НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Экспрессия интегринов β1, α4 и молекулы клеточной адгезии ICAM-1 в присутствии дезоксирибонуклеата натрия с железом комплекса (ДНК-Na-Fe) клетками МТ-4, трансформированными Т-лимфотропным вирусом человека 1 типа (*Retroviridae: Orthoretrovirinae: Deltaretrovirus: Human T-lymphotropic virus type 1*)

© Калнина Л.Б.[1], Селимова Л.М.[1], Каплина Э.Н.[2], Носик Д.Н.[1]

[1]Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, Москва, Россия;
[2]ЗАО ФП «Техномедсервис», 105318, Москва, Россия

Введение. Важная роль интегринов (ИГ) в возникновении и развитии онкологических процессов делает данные структуры удобными мишенями для разработки иммуномодулирующих терапевтических препаратов, оказывающих воздействие непосредственно на эти молекулы. Среди последних выделяются ИГ β1, α4 и рецептор клеточной адгезии ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1). Иммуномодуляторы способны посредством неспецифических механизмов изменять активность ИГ, что, однако, в ряде случаев может служить причиной снижения защитных функций иммунной системы и ухудшения состояния здоровья человека.
Цель исследования – установление влияния на выраженность клеточной экспрессии и характер метаболизма ИГ препарата дезоксирибонуклеат натрия с железом комплекс – ДРК-Na-Fe, используемого в Российской Федерации в качестве иммуномодулирующего средства, детали действия которого тем не менее изучены недостаточно.
Материал и методы. В работе использовали 2 варианта неопластической клеточной линии CD4+ Т-лимфоцитов, трансформированных Т-лимфотропным вирусом человека 1 типа (ТЛВЧ-1; human T-lymphotropic virus 1, HTLV-1) семейства *Retroviridae*, – МТ-4 (МТ-4/1 и МТ-4/2). Указанные варианты характеризовались различной выраженностью экспрессии белковых маркёров активации CD28 и CD38. После культивирования клеточной культуры в присутствии 500 мкг/мл ДНК-Na-Fe изучали уровни экспрессии ИГ β1 (CD29), α4 (CD49d) и ICAM-1 (CD54) методом проточной цитометрии.
Результаты. Практически все клетки обеих линий имели мембранные белки CD29+ (90,4% ± 4,5), CD54+ (97,9% ± 1,4), а также незначительное количество CD49d+ (1,9% ± 1,0). В присутствии препарата различий в экспрессии исследуемых белков на клеточной поверхности не наблюдалось.
Обсуждение. Степень экспрессии ИГ β1, α4 и ICAM-1 может служить одной из фенотипических характеристик клеток МТ-4. Полученные данные имеют существенное значение, так как особенности трансформации CD4+ Т-лимфоцитов и их метаболизма при инфицировании ТЛВЧ-1 до настоящего времени недостаточно изучены.
Заключение. Результаты настоящей работы могут быть полезны как при установлении патогенеза заболеваний, вызываемых ТЛВЧ-1, некоторых видов злокачественных новообразований, так и для поиска новых специфически действующих фармакологических веществ, в т.ч. молекулярно-нацеленных (таргетных). Представляется, что итоги исследования помогут расширить существующие представления о маркёрах клеточной линии МТ-4.

Ключевые слова: *Т-лимфотропный вирус человека 1 типа; дезоксирибонуклеат натрия с железом комплекс; клетки МТ-4; интегрины β1, α4; рецептор клеточной адгезии ICAM-1*

Для цитирования: Калнина Л.Б., Селимова Л.М., Каплина Э.Н., Носик Д.Н. Экспрессия интегринов β1, α4 и молекулы клеточной адгезии ICAM-1 в присутствии дезоксирибонуклеата натрия с железом комплекса (ДНК-Na-Fe) клетками МТ-4, трансформированными Т-лимфотропным вирусом человека 1 типа (*Retroviridae: Orthoretrovirinae: Deltaretrovirus: Human T-lymphotropic virus type 1*). *Вопросы вирусологии.* 2021; 66(3): 227-232. DOI: https://doi.org/10.36233/0507-4088-57

Для корреспонденции: Селимова Людмила Мидатовна, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории противовирусных и дезинфекционных средств, Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, Москва, Россия. E-mail: lselim@mail.ru

Участие авторов: все авторы внесли равный вклад в подготовку публикации.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Дезоксирибонуклеат натрия с железом комплекс предоставлен ООО «Фар-мПак» ЗАО ФП «Техномедсервис», Россия.

