

**CCR6+CXCR3– CD8+ Т-ЛИМФОЦИТЫ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ В
ПАТОГЕНЕЗЕ РЕЦИДИВИРУЮЩЕ-РЕМИТТИРУЮЩЕГО
РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА**

Лебедев В. М. ¹,
Фролова О. М. ²,
Старикова Э. А. ²,
Маммедова Д. Т. ²,
Кудрявцев И. В. ²

¹ ФГБУН Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия.

**PERIPHERAL BLOOD CCR6+CXCR3[–] CD8⁺ T CELLS IN THE
PATHOGENESIS OF RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS**

Lebedev V. M. ^a,
Frolova O. M. ^b,
Starikova E. A. ^b,
Mammedova J. T. ^b,
Kudryavtsev I. V. ^b

^a N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences (IHB RAS), St.Petersburg, Russian Federation.

^b Federal State Budgetary Scientific Institution "Institute of Experimental Medicine", St.Petersburg, Russian Federation.

Резюме

Введение. Рассеянный склероз (РС) – это хроническое прогрессирующее нейродегенеративное аутоиммунное заболевание нервной системы, которое характеризуется появлением в головном и спинном мозге диссеминированных очагов демиелинизации, в составе которых обнаруживаются различные популяции иммунных клеток, включая CD8+ Т-лимфоциты. В настоящее время общий пул CD8+ Т-клеток принято разделять три ключевых подтипа – Тс1, Тс2 и Тс17, которые принимают участие в реализации воспалительных реакций по трем ключевым типам и различаются по своим функциональным, а также фенотипическим характеристикам. Баланс между цитолитическими Тс1, с одной стороны, и «цитокин-продуцирующими» Тс2 и Тс17, с другой, играет важную роль в развитии различных патологических состояний, включая аутоиммунные заболевания. Целью исследования был анализа субпопуляционного состав CD8+ Т-клеток периферической крови у 25 пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим течением РС и 24 условно здоровых добровольцев, соответствующих по полу и возрасту группе РС. **Материалы и методы.** Для выявления основных субпопуляций CD8+ Т-клеток применяли проточную цитометрию, при помощи которой определяли относительное и абсолютное содержание Тс1 (CCR6–CXCR3+), Тс2 (CCR6–CXCR3–), Тс17 (CCR6+CXCR3–) и Тс17.1 (CCR6+CXCR3+) клеток, а также их распределение в рамках «наивных» клеток (CD45RA+CD62L+), клеток центральной (СМ) и эффекторной (ЕМ) памяти (с фенотипами CD45RA–CD62L+ и CD45RA–CD62L–, соответственно), а также эффекторных клеток популяции TEMRA (CD45RA+CD62L–). **Результаты.** Было показано, что при РС в периферической крови достоверно снижалось относительно содержание Тс1 клеток, а относительное и абсолютное содержание Тс17 и Тс17.1 достоверно возрастало относительно значений контрольной группы. Более того, при анализе уровня Тс17 клеток нами было отмечено достоверное увеличение их процентного содержания в рамках всех исследованных стадиях созревания CD8+ Т-лимфоцитов, циркулировавших в периферической крови пациентов с РС. Причем различия с группой контроля особенно ярко проявлялись в случае популяций CD8+ Т-лимфоцитов, способных мигрировать в воспаленные ткани – ЕМ и TEMRA (11,66% (4,75; 14,69) против 2,45% (1,48; 3,89) и 4,91% (3,68; 8,63) против 0,41% (0,11; 1,30), соответственно, при $p < 0,001$ для обеих популяций клеток). **Выводы.** Полученные нами результаты указывают на важную роль Тс17 клеток в патогенезе РС, что может в дальнейшем применяться для разработки новых способов диагностики и терапии данного заболевания.

Ключевые слова: проточная цитометрия, рассеянный склероз, CD8+ Т-клетки, Тс17 клетки, созревание Т-клеток, поляризация Т-клеток.

