки центральной артерии, мкм	14,95±0,54	7,59±0,42	17,18±0,397**	10,37±1,094*
Диаметр просвета центральной артерии, мкм	14,25±1,43	8,132±1,25	7,77±0,709*	6,583±0,37*

Примечание: ЛУ — лимфоидные узелки, ПАЛМ — периартериальная лимфоидная муфта, ГЦ — герминативный центр. * — $p<0,01$; ** — $p<0,05$ по сравнению с контрольной группой.

Note: ЛУ — lymphoid nodules, ПАЛМ — periarterial lymphoid clutch, ГЦ — germinative center. * — $p<0.01$; ** — $p<0.05$ compared to the control group.

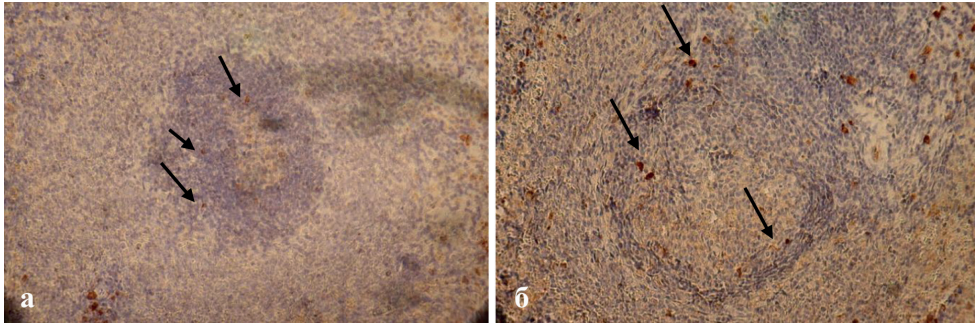


Рис. 1. Селезёнка крысы. Иммуногистохимическая реакция на CD21⁺. Микроскоп «Микромед 3 Люм», ув. ×400.
Примечание: а — селезёнка контрольной группы через 3 мес., единичные CD21⁺-клетки в герминативном центре, мантийной и маргинальной зоне (окрашены коричневым, указаны стрелками). б — селезёнка крысы через 3 мес. после введения этилкарбамата. Увеличение количества CD21⁺-клеток (окрашены коричневым, указаны стрелками).

Fig. 1. Rat spleen. Immunohistochemical reaction to CD21⁺. Microscope Micromed 3 Lum, magn. ×400.
Note: а — spleen of the control group after three months, single CD21⁺ cells in the germinal center, mantle and marginal zone (colored brown, indicated by arrows). б — rat spleen three months after administration of ethyl carbamate. An increase in the number of CD21⁺ cells (colored brown, indicated by arrows).

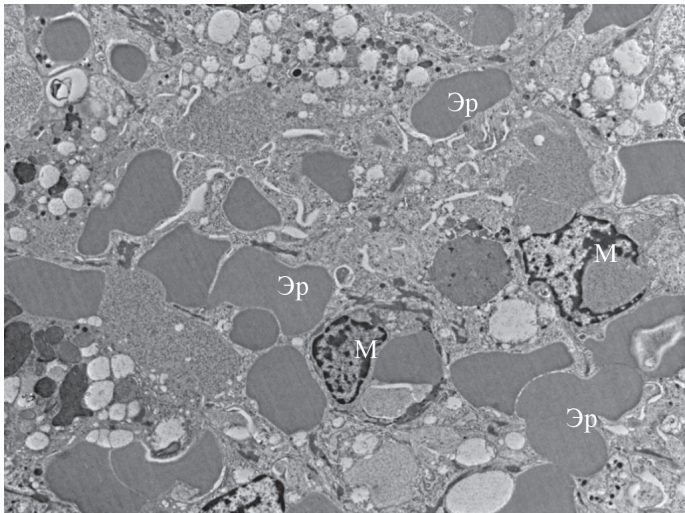


Рис. 2. Электронограмма селезёнки крысы-самца через 6 мес. после введения канцерогена. Увеличение эритроцитов. Единичные макрофаги. Эр — эритроцит, М — макрофаг, ув. ×2000.

Fig. 2. Electronogram of the spleen of a male rat six months after the administration of the carcinogen. An increase in red blood cells. Single macrophages. Эр — erythrocyte, М — macrophage, magn. ×2000.