Поступила 20.04.2021
Принята в печать 11.05.2021

ORIGINAL ARTICLE

Expression of integrins β1, α4 and cell adhesion molecule ICAM-1 in the presence of sodium deoxyribonucleate with ferrum complex (DNA-Na-Fe) by MT-4 cells transformed by human T-lymphotropic virus type 1 (*Retroviridae: Orthoretrovirinae: Deltaretrovirus: Human T-lymphotropic virus type 1*)

Lyudmila B. Kalnina[1], Lyudmila M. Selimova[1], Ellie N. Kaplina[2], Dmitry N. Nosik[1]

[1]D.I. Ivanovsky Institute of Virology FSBI «National Research Centre for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya» of the Ministry of Health of Russia, 123098, Moscow, Russia;
[2]CJSC PC «Technomedservice», 105318, Moscow, Russia

Introduction. The important role of integrins (IG) in the initiation and development of cancer processes makes these structures convenient targets for the development of immunomodulatory therapeutic drugs that have an effect directly on these molecules. Among the latter, IG β1, α4 and cell adhesion receptor ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1) are of particular interest. Immunomodulators are capable of changing the IG activity through non-specific mechanisms, which, however, in some cases can cause a decrease in the protective functions of the immune system and health deterioration.
The **aim** of the study was to determine the effect on the levels of cellular expression and the nature of IG metabolism of the drug sodium deoxyribonucleate with ferrum complex, DNA-Na-Fe, which is having been used in the Russian Federation as an immunomodulatory agent, but whose action has not been studied in details so far.
Material and methods. We used 2 variants of the neoplastic CD4+ T-lymphocyte cell line transformed with human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) of the *Retroviridae* family, MT-4 (MT-4/1 and MT-4/2). The indicated variants were characterized by different levels of expression of the protein activation markers CD28 and CD38. After cell culture in the presence of 500 μg/ml DNA-Na-Fe, the expression levels of IG β1 (CD29), α4 (CD49d), and ICAM-1 (CD54) were studied by flow cytometry.
Results. The cells of the both lines contained many membrane proteins CD29+ (90.4% ± 4.5) and CD54+ (97.9% ± 1.4), while small percentage of cells contained protein CD49d+ (1.9% ± 1.0). No changes in the expression of the studied proteins were observed in the presence of the drug.
Discussion. The levels of IG β1, α4 and ICAM-1 expression may serve as one of the phenotypic characteristics of MT-4 cells. The obtained data are of great importance because the peculiarities of CD4+ T-lymphocytes transformation and their metabolism during HTLV-1 infection have not been sufficiently studied so far.
Conclusion. The results of this work may be helpful in determining the pathogenesis of HTLV-1-induced diseases, some types of malignancies, and in searching for new specific pharmacological agents, including molecularly targeted ones. The results of the study will help to expand the existing knowledge on the markers of MT-4 cell line.