Abstract

Introduction. Multiple sclerosis (MS) is a chronic progressive neurodegenerative autoimmune disease, that is characterized by the presence of disseminated patches of demyelination in the brain and spinal cord, containing different subsets of immune cells, including CD8⁺ T cells. Currently, CD8⁺ T cells can be subdivided into three main subsets, including Tc1, Tc2 and Tc17 according to their cytokine production profile and phenotype. A balance between the cytolytic Tc1, on the one hand, and cytokine-producing Tc2 and Tc17 cell subsets, on the other hand, seems to play crucial role in emergence of diverse pathological conditions including autoimmunity. Thus, we have examined the frequency of Tc cell subsets in peripheral blood of patients with relapsing-remitting MS (MS, n=25) and sex and age matched healthy individuals (HC, n=24). **Methods.** To analyze the frequency of CD8⁺ T cell subsets we used multicolor flow cytometry. We evaluated the relative and absolute frequencies of Tc1 (CCR6–CXCR3⁺), Tc2 (CCR6–CXCR3–), Tc17 (CCR6+CXCR3–) and Tc17.1 (CCR6+CXCR3⁺) cells, as well as we measured the relative frequencies of mentioned subsets within main maturation stages of CD8⁺ T cell, including «naïve» (CD45RA+CD62L⁺), central (CM) and effector (EM) memory, and TEMRA (CD45RA+CD62L–) cells. **Results.** First, we noticed that the relative frequency of Tc1 was decreased in MS group vs HC, while the relative and absolute frequencies of Tc17 of Tc17.1 were significantly elevated during MS. Next, our data revealed a significant increase in the frequencies of Tc17 on all analyzed stages of CD8⁺ T cell maturation, that were identified in peripheral blood samples from MS patients. Furthermore, the differences with the control group were most critical in the case of EM and TEMRA CD8⁺ T cell subsets (11,66% (4,75; 14,69) vs 2,45% (1,48; 3,89), and 4,91% (3,68; 8,63) vs 0,41% (0,11; 1,30), respectively, with p<0,001 in both cases), exhibited enhanced migratory properties to the inflammatory sites. **Conclusions.** Thus, we provide some new insights in the frequency of ‘polarized’ CD8⁺ T cell subsets in patients with MS, and the obtained data point to an important part of Tc17 cell in the pathogenesis of MS, and can be used for development of new diagnostic techniques and treatment approaches for MS.

Keywords: flow cytometry, multiply sclerosis, CD8⁺ T cells, Tc17, T cell maturation, T cell polarization.

1 Введение

CD8⁺ Т-лимфоциты являются весьма гетерогенной группой клеток, функции которых связаны не только с индукцией апоптоза в клетках-мишенях, но и с продукцией широкого спектра иммунорегуляторных молекул при различного рода патологических процессах [1,11]. В настоящее время общий пул CD8⁺ Т-клеток принято разделять три ключевых подтипа – Тс1, Тс2 и Тс17, которые принимают участие в реализации воспалительных реакций по трем ключевым типам [1]. Подобно Th1 клеткам Тс1 CD8⁺ Т-лимфоциты занимают ведущую роль в реализации воспалительных реакций по I типу за счет наличия выраженных цитолитических свойств, основанных на способности накапливать в цитоплазматических гранулах перфорин и гранзины, а также продукции эффекторных цитокинов IFN γ и TNF α [1]. Тс1 CD8⁺ Т-лимфоциты экспрессируют на своей поверхности CCR5 и CXCR3, тогда как остальные хемокиновые рецепторы, свойственные Тс2, Тс17 и фолликулярным CD8⁺ Т-лимфоцитам (CCR4, CCR6 и CXCR5, соответственно), на их клеточной мембране отсутствуют [6]. С другой стороны, в циркуляции также выявляют Тс2 и Тс17 CD8⁺ Т-клетки, которые по спектру экспрессируемых транскрипционных факторов и секретируемых цитокинов схожи с Th2 и Th17, соответственно, но не обладают выраженными способностями уничтожать клетки-мишени [8]. По-видимому, баланс между цитолитическими Тс1, с одной стороны, и «цитокин-продуцирующими» популяциями Тс2 и Тс17, с другой, играет важную роль в развитии различных патологических состояний, включая аутоиммунные заболевания [11].

Рассеянный склероз (РС) – это хроническое прогрессирующее нейродегенеративное аутоиммунное заболевание нервной системы, которое характеризуется появлением в головном и спинном мозге диссеминированных очагов демиелинизации, в составе которых обнаруживаются различные популяции иммунных клеток, включая CD8⁺ Т-лимфоциты [10]. Считается, что ведущую роль в запуске воспаления в нервной ткани играют Т-хелперы 1 (Th1) и Т-хелперы 17 (Th17), причем последние способны за счет синтеза и секреции IL-17 и IL-22 привлекать из кровотока различные клетки, включая нейтрофилы, и нарушать структуру плотных контактов клеток состав гемато-энцефалического барьера [2]. Как уже отмечалось выше, среди CD8⁺ Т-клеток также присутствуют популяции лимфоцитов (Тс1 и Тс17), способные к продукции этих важных с точки зрения инициации повреждений нервной ткани цитокинов. Следует также отметить тот факт, что Тс17 клетки способны к продукции широкого спектра провоспалительных цитокинов, включая IL-5, IL-13, IL-17, IL-21, IL-22, IFN γ , TNF α и GM-CSF [6], которые играют важную роль в патогенезе РС. Однако в настоящее время обнаруживается лишь небольшое количество исследований, посвященных динамике различных субпопуляций «поляризованных» CD8⁺ Т-клеток при РС. Поэтому в рамках собственного исследования нами был изучен субпопуляционный состав «поляризованных» CD8⁺ Т-клеток, которые находились на различных стадиях созревания, у пациентов с РС.

