Российский иммунологический журнал
2025, Т. 28, № 3, стр. 743-750

Краткие сообщения
Short communications

Russian Journal of Immunology / Rossiyskiy Immunologicheskiy Zhurnal
2025, Vol. 28, № 3, pp. 743-750

CCR6$^+$CXCR3$^-$CD8$^+$T-ЛИМФОЦИТЫ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ В ПАТОГЕНЕЗЕ РЕЦИДИВИРУЮЩЕ-РЕМИТТИРУЮЩЕГО РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

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

[1] *ФГБУН «Институт мозга человека имени Н.П. Бехтеревой» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия*
[2] *ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия*

Резюме. 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$^+$T-лимфоциты. В настоящее время общий пул CD8$^+$T-клеток принято разделять на три ключевых подтипа – Tc1, Tc2 и Tc17, которые принимают участие в реализации воспалительных реакций по трем ключевым типам и различаются по своим функциональным, а также фенотипическим характеристикам. Баланс между цитолитическими Tc1, с одной стороны, и «цитокин-продуцирующими» Tc2 и Tc17, с другой, играет важную роль в развитии различных патологических состояний, включая аутоиммунные заболевания. Целью исследования был анализа субпопуляционного состав CD8$^+$T-клеток периферической крови у 25 пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим течением РС и 24 условно здоровых добровольцев, соответствующих по полу и возрасту группе РС. Для выявления основных субпопуляций CD8$^+$T-клеток применяли проточную цитометрию, при помощи которой определяли относительное и абсолютное содержание Tc1 (CCR6$^-$CXCR3$^+$), Tc2 (CCR6$^-$CXCR3$^-$), Tc17 (CCR6$^+$CXCR3$^-$) и Tc17.1 (CCR6$^+$CXCR3$^+$) клеток, а также их распределение в рамках «наивных» клеток (CD45RA$^+$CD62L$^+$), клеток центральной (CM) и эффекторной (EM) памяти (с фенотипами CD45RA$^-$CD62L$^+$ и CD45RA$^-$CD62L$^-$ соответственно), а также эффекторных клеток популяции TEMRA (CD45RA$^+$CD62L$^-$). Было показано, что при РС в периферической крови достоверно снижалось относительно содержание Tc1-клеток,

Адрес для переписки:
Кудрявцев Игорь Владимирович
ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»
197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12.
Тел.: 8 (812) 234-16-69.
E-mail: igorek1981@yandex.ru

Address for correspondence:
Igor V. Kudryavtsev
Institute of Experimental Medicine
12 Acad. Pavlov St
St. Petersburg
197376 Russian Federation
Phone: +7 (812) 234-16-69.
E-mail: igorek1981@yandex.ru

Образец цитирования:
В.М. Лебедев, О.М. Фролова, Э.А. Старикова, Дж.Т. Маммедова, И.В. Кудрявцев «CCR6$^+$CXCR3$^-$CD8$^+$ T-лимфоциты периферической крови в патогенезе рецидивирующе-ремиттирующего рассеянного склероза» // Российский иммунологический журнал, 2025. Т. 28, № 3. С. 743-750.
doi: 10.46235/1028-7221-17141-PBC

© Лебедев В.М. и соавт., 2025
Эта статья распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0

For citation:
V.M. Lebedev, O.M. Frolova, E.A. Starikova, J.T. Mammedova, I.V. Kudryavtsev "Peripheral blood CCR6$^+$CXCR3$^-$CD8$^+$ T cells in pathogenesis of relapsing-remitting multiple sclerosis", Russian Journal of Immunology/ Rossiyskiy Immunologicheskiy Zhurnal, 2025, Vol. 28, no. 3, pp. 743-750.
doi: 10.46235/1028-7221-17141-PBC

© Lebedev V.M. et al., 2025
The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-17141-PBC

а относительное и абсолютное содержание Tc17 и Tc17.1 достоверно возрастало относительно значений контрольной группы. Более того, при анализе уровня Tc17-клеток нами было отмечено достоверное увеличение их процентного содержания в рамках всех исследованных стадий созревания $CD8^+$T-лимфоцитов, циркулировавших в периферической крови пациентов с РС. Причем различия с группой контроля особенно ярко проявлялись в случае популяций $CD8^+$T-лимфоцитов, способных мигрировать в воспаленные ткани – EM 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). Полученные нами результаты указывают на важную роль Tc17-клеток в патогенезе РС, что может в дальнейшем применяться для разработки новых способов диагностики и терапии данного заболевания.