Keywords*: intercellular adhesion molecule 1; sodium deoxyribonucleate with ferrum complex; MT-4 cells; integrins β1, α4; human T-lymphotropic virus type 1*

For citation: Kalnina L.B., Selimova L.M., Kaplina E.N., Nosik D.N. Expression of integrins β1, α4 and cell adhesion molecule ICAM-1 in the presence of sodium deoxyribonucleate with ferrum complex (DNA-Na-Fe) by MT-4 cells transformed by human T-lymphotropic virus type 1 (*Retroviridae: Orthoretrovirinae: Deltaretrovirus: Human T-lymphotropic virus type 1*). *Problems of Virology* (*Voprosy Virusologii*). 2021; 66(3): 227-232 (In Russ.).
DOI: https://doi.org/10.36233/0507-4088-57

For correspondence: Lyudmila M. Selimova, D.Sci. (Biol.), Leading Researcher of the Laboratory of Antiviral and Disinfection Agents, D.I. Ivanovsky Institute of Virology FSBI «National Research Centre for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya» of the Ministry of Health of Russia, 123098, Moscow, Russia. E-mail: lselim@mail.ru

Information about the authors:
Kalnina L.B., http://orcid.org/0000-0002-2702-8578
Selimova L.M., http://orcid.org/0000-0003-3709-770X
Kaplina E.N, http://orcid.org/0000-0001-8540-5856
Nosik D.N., http://orcid.org/0000-0001-5757-5671

Contribution: all authors contributed equally to the publication.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.
Conflict of interest. Sodium deoxyribonucleate with ferrum complex was provided by CJSC PE «Technomedservice», Russian Federation.

Received 20 April 2021
Accepted 11 May 2021

Введение

Интегрины (ИГ) – это семейство трансмембранных белков, которые имеются во всех животных клетках. На цитоплазматической мембране они присутствуют в виде гетеродимеров, состоящих из α- и β-субъединиц. Данные белки являются рецепторами, принимающими участие в адгезии клеток к компонентам экстрацеллюлярного матрикса и различным другим клеткам, обеспечивая координацию механизмов межклеточного взаимодействия. В настоящее время у человека извест-

но 18 α- и 8 β-субъединиц, которые образуют 25 α,β-гетеродимеров. Это полифункциональные молекулы, служащие важными регуляторами всех происходящих в клетках организма физиологических процессов (в том числе миграции клеток) в координации с факторами роста и цитокинами [1]. При этом α-цепи обеспечивают специфичность при узнавании различных лигандов, тогда как β-цепи выполняют функцию передачи сигналов. Обе данные структуры участвуют в прикреплении к лиганду. Слаженность системы регуляции при соблюдении условий, обеспечивающих правильный обмен сигналами, является залогом нормального функционирования как отдельных клеток, так и всего организма в целом. При различных нарушениях функции ИГ изменённая активность иммунных клеток может приводить к развитию патологических процессов и появлению малигнизированных клеточных элементов различной природы. Последние приобретают способность к неконтролируемому росту (что способствует возникновению различных видов опухолей), а также к миграции в различные органы с образованием метастазов [2, 3].

ИГ, взаимодействуя с внеклеточным матриксом и управляя множеством внутриклеточных сигналов, способны защищать раковые клетки от цитотоксических воздействий различными путями [4]. Существует мнение, что некоторые ИГ и онкогены совместно функционируют при инициации опухоли, её формировании и дальнейшем прогрессировании. В свою очередь, существуют препараты, способные ингибировать развитие неоплазий, и прежде всего следует отметить антагонисты данных молекул (антиинтегрины), показывающие эффективность в блокировке роста опухолей в преклинических и клинических исследованиях. Важная роль в возникновении и прогрессии всех видов злокачественных новообразований делает ИГ удобными мишенями для поиска соединений, которые можно использовать для подавления онкогенеза [5]. Наибольшее значение придаётся ИГ β1, α4 и рецептору клеточной адгезии ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1). Однако следует учитывать, что участие этих структур во многих биологических процессах является причиной того, что понижение их активности фармакологическими методами не всегда даёт хорошие результаты и даже может приводить к развитию различных побочных эффектов.