45 2 Материалы и методы

46 Объектом исследования служила периферическая кровь, полученная от 25
47 пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим течением РС (9 мужчин и 15
48 женщин; возраст 35 лет (27; 41); баллы шкалы инвалидизации EDSS 2 (1,5;
49 2,5); все пациенты не получали иммуносупрессивной терапии на момент
50 получения образцов крови), и 24 условно здоровых добровольцев,
51 соответствующих по полу и возрасту группе РС. Диагноз РС устанавливался
52 на основании критериев МакДональда 2010 года. Исследование одобрено
53 Комитетом по этике ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой»
54 РАН 23.10.2014 и проводилось с информированного согласия пациентов.

55 В рамках подготовки образцов периферической крови для проточной
56 цитометрии применялась следующая комбинация моноклональных антител
57 против поверхностных антигенов человека: CD45RA (клон 2H4,
58 конъюгирован с FITC), CD62L (клон DREG56, конъюгирован с PE), CXCR5
59 (клон J252D4, конъюгирован с PerCP/Cy5.5), CCR6 (клон G034E3,
60 конъюгирован с Pe/Cy7), CXCR3 (клон G025H7, конъюгирован с APC), CD3
61 (клон OKT3, конъюгирован с APC/Cy7), CD8 (клон SK1, конъюгирован с
62 Pacific Blue) и CCR4 (клон L291H4, конъюгирован с Brilliant Violet 510). Все
63 антитела применялись в соответствии с рекомендациями производителя
64 (производителем CD45RA и CD62L являлась компания Beckman Coulter,
65 США; всех остальных антител – компания BioLegend, США). Для удаления
66 эритроцитов использовали коммерческий буфер VersaLyse Lysing Solution
67 (Beckman Coulter, США). По завершении разрушения эритроцитов (15 минут
68 при комнатной температуре в темноте), образцы однократно отмывали (7
69 минут при 300g) избытком забуференного фосфатами физиологического
70 раствора (ЗФР, pH 7,2-7,4), после чего клеточный осадок ресуспендировали в
71 200 мкл свежего ЗФР с 2% нейтрального параформальдегида (Sigma-Aldrich,
72 США). Сбор цитометрических данных осуществляли на проточной цитометре
73 Navios 3/10 (Beckman Coulter, США), оснащенном программным
74 обеспечением Navios Software 1.2 (Beckman Coulter, США). В каждом образце
75 анализировалось не менее 30000 CD8+ Т-клеток периферической крови.
76 Подготовка образцов для анализа, а также «тактика гейтирования» были
77 описаны нами ранее [4].

78 Обработку данных цитометрии проводили при помощи Kaluza software
79 v2.0 (Beckman Coulter, USA). Статистическую обработку осуществляли при
80 помощи пакетов программ Statistica 8.0 (StatSoft, США) и GraphPad Prism 8
81 (GraphPad software, США). Результаты выражали в виде % позитивных клеток
82 от искомой популяции или абсолютного содержания клеток в 1 мкл
83 периферической крови (для этих целей применяли коммерческие частицы для
84 абсолютного счета Flow-Count Fluorospheres (Beckman Coulter, США) в
85 отдельной пробе), приводили в виде медианы и интерквартильного размаха

86 (25%; 75%). Для оценки достоверности различий использовали
87 непараметрический U-критерий Манна-Уитни.

88 3 Результаты

89 С применением многоцветной проточной цитометрии в рамках общего
90 пула CD8⁺ Т-лимфоцитов периферической крови на основании анализа ко-
91 экспрессии хемокиновых рецепторов CXCR3 и CCR6 нами были выявлены
92 четыре популяции клеток, в том числе Tc1 (CCR6–CXCR3⁺), Tc2 (CCR6–
93 CXCR3[–]), Tc17 (CCR6+CXCR3[–]) и Tc17.1 (CCR6+CXCR3⁺). Было показано
94 (рисунок 1), при РС в периферической крови достоверно снижалось
95 относительно содержание Tc1 клеток (с 71,35% (61,95; 77,66) до 61,10%
96 (54,47; 64,89) при $p=0,001$). Вместе с тем, как относительное, так и абсолютное
97 содержание CCR6-позитивных клеток – Tc17 и Tc17.1 – достоверно возрастало
98 относительно значений контрольной группы (в случае Tc17 с 0,76% (0,49;
99 1,54) до 3,45% (2,36; 5,06) и с 3 кл/1μL (2; 6) до 16 кл/1μL (7; 21) при $p<0,001$
100 для обеих величин; а в случае Tc17.1 – с 3,56% (2,68; 6,73) до 6,15% (4,85; 9,56)
101 при $p=0,015$ и с 13 кл/1μL (11; 23) до 22 кл/1μL (16; 39) при $p=0,032$).