на. В основном паренхима представлена красной пульпой и ПАЛМ, отсутствуют ЛУ как первичные, так и вторичные. Возникает незначительное снижение ширины ПАЛМ в 1,2 раза ($p < 0,0009$) по сравнению с контрольной группой (табл.). Изменяется

толщина и просвет центральной артерии селезёнки по сравнению с контрольной группой (табл.), что указывает на уменьшение её пропускной способности. У контрольной группы индекс Керногана составлял 1,86, а у опытной группы того же

возраста — 3,15, т. е. наблюдается его увеличение в 1,7 раза.

При электронной микроскопии всю площадь занимают эритроциты, отмечаются единичные макрофаги.

Иммуногистохимическую реакцию на CD21⁺-В-лимфоциты и фолликулярные клетки в ЛУ через 6 мес. после введения этилкарбамата оценить не удалось, т. к. они отсутствовали. В ПАЛМ и в красной пульпе отмечалось снижение CD21⁺-клеток в 1,64 и 1,5 раза соответственно ($p < 0,00002$ и $p < 0,00021$).

Обсуждение результатов и заключение

Этилкарбамат вызывает изменения не только в структуре лёгкого [19], но и в селезёнке. По данным литературы, селезёнка — один из органов, участвующих в противовоспалительном и противоопухолевом иммунном ответе [5]. Указывается, что наиболее чувствительна к воздействиям белая пульпа селезёнки.

Введение этилкарбамата приводит к нарушению структуры селезёнки. Через 3 мес. после его однократного внутрибрюшинного введения происходит уменьшение площади ЛУ, отсутствие отчётливой границы между зонами, увеличение герминативного центра и увеличение ПАЛМ, увеличение CD21⁺-клеток в ЛУ и уменьшение в ПАЛМ. Данные изменения указывают на выраженность гуморального и клеточного звена иммунитета [1], а также на начальные

гипопластические признаки ЛУ. Вероятно, уменьшается пролиферативная активность клеток в ответ на попадание антигена [2]. Кроме того, происходит нарушение в микроциркуляторном русле, что неблагоприятно сказывается на иммунном ответе. На это указывает индекс Керногана, который вычисляется у центральной артерии селезёнки [3]. Изменение данного индекса в сторону увеличения свидетельствует об утолщении стенки и уменьшении просвета в сосуде [1, 19], что ведёт к снижению кровенаполнения [19].

Через 6 мес. после введения канцерогена полностью отсутствуют ЛУ и уменьшаются в размере ПАЛМ, паренхима состоит в основном из красной пульпы селезёнки, что свидетельствует об иволкотивном процессе белой пульпы органа. Возникает полное отсутствие данных клеток в ЛУ и уменьшение в остальных компонентах паренхимы. Сокращение и полное отсутствие CD21⁺-клеток может привести к тому, что В-клетки теряют способность генерировать антигенспецифичные плазматические клетки или поддерживать выработку антител в ответ на попадание чужеродного агента, поскольку опосредованная CD21-костимуляция необходима для индуцирования регуляторов транскрипции Blimp-1 и XBP-1 — молекул, управляющих дифференцировкой плазматических клеток [17]. Это говорит об угнетении гуморального звена иммунитета при воздействии этилкарбамата.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Арлашкина О.М., Стручко Г.Ю., Меркулова Л.М., Михайлова М.Н. Морфологические характеристики белой пульпы и дендритных клеток селезёнки при экспериментальном канцерогенезе. *Иммунология*. 2019;40(2):7–22. [Arashkina O.M., Struchko G.Ju., Merkulova L.M., Mihajlova M.N. Morfologicheskie kharakteristiki beloy pul'py i dendritnykh kletok selezenki pri eksperimental'nom kantserogeneze [Morphological characteristics of the white pulp and dendritic cells of the spleen in experimental carcinogenesis]. *Immunology*. 2019;40(2):7–22. (In Russian)]. DOI: 10.24411/0206-4952-2019-12003
2. Бобрышева И.В. Морфологическая реактивность селезёнки крыс различных возрастных периодов при иммуносупрессии. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2015;6:53. [Bobrysheva I.V. Morfologicheskaya reaktivnost' selezenki krysa razlichnykh vozrastnykh periodov pri immunosupressii [Morphological reactivity of the rat spleen of dif-