Для лечения новообразований в последние десятилетия особое значение приобретает иммуномодулирующая терапия. Использование препаратов, обладающих подобного рода активностью, является важным направлением в разработке эффективных схем воздействия на состояние хронической активации иммунной системы при различных заболеваниях. В настоящее время ведётся интенсивный поиск веществ, которые можно применять в комплексной терапии в качестве дополнительных компонентов, снижающих активацию иммунных клеток, но при этом не препятствующих организации адекватного иммунного ответа и не усиливающих патологический процесс. Среди таких соединений активное внимание уделяется препаратам нуклеиновых кислот – олигонуклеотидам, как природным, так и синтетическим [6], служащим адъювантами при применении вакцин против различных инфекционных и онкологических заболеваний. Важным достоинством лекарственных средств на основе олигонуклеотидов является то, что они не вызывают выраженной токсичности, хорошо переносятся пациентами и при этом адекватно регулируют клеточный иммунный ответ. В этом ряду видное место занимают дезоксирибонуклеат натрия и дезоксирибонуклеат натрия с железом комплекс (ДНК-Na-Fe), получаемые из молок осетровых рыб (*Acipenseridae*). ДНК-Na-Fe по химическому составу является натриевой солью двуспиральной дезоксирибонуклеиновой кислоты природного происхождения, модифицированной ионами трёхвалентного железа (Fe^{3+}). Он относится к фармакологической группе противовирусных препаратов с иммуномодулирующими свойствами, и его эффективность продемонстрирована в отношении различных ДНК- и РНК-содержащих вирусов [7].

Ранее нами показано, что ДНК-Na-Fe снижает уровень активации неопластической клеточной линии МТ-4 [8]. Эти клетки представлены CD4+ Т-лимфоцитами [9], трансформированными дельтаретровирусом – Т-лимфотропным вирусом человека 1 типа (ТЛВЧ-1; human T-lymphotropic virus 1, HTLV-1). Данный патологический агент вызывает у взрослых людей Т-клеточный лейкоз и Т-клеточную лимфому, которые принадлежат к злокачественным новообразованиям лимфоидной и кроветворной систем. Оба заболевания малочувствительны к химиотерапии, ввиду чего с целью поиска эффективных методов их лечения активно изучаются особенности патогенеза инфицирования ТЛВЧ-1 и роль ИГ в развитии данного процесса. Т-лимфоциты взаимодействуют с экстрацеллюлярным матриксом при участии ИГ и их рецепторов, что оказывает влияние на миграцию, пролиферацию и транспорт этих клеток из крови в места локализации воспаления и лимфоидные органы. Роль указанных взаимодействий в прогрессировании заболеваний, вызываемых ретровирусами, при инфицировании Т-клеток остаётся не до конца изученной [10].

Препарат ДНК-Na-Fe используется в медицинской практике в Российской Федерации, но точный механизм его действия также изучен недостаточно. Поэтому представлялось важным охарактеризовать его влияние на метаболизм ИГ, поскольку известно, что вещества, обладающие иммуномодулирующими свойствами, могут посредством неспецифических механизмов нарушать формирование адекватного иммунного ответа с последующим ухудшением состояния здоровья человека. В связи с этим нами предпринята попытка установить характер воздействия данного соединения на экспрессию ИГ β1, α4 и рецептора клеточной адгезии ICAM-1 в модельной системе *in vitro* с использованием неопластической CD4+ Т-клеточной линии МТ-4.

Материал и методы

Культивирование клеточной культуры осуществляли в среде RPMI 1640, содержащей 10% сыворотки эмб-

риона коровы (FBS), 2 мМ L-глютамина и 50 мкг/мл гентамицина в атмосфере 5% оксида углерода (CO_2) при температуре 37 °С. Клетки пересевали каждые 3–4 сут; плотность при пересеве составляла $2,5 \times 10^5$ кл/мл. Во время пересева в культуральную жидкость вносили ДНК-Na-Fe до конечной концентрации 500 мкг/мл на 24 или 72 ч (дезоксирибонуклеат натрия с железом комплекс, фармакологическая группа – иммуномодулирующие и противовирусные средства, ООО «Фарм-Пак» ЗАО ФП «Техномедсервис», Россия).