102 В ходе дальнейших исследований в рамках общего пула CD8⁺ Т-
103 лимфоцитов на основании коэкспрессии CD45RA и CD62L были выявлены
104 четыре основные стадии созревания CD8⁺ Т-клеток, включая «наивные»
105 ('naïve') клетки с фенотипом CD45RA+CD62L⁺, клетки центральной (СМ) и
106 эффекторной (ЕМ) памяти (с фенотипами CD45RA–CD62L⁺ и CD45RA–
107 CD62L[–], соответственно), а также зрелые эффекторные клетки популяции
108 TEMRA (от англ. «effector memory cells re-expressing CD45RA»). В рамках
109 каждой из указанных выше популяций CD8⁺ Т-клеток, находящихся на
110 разных стадиях созревания, нами было определено относительное содержание
111 Tc1, Tc2, Tc17 и Tc17.1 клеток, как это было описано ранее [3]. Было показано
112 (рисунок 2), что относительное содержание Tc1 клеток у пациентов с РС в
113 периферической крови относительно значений контрольной группы (в случае
114 «наивных») было снижено как в рамках популяций Т-клеток, которые
115 «патрулировали» периферические лимфоидные органы – «наивные» клетки и
116 клетки центральной памяти (с 76,67% (71,28; 83,92) до 65,87% (61,87; 75,24)
117 при $p<0,001$ и с 71,42% (63,08; 80,43) до 67,46% (61,99; 69,69) при $z=0,046$,
118 соответственно), так и среди ЕМ и TEMRA клеток, способных покинуть
119 кровотоки и мигрировать в очаги воспаления локализованные в
120 периферических тканях (с 69,20% (58,96; 74,01) до 47,89% (37,97; 55,38) при
121 $p<0,001$ и с 67,44% (53,68; 74,78) до 49,75% (39,48; 57,37) при $p=0,001$,
122 соответственно). Относительное содержание CCR6–CXCR3[–] Tc2 клеток при
123 РС повышалось только в случае CD8⁺ Т-клеток с фенотипом
124 CD45RA+CD62L⁺ (30,28% (20,82; 35,70) против 19,76% (14,81; 26,40) в
125 контроле при $p=0,001$). При анализе уровня Tc17 клеток нами было отмечено
126 достоверное увеличение процентного содержания данной популяции клеток
127 на всех исследованных стадиях созревания CD8⁺ Т-лимфоцитов,

циркулировавших в периферической крови пациентов с РС (рисунок 2). Причем различия с группой контроля особенно ярко проявлялись в случае популяций CD8⁺ Т-лимфоцитов, способных мигрировать в воспаленные ткани – ЕМ и TEMRA (11,66% (4,75; 14,69) против 2,45% (1,48; 3,89) и 4,91% (3,68; 8,63) против 0,41% (0,11; 1,30), соответственно, при $p < 0,001$ для обеих популяций клеток). И, наконец, при исследовании Тс17.1 лимфоцитов, нами было отмечено, что уровень этих клеток возрастал у пациентов с РС относительно значений здорового контроля только в рамках клеток центральной памяти (8,97% (7,52; 10,63) против 6,31% (4,79; 8,91) при $p = 0,031$).

4 Обсуждение

В ходе проведенного исследования нами было отмечено увеличение уровня Тс17 клеток (как в относительных, так и в абсолютных величинах) в периферической крови пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим течением РС относительно контрольных значений. Следует отдельно подчеркнуть, что наиболее выраженными эти изменения были в рамках популяций ЕМ и TEMRA CD8⁺ Т-клеток, способных покидать кровотоки и мигрировать в очаги воспаления, что может указывать на непосредственной участие Тс17 клеток в воспалительных реакциях, протекающих в нервной ткани. Данные литературы указывают, что CD8⁺IFN γ +Тс1 и CD8⁺IL-17+Тс17 увеличивались в периферической крови у пациентов как с рецидивирующе-ремиттирующим течением, так и со вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом в фазе рецидива [12]. Возможно, что накопление этих клеток в циркуляции именно в фазе рецидива РС может свидетельствовать о важности Тс17 клеток в патогенезе рассеянного склероза. Более того, с учетом способности Тс17 клеток к продукции ключевых провоспалительных цитокинов (IL-17, IL-21, IL-22, IFN γ , TNF α и GM-CSF) [6], играющих важную роль в развитии воспалительной реакции в нервной ткани при РС, данные клетки представляют весьма перспективную мишень для терапии. Подтверждением тому является тот факт, что некоторыми авторами было отмечено увеличение уровней Тс17 клеток в спинномозговой жидкости пациентов с рассеянным склерозом по сравнению с их периферической кровью и по сравнению с спинномозговой жидкостью контрольных пациентов [14], а также Lolli et al. также выявили положительную корреляцию между уровнями Тс17 в спинномозговой жидкости и инвалидизацией пациентов, выраженной в баллах шкалы EDSS [5], что указывает на тесную связь между Тс17 и прогрессией данного заболевания. Более того, было показано, что на фоне терапии диметилфумаратом наблюдалось снижение Тс17, но не Th17 в периферической крови у пациентов с РС, что также было подтверждено на модели экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита у мышей [7]. Также Lückel et al. выявили, что повышенный уровень Тс17 клеток в циркуляции являлся одним из факторов ответа пациентов на терапию