- ferent age periods in immunosuppression]. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2015;6:53. (In Russian)].
3. Волков В.П. Новый алгоритм морфометрической оценки функциональной иммуноморфологии селезёнки. *Universum: медицина и фармакология*. 2015;5-6(18). [Volkov V.P. Novyy algoritm morfo-metricheskoy otsenki funktsional'noy immunomorfologii splezenki [New algorithm of the morphometric assessment of functional immunomorphology of the spleen] *Universum: meditsina i farmakologiya* [Universum: medicine and pharmacology]. 2015;5-6(18). (In Russian)].
 4. Гривцова Л.Ю., Глухов Е.В., Чулкова С.В., Безнос О.А., Фомина А.В., Неред С.Н., Стилиди И.С., Тупицын Н.Н. Особенности В-клеточного звена иммунитета у больных раком желудка после спленэктомии. *Иммунология*. 2014;35(5):279–286. [Grivtsova L.Yu., Glukhov E.V., Chulkova S.V., Beznos O.A., Fomina A.V., Nered S.N., Stilidi I.S., Tupitsyn N.N. Osobennosti B-kletochnogo zvena immuniteta u bo'nykh rakom zheludka posle splenektomii. [Role of splenectomy in peculiarities of peripheral blood B-cell subpopulations in patients with gastric cancer]. *Immunology*. 2014;35(5):279–286. (In Russian)].
 5. Левенец С.В., Садовая А.Ю., Савенок М.А. Морфофункциональные изменения показателей селезёнки при воздействии различных факторов внешней и внутренней среды. *Вестник Луганского государственного педагогического университета. Биология. Медицина. Химия*. 2021;2(66):47–53. [Levenets S.V., Sadovaya A.Yu., Savenok M.A. Morfofunktsional'nye izmeneniya pokazateley splezenki pri vozdeystvii razlichnykh faktorov vneshney i vnutrenney sredy [Morphofunctional changes of spleen indicants under the influence of different external and internal environment factors]. *Vestnik Luganskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta. Biologiya. Meditsina. Khimiya* [Bulletin of Lugansk State Pedagogical University. Biology. Medicine. Chemistry]. 2021;2(66):47–53. (In Russian)].
 6. Лушова А.А., Жеремян Э.А., Астахова Е.А., Спиридонова А.Б., Бязрова М.Г., Филатов А.В. Субпопуляции В-лимфоцитов: функции и молекулярные маркеры. *Иммунология*. 2019;40(6):63–75. [Lushova A.A., Zheremyan E.A., Astakhova E.A., Spiridonova A.B., Byazrova M.G., Filatov A.V. Subpopulyatsii B-limfotsitov: funktsii i molekulyarnye markery [B-lymphocyte subsets: Functions and molecular markers]. *Immunology*. 2019;40(6):63–75. (In Russian)]. DOI: 10.24411/02064952-2019-16009
 7. Топтыгина А.П. *В-клетки*. М.: МАКС Пресс, 2023:44–45. [Toptygina A.P. *B-kletki* [B-cells]. Moscow: MAKS Press Publ., 2023:44–45. (In Russian)].
 8. Хайдуков С.В., Зурочка А.В. Многоцветный цитометрический анализ. Идентификация субпопуляций В-клеток. *Российский иммунологический журнал*. 2007;1(3–4(10)):220–228. [Khaidukov S.V., Zurochka A.V. Mnogotsvetnyy tsitometricheskii analiz. Identifikatsiya subpopulyatsiy B-kletok [Multi-color cytometric analysis. Identification of B-cell subpopulations]. *Russian Journal of Immunology*. 2007;1(3–4(10)):220–228. (In Russian)].
 9. Чулкова С.В., Стилиди И.С., Глухов Е.В., Гривцова Л.Ю., Неред С.Н., Тупицын Н.Н. Селезёнка — периферический орган иммунной системы. Влияние спленэктомии на иммунный статус. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2014;25(1–2(94)):21–25. [Chulkova S.V., Stilidi I.S., Glukhov E.V., Grivtsova L.Yu., Nered S.N., Tupitsyn N.N. Splezenka — perifericheskiy organ immunnoy sistemy. Vliyaniye splenektomii na immunnyy status [The spleen as a peripheral immunity organ. Splenectomy effect on the immunity status]. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN* [Bulletin of the Russian National Research Center named after N.N. Blokhin of RAMS]. 2014;25(1–2(94)):21–25. (In Russian)].
 10. Carrillo-Ballesteros F.J., Oregon-Romero E., Franco-Topete R.A., Govea-Camacho L.H., Cruz A., Muñoz-Valle J.F., Bustos-Rodríguez F.J., Pereira-Suárez A.L., Palafox-Sánchez C.A. B-cell activating factor receptor expression is associated with germinal center B-cell maintenance. *Exp. Ther. Med*. 2019;17(3):2053–2060. DOI: 10.3892/etm.2019.7172
 11. Del Nagro C.J. *B cell co-receptors CD19 and CD21 in tolerance and auto-immunity*. University of California, 2005.
 12. Ghosh D., Stumhofer J.S. The spleen: “epicenter” in malaria infection and immunity. *J. Leukoc. Biol*. 2021;110(4):753–769. DOI: 10.1002/JLB.4RI1020-713R
 13. Gjertsson I., McGrath S., Grimstad K., Jonsson C.A., Camponeschi A., Thorarindottir K., Märtensson I.L. A close-up on the expanding landscape of CD21⁺ low B cells in humans. *Clin. Exp. Immunol*. 2022;210(3):217–229. DOI: 10.1093/cei/uxac103
 14. Golub R., Tan J., Watanabe T., Brendolan A. Origin and immunological functions of spleen stromal cells. *Trends Immunol*. 2018;39(6):503–514. DOI: 10.1016/j.it.2018.02.007
 15. Johnson J.L., Rosenthal R.L., Knox J.J., Myles A., Naradikian M.S., Madej J., Kostiv M., Rosenfeld A.M., Meng W., Christensen S.R., Hensley S.E., Yewdell J., Canaday D.H., Zhu J., McDermott A.B., Dori Y., Itkin M., Wherry E.J., Pardi N., Weissman D., Naji A., Prak E.T.L., Betts M.R., Cancro M.P. The transcription factor T-bet resolves memory B cell subsets with distinct tissue distributions and antibody specificities in mice and humans. *Immunity*. 2020;52(5):842–855. e6. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.03.020
 16. Kashimura M. The human spleen as the center of the blood defense system. *Int. J. Hematol*. 2020;112(2):147–158. DOI: 10.1007/s12185-020-02912-y
 17. Oleinika K., Mauri C., Blair P.A. B cell activation and B cell tolerance. *The Autoimmune Diseases (Sixth Edition)*. 2020:171–187. DOI: 10.1016/B978-0-12-812102-3.00009-9