Для анализа наружных фенотипических маркёров клетки окрашивали следующими моноклональными антителами: CD4 (PE или PC5), CD28 (PC5), CD38 (PC5), CD29 (PE), CD49d (PE), CD54 (PE), HLA-DR (PE) («Beckman Coulter», США). Суспензию клеток предварительно отмывали 3 раза в 0,01 М фосфатно-солевом буферном растворе (PBS) (pH 7,2) путём центрифугирования при 800 об/мин в течение 6 мин и суспендировали в том же растворе при концентрации 2×10^6 кл/мл. Анализ окрашенных клеток проводили на проточном цитофлуориметре EPICS XL («Beckman Coulter»). Полученные гистограммы обрабатывали в программном обеспечении KALUZA Software Version 1.2 («Beckman Coulter»).

Статистический анализ данных выполняли с использованием программы BioStat, v.5 («AnalystSoft», США). Уровень значимости (α) был равен 0,05.

Результаты

В процессе работы использовали 2 клеточные линии МТ-4 (МТ-4/1 и МТ-4/2) с различным потенциалом активации по таким поверхностным маркёрам, как CD28 и CD38. Исследование иммунных клеток на наличие этих маркёров используется в клинической практике с целью оценки характера течения инфекционных процессов в организме и компетентности иммунной системы [11, 12]. Наши эксперименты показали, что линии отличаются по уровню репликации вируса иммунодефицита человека ВИЧ-1. Результаты изучения экспрессии указанных белков представлены в **табл. 1** (данные 3 независимых опытов). Как можно видеть, через 24 ч после пересева количество наружных белков в обеих линиях различалось незначительно, а через 72 ч наблюдалось усиление экспрессии CD28+ в 3,2 раза и CD38+ – в 15,5 раза в линии МТ-4/2 по сравнению с МТ-4/1. Следует отметить, что тенденция к увеличению степени экспрессии этих компонентов в МТ-4/2 по сравнению с линией МТ-4/1 сохранялась спустя 24 ч. Аналогичные показатели основного маркёра активации HLA-DR+ в клеточных линиях были высокими и в процессе культивирования практически не изменялись.

В следующей серии опытов изучено влияние ДНК-Na-Fe на присутствие наружных белков CD29, CD49d и CD54 на цитоплазматической мембране 2 вариантов клеток. Результаты представлены в **табл. 2 (**данные 3 независимых опытов). Из таблицы видно, что во всех линиях обнаруживалась значительная доля клеток, содержащих белки CD29+ и CD54+, и очень незначительное их количество имело CD49d+. Показатели не изменялись в присутствии вещества и не зависели от уровня клеточной активации по определяемым маркёрам.

Обсуждение

Полученные результаты указывают на то, что ДНК-Na-Fe не влияет на уровень экспрессии белков CD29 (β1), CD49d (α4) и CD54 (ICAM-1) клетками неопластической линии МТ-4. При этом определяемые показатели не изменяются при усилении активации клеток по таким маркёрам, как белки CD28 и CD38. В связи с этим можно предположить, что применение данного препарата у инфицированных ТЛВЧ-1 не должно оказывать существенного воздействия на метаболические процессы, в которых участвуют изученные молекулы. Нельзя исключить также, что использование ДНК-Na-Fe не должно влиять на экспрессию охарактеризованных белков системы ИГ других клеток организма, фенотипически сходных с клетками МТ-4. Следует отметить, что при инфекции, вызванной ТЛВЧ-1, инфицированные CD4+ Т-лимфоциты могут иметь различный фенотип и существенно различаться по степени экспрессии отдельных белков, а также ИГ, что, в свою очередь, обусловлено патогенетическими особенностями этого вируса [13, 14]. В связи с этим обнаруженный нами уровень экспрессии CD29+ (90,4% ± 4,5), CD49d+ (1,9% ± 1,0) и CD54+ (97,9% ± 1,4), можно рассматривать как одну из фенотипических характеристик клеточной линии МТ-4.