диметилфумаратом, тогда как в пациентов с низким содержанием Тс17 применение данного препараты было малоэффективным [7].

И, наконец, выявленное нами увеличение количества Тс17 клеток именно рамках ЕМ и TEMRA популяций, способных секретировать высокие уровни цитотоксических молекул и провоспалительных цитокинов, свидетельствует в пользу активного участия CD8⁺ Т-клеток в патогенезе РС, что было также предсказано другими исследователями [13]. Более того, накопление IL-17-продуцирующих и CD161⁺ Тс17 клеток было свойственно для популяций активированных и эффекторных CD8⁺ Т-клеток крови пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим течением РС [9].

5 Выводы

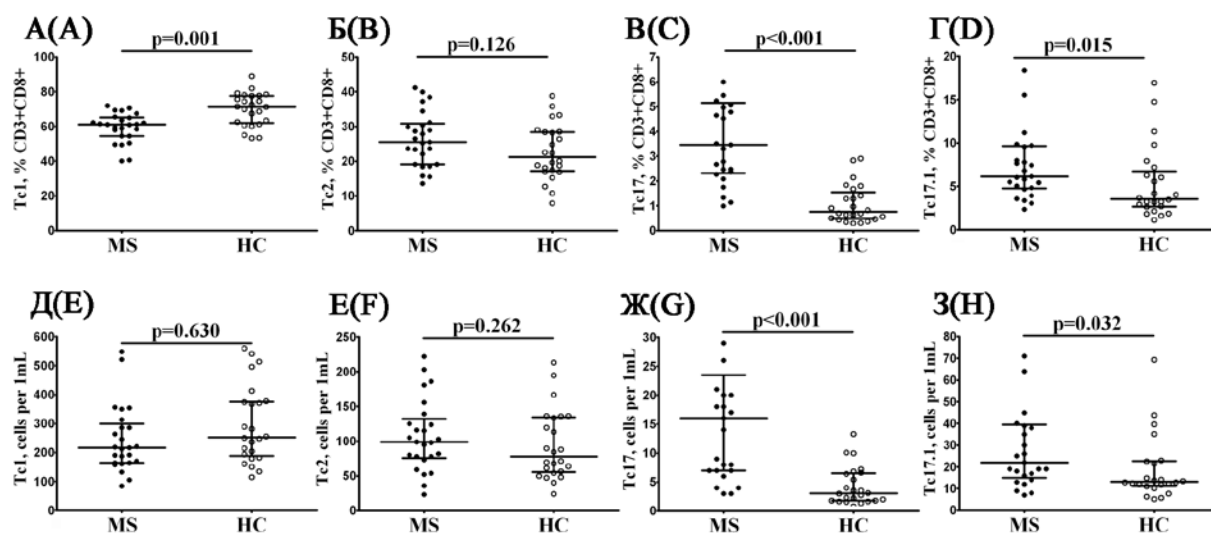
При РС достоверно возрастает относительное и абсолютное содержание CXCR3–CCR6⁺ Тс17 и CXCR3+CCR6⁺ Тс17.1 клеток в периферической крови. У пациентов с РС относительное содержание Тс1 клеток достоверно снижается, тогда как доля Тс17 возрастает на всех стадиях дифференцировки CD8⁺ Т-клеток, включая «наивные» CD8⁺ Т-клетки, CD8⁺ Т-клетки центральной и эффекторной памяти, а также зрелые эффекторы популяции TEMRA. Все это указывает на важную роль Тс17 клеток в патогенезе РС, что может в дальнейшем применяться для разработки новых способов диагностики и терапии данного заболевания.

Данная работа выполнена при финансовой поддержке плановой теме НИР ФГБНУ «ИЭМ» FGWG-2025-0004 (рег. № 1022041101001-1).

РИСУНКИ

Рисунок 1. Основные субпопуляции «поляризованных» CD8⁺ Т-лимфоцитов периферической крови у пациентов с рассеянным склерозом.