18. Prokopec K.E., Georgoudaki A.M., Sohn S., Wermeling F., Grönlund H., Lindh E., Carroll M.C., Karlsson M.C. Cutting edge: Marginal zone macrophages regulate antigen transport by B cells to the follicle in the spleen via CD21. *J. Immunol.* 2016;197(6):2063–2068. DOI: 10.4049/jimmunol.1502282
19. Sozio F., Schioppa T., Sozzani S., Del Prete A. Urethane-induced lung carcinogenesis. *Methods Cell Biol.* 2021;163:45–57. DOI: 10.1016/bs.mcb.2020.09.005
20. Stathopoulos G.T., Sherrill T.P., Cheng D.S., Scoggins R.M., Han W., Polosukhin V.V., Connelly L., Yull F.E., Fingleton B., Blackwell T.S. Epithelial NF-kappaB activation promotes urethane-induced lung carcinogenesis. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2007;104(47):18514–18519. DOI: 10.1073/pnas.0705316104
21. Thompson P.A., Khatami M., Bagloli C.J., Sun J., Harris S.A., Moon E.Y., Al-Mulla F., Al-Temaimi R., Brown D.G., Colacci A., Mondello C., Raju J., Ryan E.P., Woodrick J., Scovassi A.I., Singh N., Vaccari M., Roy R., Forte S., Memeo L., Salem H.K., Amedei A., Hamid R.A., Lowe L., Guarnieri T., Bisson W.H. Environmental immune disruptors, inflammation and cancer risk. *Carcinogenesis.* 2015;36 Suppl. 1(Suppl. 1):S232–S253. DOI: 10.1093/carcin/bgv038
22. Thorarinsdottir K., Camponeschi A., Gjertsson I., Mårtensson I.L. CD21-low B cells: A snapshot of a unique B cell subset in health and disease. *Scand. J. Immunol.* 2015;82(3):254–261. DOI: 10.1111/sji.12339
23. Xu C., Zhou L., Lu L., Chen T., Wei S., Lin X., Lian X. Inflammation has a role in urethane-induced lung cancer in C57BL/6J mice. *Mol. Med. Rep.* 2016;14(4):3323–3328. DOI: 10.3892/mmr.2016.5661

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ | INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Самакина Екатерина Станиславовна,
ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»;
e-mail: ekaterina1996.96@mail.ru

Ekaterina S. Samakina, I.N. Ulyanov Chuvash State University;
e-mail: ekaterina1996.96@mail.ru