Заключение

Представленные данные о выраженности экспрессии ИГ β1, α4 и ICAM-1 клетками неопластической линии МТ-4 расширяют имеющиеся сведе-

Таблица 1. Экспрессия маркёров активации клетками МТ-4
Table 1. Expression of activation markers by MT-4 cells

Маркёры (%) Markers (%)	Клетки МТ-4/1 MT-4/1 cells		Клетки МТ-4/2 MT-4/2 cells	
	24 ч 24 hrs	72 ч 72 hrs	24 ч 24 hrs	72 ч 72 hrs
CD4+/CD28+	0,16 ± 0,2	5,5 ± 0,3	1,67 ± 0,2	17,6 ± 0,4
CD4+/CD38+	0,13 ± 0,3	2,2 ± 0,4	2,11 ± 0,1	34,3 ± 0,3
CD4+/HLA-DR+	83,7 ± 4,0	98,8 ± 0,1	94,8 ± 0,2	99,3 ± 0,1

Таблица 2. Экспрессия белков CD29, CD49d и CD54 клетками МТ-4
Table 2. Expression of CD29, CD49d and CD54 proteins by MT-4 cells

Маркёры (%) Markers (%)	Клетки МТ-4/1 MT-4/1 cells		Клетки МТ-4/2 MT-4/2 cells	
	24 ч 24 hrs	72 ч 72 hrs	24 ч 24 hrs	72 ч 72 hrs
CD4+/CD29− (контроль) CD4+/CD29− (control)	9,0 ± 0,59	2,7 ± 0,6	6,8 ± 0,53	1,8 ± 0,79
ДНК-Na-Fe DNA-Na-Fe	8,2 ± 0,7	7,6 ± 0,9	6,6 ± 0,3	3,3 ± 0,2
CD4+/CD29+ (контроль) CD4+/CD29+ (control)	86,7 ± 1,2	95,9 ± 0,8	84,6 ± 2,0	96,7 ± 1,1
ДНК-Na-Fe DNA-Na-Fe	87,4 ± 1,0	89,9 ± 3,0	82,2 ± 3,0	94,3 ± 0,8
CD4+/CD49d− (контроль) CD4+/CD49d− (control)	92,1 ± 1,5	98,0 ± 0,1	93,4 ± 0,7	96,2 ± 0,3
ДНК-Na-Fe DNA-Na-Fe	93,8 ± 0,5	96,2 ± 0,3	93,7 ± 0,1	96,1 ± 0,9
CD4+/CD49d+ (контроль) CD4+/CD49d+ (control)	2,6 ± 0,2	0,55 ± 0,1	1,3 ± 0,4	1,6 ± 1,1
ДНК-Na-Fe DNA-Na-Fe	2,51 ± 0,2	0,9 ± 0,5	1,1 ± 0,3	2,54 ± 0,9
CD4+/CD54− (контроль) CD4+/CD54− (control)	0,3 ± 0,3	0,1 ± 0,1	0,25 ± 0,3	0,1 ± 0,2
ДНК-Na-Fe DNA-Na-Fe	0,47 ± 0,2	0,36 ± 0,2	0,1 ± 0,01	0,1 ± 0,02
CD4+/CD54+ (контроль) CD4+/CD54+ (control)	98,2 ± 0,2	99,4 ± 0,03	94,9 ± 1	98,6 ± 0,9
ДНК-Na-Fe DNA-Na-Fe	97,3 ± 0,4	97,8 ± 0,5	95,3 ± 0,2	97,7 ± 0,15