Figure 1. Alteration in relative and absolute numbers of major ‘polarized’ CD8⁺ T cell subsets in patients with multiply sclerosis. Scatter plots (A–D) and (E–H) show the percentages (% within total CD8⁺ T cell subset) and absolute numbers (number of cells per 1 μ L) Tc1, Tc2, Tc17 and Tc17.1 cells, respectively.



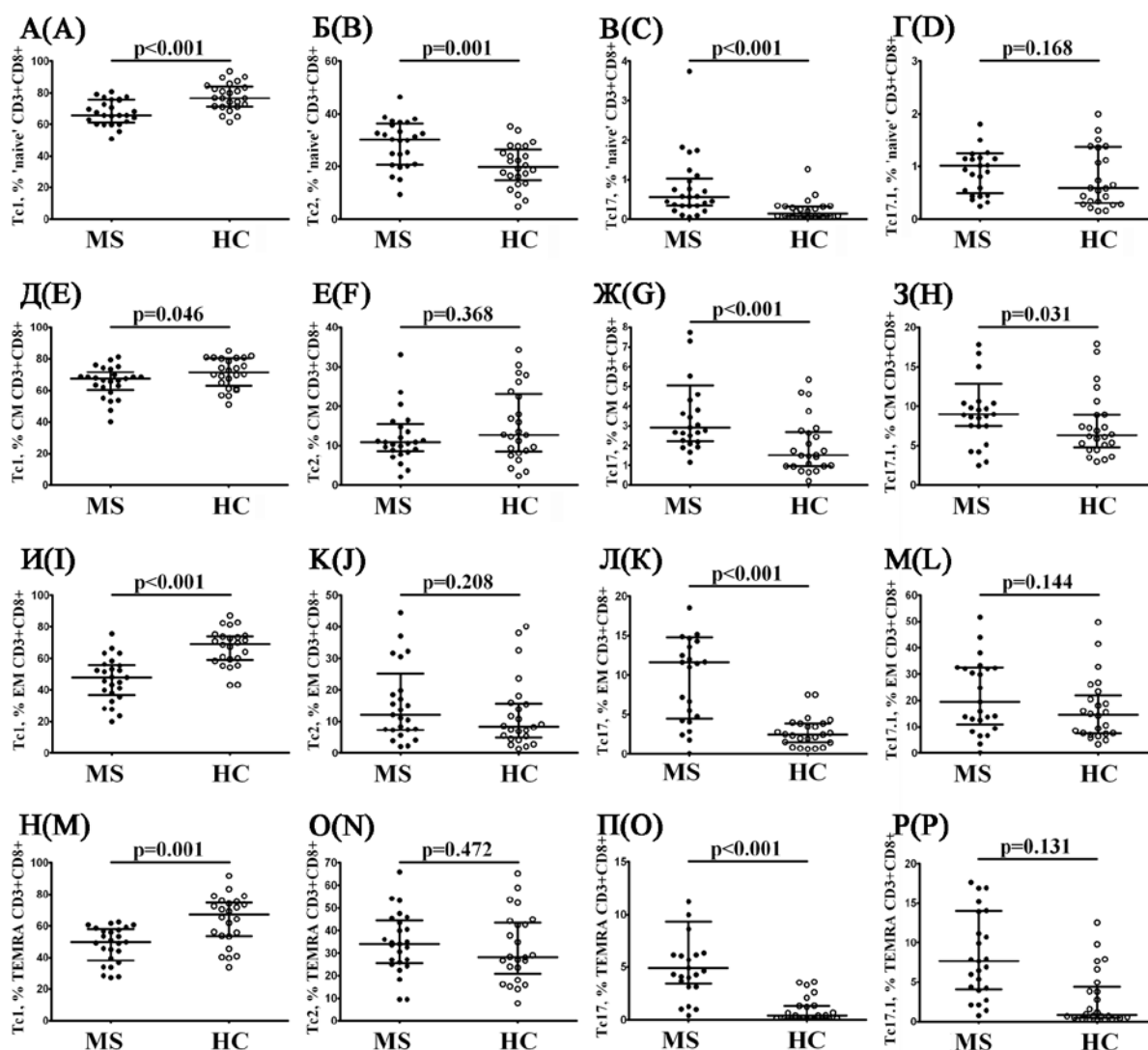
Гистограммы А–Г – относительное содержание (% в рамках общего пула CD8⁺ Т-клеток), гистограммы Д–З – абсолютное содержание (кол-во клеток в 1 мкл цельной крови) основных «поляризованных» популяций CD8⁺ Т-лимфоцитов.

Примечание. Здесь и на рисунке 2: черным – пациенты с РС (MS, n=25), белым – здоровый контроль (HC, n=24). Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Med (Q25; Q75); для полученных сравнения выборок использовали непараметрический критерий Манна-Уитни.

Note. Here and on the Figure 2: black circles denote patients with multiply sclerosis (MS, n = 25); white circles – healthy control (HC, n = 24). The data are presented as medians and quartile ranges (Med (Q25; Q75)). The statistical analysis was performed with nonparametric Mann–Whitney U test.

Рисунок 2. Нарушения в балансе Tc1, Tc2, Tc17 и Tc17.1 клеток в рамках субпопуляций CD8⁺ Т-лимфоцитов периферической кров, находящихся на различных стадиях созревания, у пациентов с рассеянным склерозом.

Figure 2. Imbalance in peripheral blood Tc1, Tc2, Tc17, and Tc17.1 cells in maturation CD8⁺ T cell subsets patients with multiply sclerosis. Scatter plots (A–D), (E–H), (I–L), and (M–P) present the relative numbers of Tc1 (CCR6–CXCR3⁺), Tc2 (CCR6–CXCR3[–]), Tc17 (CCR6+CXCR3[–]), and Tc17.1 (CCR6+CXCR3⁺) cells, respectively, within ‘naïve’ (CD45RA+CCR7⁺), central memory (CM, CD45RA–CCR7⁺), effector memory (EM, CD45RA–CCR7[–]), and terminally differentiated CD45RA-positive effector memory (TEMRA, CD45RA+CCR7[–]) CD8⁺ T cells, respectively.



Гистограммы А–Г, Д–З, И–М и Н–П – относительное содержание основных «поляризованных» популяций CD8⁺ Т-лимфоцитов Tc1, Tc2, Tc17 и Tc17.1 в рамках «наивных» клеток, клеток центральной и эффекторной памяти, а также эффекторных клеток популяции TEMRA, соответственно.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДАННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Кудрявцев Игорь Владимирович (к.б.н., заведующий лабораторией);
ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»;

адрес: 197376, Санкт-Петербург, ул.акад.Павлова, 12;

телефон: 8(812)234-16-69;

e-mail: igorek1981@yandex.ru

Kudryavtsev Igor Vladimirovich (PhD (Biology), Head of laboratory);

telephone: 8(812)234-16-69;

e-mail: igorek1981@yandex.ru

Блок 2. Информация об авторах

Лебедев Валерий Михайлович (заведующий отделением неврологии, врач-невролог, младший научный сотрудник);

Valeriy Mihajlovich Lebedev (Head of department, neurologist, junior researcher);

Фролова Ольга Михайловна (врач-невролог, младший научный сотрудник);

Olga Mihajlovna Frolova (neurologist, junior researcher);

Старикова Элеонора Александровна (к.б.н., старший научный сотрудник);

Starikova Eleonora Aleksandrovna (PhD, senior scientific researcher);

Маммедова Дженнет Тумаровна (научный сотрудник);

Mammedova Jennet Tumarovna (Researcher).

Блок 3. Метаданные статьи

CCR6+CXCR3[–] CD8⁺ Т-ЛИМФОЦИТЫ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ В
ПАТОГЕНЕЗЕ РЕЦИДИВИРУЮЩЕ-РЕМИТТИРУЮЩЕГО
РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

PERIPHERAL BLOOD CCR6+CXCR3[–] CD8⁺ T CELLS IN THE
PATHOGENESIS OF RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

TC17 КЛЕТКИ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

TC17 CELLS IN MULTIPLE SCLEROSIS

Ключевые слова: проточная цитометрия, рассеянный склероз, CD8⁺ Т-клетки, Tc17 клетки, созревание Т-клеток, поляризация Т-клеток.

Keywords: flow cytometry, multiple sclerosis, CD8⁺ T cells, Tc17, T cell maturation, T cell polarization.

Иммунологические чтения в Челябинске.

Количество страниц текста – 5,

Количество таблиц – 0,

Количество рисунков – 2.

26.03.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1.	Annunziato F., Romagnani C., Romagnani S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. J. Allergy. Clin. Immunol., 2015, Vol. 135, no. 3, pp. 626-635.		doi: 10.1016/j.jaci.2014.11.001
2.	Kebir H., Kreymborg K., Ifergan I., Dodelet-Devillers A., Cayrol R., Bernard M., Giuliani F., Arbour N., Becher B., Prat A. Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. Nat. Med., 2007, Vol. 13, no. 10, pp. 1173-1175.		doi: 10.1038/nm1651
3.	Kudryavtsev I., Benevolenskaya S., Serebriakova M., Grigor'yeva I., Kuvardin E., Rubinstein A., Golovkin A., Kalinina O., Zaikova E., Lapin S., Maslyanskiy A. Circulating CD8+ T cell subsets in primary Sjögren's		doi: 10.3390/biomedicines11102778