ния о поверхностных маркёрах этих клеток и могут быть полезны как при изучении патогенеза заболеваний, вызываемых ТЛВЧ-1, так и для поиска новых терапевтических (в т.ч. молекулярно-нацеленных – таргетных) препаратов. Степень экспрессии изученных белков представляется важной для определения фенотипических и метаболических особенностей CD4+ Т-лимфоцитов, трансформированных этим вирусом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barczyk M., Carracedo S., Gullberg D. Integrins. *Cell Tissue Res.* 2010; 339(1): 269–80. https://doi.org/10.1007/s00441-009-0834-6
2. Rehman A., Costin N.A. Integrins and cell metabolism: an intimate relationship impacting cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18(1): 189. https://doi.org/10.3390/ijms18010189
3. Desgrosellier J.S., Cheresh D.A. Integrins in cancer: biological implication and therapeutic opportunities. *Nat. Rev. Cancer.* 2010; 10(1): 9–22. https://doi.org/10.1038/nrc2748
4. Cooper J., Filippo G., Giancotti F.G. Integrin signaling in cancer: mechanotransduction, stemness, epithelial plasticity, and therapeutic resistance. *Cancer Cell.* 2019; 35(3): 347–67. https://doi.org/10.1016/j.ccell.2019.01.007
5. Mitroulis I., Alexaki V.A., Kourtzelis I., Ziogas A., Hajishengallis G., Chavakis T. Leukocyte integrins: role in leukocyte recruitment and as therapeutic targets in inflammatory disease. *Pharmacol. Ther*. 2015; 147: 123–35. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.11.008
6. Беседнова Н.Н., Макаренкова И.Д., Федянина Л.Н., Авдеева Ж.И., Крыжановский С.П., Кузнецова Т.А., и др. Дезоксирибонуклеиновая кислота про- и эукариот в профилактике и терапии инфекционных болезней. *Антибиотики и химиотерапия.* 2018; 63(5-6): 52–67.
7. Носик Д.Н., Носик Н.Н., Каплина Э.Н., Калнина Л.Б., Киселёва И.А., Кондрашина Н.Г., и др. Активность препарата «Ферровир» в отношении РНК- и ДНК-содержащих вирусов. *Вопросы вирусологии*. 2002; 47(3): 21–3.
8. Селимова Л.М., Калнина Л.Б., Каплина Э.Н., Носик Д.Н. Влияние ферровира на экспрессию поверхностных маркёров активации клетками неопластической линии МТ-4. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2017; 62(6): 355–9. https://doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-6-355-359
9. Manns A., Hisada M., La Grenada L. Human T-lymphotropic virus type 1 infection. *Lancet.* 1999; 353(9168): 1951–8. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(98)09460-4
10. Nakamura T., Satoh K., Nakamura H., Fukushima N., Nishiura Y., Furuya T., et al. Role of integrin signaling activation on the development of human T cell leukemia virus-1 (HTLV-1)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: its relationship to HTLV-1-infected CD4(+) T cell transmigrating activity into the tissues. *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* 2018; 34(4): 331–6. https://doi.org/10.1089/aid.2017.0261
11. Glaría E., Valledor A.F. Roles of CD38 in the immune response to infection. *Cells.* 2020; 9(1): 228. https://doi.org/10.3390/cells9010228
12. Riley J.L., June C.H. The CD28 family: a T-cell rheostat for therapeutic control of T-cell activation. *Blood*. 2005; 105(1): 13–21. https://doi.org/10.1182/blood-2004-04-1596
13. Janahú L.T.A., Da Costa C.A., Vallinoto A.C.R., Santana B.B., Ribeiro-Lima J., Santos-Oliveira J.R., et al. CD49d is upregulated in circulating T lymphocytes from HTLV-1-infected patients. *Neuroimmunomodulation.* 2020; 27(2): 113–22. https://doi.org/10.1159/000507086
14. Tanaka Y., Fukudome K., Hayashi M., Takagi S., Yoshie O. Induction of ICAM-1 and LFA-3 by Tax1 of human T-cell leukemia virus type 1 and mechanism of down-regulation of ICAM-1 or LFA-1 in adult-T-cell-leukemia cell lines. *Int. J. Cancer.* 1995; 60(4): 554–61. https://doi.org/10.1002/ijc.2910600421

REFERENCES

1. Barczyk M., Carracedo S., Gullberg D. Integrins. *Cell Tissue Res.* 2010; 339(1): 269–80. https://doi.org/10.1007/s00441-009-0834-6
2. Rehman A., Costin N.A. Integrins and cell metabolism: an intimate relationship impacting cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18(1): 189. https://doi.org/10.3390/ijms18010189
3. Desgrosellier J.S., Cheresh D.A. Integrins in cancer: biological implication and therapeutic opportunities. *Nat. Rev. Cancer.* 2010; 10(1): 9–22. https://doi.org/10.1038/nrc2748
4. Cooper J., Filippo G., Giancotti F.G. Integrin signaling in cancer: mechanotransduction, stemness, epithelial plasticity, and therapeutic resistance. *Cancer Cell.* 2019; 35(3): 347–67. https://doi.org/10.1016/j.ccell.2019.01.007
5. Mitroulis I., Alexaki V.A., Kourtzelis I., Ziogas A., Hajishengallis G., Chavakis T. Leukocyte integrins: role in leukocyte recruitment and as therapeutic targets in inflammatory disease. *Pharmacol. Ther*. 2015; 147: 123–35. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.11.008
6. Besednova N.N., Makarenkova I.D., Fedyanina L.N., Avdeeva Zh.I., Kryzhanovskiy S.P., Kuznetsova T.A., et al. Prokaryotic and eukaryotic DNA in prevention and treatment of infection diseases *[Dezoksiribonukleinovaya kislota pro- i eukariot v profilaktike i terapii infekcionnykh bolezney]*. *Antibiotiki i khimioterapiya.* 2018; 63(5-6): 52–67. (in Russian)
7. Nosik D.N., Nosik N.N., Kaplina E.N., Kalnina L.B., Kiseleva I.A., Kondrashina N.G., et al. Activity of «Ferrovir» preparation towards RNA and DNA viruces *[Aktivnost' preparata «Ferrovir» v otnoshenii RNK- i DNK-soderzhashchikh virusov]*. *Voprosy virusologii.* 2002; 47(3): 21–3. (in Russian)
8. Selimova L.M., Kalnina L.B., Kaplina E.N., Nosik D.N. The effect of ferrovir on to expression of surface markers of activation by cells neoplastic line MT-4 *[Vliyanie ferrovira na ekspressiyu poverkhnostnykh markerov aktivatsii kletkami neoplasticheskoy linii MT-4]*. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2017; 62(6): 355–9. https://doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-6-355-359 (in Russian)
9. Manns A., Hisada M., La Grenada L. Human T-lymphotropic virus type 1 infection. *Lancet.* 1999; 353(9168): 1951–8. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(98)09460-4
10. Nakamura T., Satoh K., Nakamura H., Fukushima N., Nishiura Y., Furuya T., et al. Role of integrin signaling activation on the development of human T cell leukemia virus-1 (HTLV-1)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: its relationship to HTLV-1-infected CD4(+) T cell transmigrating activity into the tissues. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2018; 34(4): 331–6. https://doi.org/10.1089/aid.2017.0261
11. Glaría E., Valledor A.F. Roles of CD38 in the immune response to infection. *Cells.* 2020; 9(1): 228. https://doi.org/10.3390/cells9010228
12. Riley J.L., June C.H. The CD28 family: a T-cell rheostat for therapeutic control of T-cell activation. *Blood*. 2005; 105(1): 13–21. https://doi.org/10.1182/blood-2004-04-1596
13. Janahú L.T.A., Da Costa C.A., Vallinoto A.C.R., Santana B.B., Ribeiro-Lima J., Santos-Oliveira J.R., et al. CD49d is upregulated in circulating T lymphocytes from HTLV-1-infected patients. *Neuroimmunomodulation.* 2020; 27(2): 113–22. https://doi.org/10.1159/000507086
14. Tanaka Y., Fukudome K., Hayashi M., Takagi S., Yoshie O. Induction of ICAM-1 and LFA-3 by Tax1 of human T-cell leukemia virus type 1 and mechanism of down-regulation of ICAM-1 or LFA-1 in adult T-cell-leukemia cell lines. *Int. J. Cancer.* 1995; 60(4): 554–61. https://doi.org/10.1002/ijc.2910600421