	syndrome. Biomedicines, 2023, Vol. 11, no. 10, pp. 2778		
4.	Kudryavtsev I.V., Arsentieva N.A., Korobova Z.R., Isakov D.V., Rubinstein A.A., Batsunov O.K., Khamitova I.V., Kuznetsova R.N., Savin T.V., Akisheva T.V., Stanevich O.V., Lebedeva A.A., Vorobyov E.A., Vorobyova S.V., Kulikov A.N., Sharapova M.A., Pevtsov D.E., Totolian A.A. Heterogenous CD8+ T cell maturation and 'polarization' in acute and convalescent COVID-19 patients. Viruses, 2022, Vol. 14, no. 9, pp. 1906.		doi: 10.3390/v14091906
5.	Lolli F., Martini H., Citro A., Franceschini D., Portaccio E., Amato M.P., Mechelli R., Annibali V., Sidney J., Sette A., Salvetti M., Barnaba V. Increased CD8+ T cell responses to apoptotic T cell-associated antigens in multiple sclerosis. J Neuroinf., 2013, Vol. 10, pp. 94.		doi: 10.1186/1742-2094-10-94

6.	Loyal, L., Warth, S., Jürchott, K. et al. SLAMF7 and IL-6R define distinct cytotoxic versus helper memory CD8+ T cells. Nat. Commun., 2020, Vol. 11, pp. 6357		https://doi.org/10.1038/s41467-020-19002-6
7.	Lückel C., Picard F., Raifer H., Campos Carrascosa L., Guralnik A., Zhang Y., Klein M., Bittner S., Steffen F., Moos S., Marini F., Gloury R., Kurschus F.C., Chao Y.Y., Bertrams W., Sexl V., Schmeck B., Bonetti L., Grusdat M., Lohoff M., Zielinski C.E., Zipp F., Kallies A., Brenner D., Berger M., Bopp T., Tackenberg B., Huber M. IL-17+ CD8+ T cell suppression by dimethyl fumarate associates with clinical response in multiple sclerosis. Nat Commun., 2019, Vol. 10, no. 1, pp. 5722.		doi: 10.1038/s41467-019-13731-z
8.	Mittrücker H.W., Visekruna A., Huber M. Heterogeneity in the differentiation and function of CD8+ T cells. Arch. Immunol. Ther. Exp.		doi: 10.1007/s00005-014-0293-y

	(Warsz), 2014, Vol. 62, no. 6, pp. 449-458.		
9.	Nicol B., Salou M., Vogel I., Garcia A., Dugast E., Morille J., Kilens S., Charpentier E., Donnart A., Nedellec S., Jacq-Foucher M., Le Frère F., Wiertlewski S., Bourreille A., Brouard S., Michel L., David L., Gourraud P.A., Degauque N., Nicot A.B., Berthelot L., Laplaud D.A. An intermediate level of CD161 expression defines a novel activated, inflammatory, and pathogenic subset of CD8+ T cells involved in multiple sclerosis. J Autoimmun., 2018, Vol. 88, pp. 61-74.		doi: 10.1016/j.jaut.2017.10.005
10.	Reich D.S., Lucchinetti C.F., Calabresi P.A. Multiple Sclerosis. N. Engl. J. Med., 2018, Vol. 378, no. 2, pp. 169-180.		doi: 10.1056/NEJMra1401483
11.	Rubinstein A., Kudryavtsev I., Arsentieva N., Korobova Z.R., Isakov D., Totolian A.A. CXCR3-Expressing T Cells in Infections and Autoimmunity. Front. Biosci.		doi: 10.31083/j.fbl2908301

	(Landmark Ed), 2024, Vol. 29, no. 8, pp. 301.		
12.	Salehi Z., Doosti R., Beheshti M., Janzamin E., Sahraian M.A., Izad M. Differential frequency of CD8+ T cell subsets in multiple sclerosis patients with various clinical patterns. PLoS ONE, 2016, Vol. 11, no. 7, pp. e0159565		https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159565
13.	Stojić-Vukanić Z., Hadžibegović S., Nicole O., Nacka-Aleksić M., Leštarević S., Leposavić G. CD8+ T cell-mediated mechanisms contribute to the progression of neurocognitive impairment in both multiple sclerosis and Alzheimer's disease? Front Immunol., 2020, Vol. 11, pp. 566225.		doi: 10.3389/fimmu.2020.566225
14.	Wang H.H., Dai Y.Q., Qiu W., Lu Z.Q., Peng F.H., Wang Y.G., Bao J., Li Y., Hu X.Q. Interleukin-17-secreting T cells in neuromyelitis optica and multiple sclerosis during relapse. J Clin Neurosci., 2011, Vol. 18, pp. 1313-1317		doi: 10.1016/j.jocn.2011.01.031