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

PERIPHERAL BLOOD $CCR6^+CXCR3^-CD8^+$T CELLS IN PATHOGENESIS OF RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS

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

[a] *N. Bechtereva Institute of the Human Brain, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation*
[b] *Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation*

Abstract. Multiple sclerosis (MS) is a chronic progressive neurodegenerative autoimmune disease characterized by disseminated demyelination patches in brain and spinal cord, containing different subsets of immune cells, including $CD8^+$T cells. Currently, $CD8^+$T cells may 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 and cytokine-producing Tc2 and Tc17 cell subsets 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 healthy individuals (HC, n = 24) matched for sex and age. 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, like as their relative distribution along the main maturation stages of $CD8^+$T cells, including ‘‘na ve’’ ($CD45RA^+CD62L^+$), central (CM) and effector (EM) memory, as well as TEMRA ($CD45RA^+CD62L^-$) cells. First, we have found that the relative frequency of Tc1 was decreased in MS group versus HC, whereas the relative and absolute frequencies of Tc17 of Tc17.1 were significantly elevated in MS patients. Next, our data revealed a significantly increased frequency of Tc17 cells at all analyzed stages of $CD8^+$T cell maturation in peripheral blood samples from MS patients. Moreover, the differences against control group were more pronounced in the EM and TEMRA $CD8^+$T cell subsets which are able to migrate to inflammation sites (11.66% (4.75-14.69) *versus* 2.45% (1.48-3.89) and 4.91% (3.68-8.63) *versus* 0.41% (0.11-1.30), respectively, $p < 0.001$ in both cases). Hence, we provide some new insights in the frequency of ‘‘polarized’’ $CD8^+$T cell subsets in patients with MS. The obtained data suggest Tc17 cells to be an important part in MS pathogenesis which may be used for development of new diagnostic techniques and treatment approaches in MS patients.

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

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

Введение

CD8$^+$T-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$^+$T-клеток принято разделять три ключевых подтипа – Tc1, Tc2 и Tc17, которые принимают участие в реализации воспалительных реакций по трем ключевым типам [1]. Подобно Th1-клеткам Tc1 CD8$^+$T-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 IFNγ и TNFα [1]. Tc1 CD8$^+$T-лимфоциты экспрессируют на своей поверхности CCR5 и CXCR3, тогда как остальные хемокиновые рецепторы, свойственные Tc2, Tc17 и фолликулярным CD8$^+$T-лимфоцитам (CCR4, CCR6 и CXCR5 соответственно), на их клеточной мембране отсутствуют [6]. С другой стороны, в циркуляции также выявляют Tc2 и Tc17 CD8$^+$T-клетки, которые по спектру экспрессируемых транкпринционных факторов и секретируемых цитокинов схожи с Th2 и Th17 соответственно, но не обладают выраженными способностями уничтожать клетки-мишени [8]. По-видимому, баланс между цитолитическими Tc1, с одной стороны, и «цитокин-продуцирующими» популяциями Tc2 и Tc17, 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$^+$T-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$^+$T-клеток также присутствуют популяции лимфоцитов (Tc1 и Tc17), способные к продукции этих важных с точки зрения инициации повреждений нервно ткани цитокинов. Следует также отметить тот факт, что Tc17-клетки способны к продукции широкого спектра провоспалительных цитокинов, включая IL-5, IL-13, IL-17, IL-21, IL-22, IFNγ, TNFα 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$^+$T-клеток при РС. Поэтому в рамках собственного исследования нами был изучен субпопуляционный состав «поляризованных» CD8$^+$T-клеток, которые находились на различных стадиях созревания, у пациентов с РС.

Материалы и методы

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

В рамках подготовки образцов периферической крови для проточной цитометрии применялась следующая комбинация моноклональных антител против поверхностных антигенов человека: CD45RA (клон 2H4, конъюгирован с FITC), CD62L (клон DREG56, конъюгирован с PE), CXCR5 (клон J252D4, конъюгирован с PerCP/Cy5.5), CCR6 (клон G034E3, конъюгирован с Pe/Cy7), CXCR3 (клон G025H7, конъюгирован с APC), CD3 (клон OKT3, конъюгирован с APC/Cy7), CD8 (клон SK1, конъюгирован с Pacific Blue) и CCR4 (клон L291H4, конъюгирован с Brilliant Violet 510). Все антитела применялись в соответствие с рекомендациями производителя (производителем CD45RA и CD62L являлась компания Beckman Coulter, США; всех остальных антител – компания BioLegend, США). Для удаления эритроцитов использовали коммерческий буфер VersaLyse Lysing Solution (Beckman Coulter, США). По завершении разрушения эритроцитов (15 минут при комнатной температуре в темноте) образцы однократно отмывали (7 минут

при 300g) избытком забуференного фосфатами физиологического раствора (ЗФР, pH 7,2-7,4), после чего клеточный осадок ресуспендировали в 200 мкл свежего ЗФР с 2% нейтрального параформальдегида (Sigma-Aldrich, США). Сбор цитометрических данных осуществляли на проточной цитометре Navios 3/10 (Beckman Coulter, США), оснащенном программным обеспечением Navios Software 1.2 (Beckman Coulter, США). В каждом образце анализировалось не менее 30 000 $CD8^+$T-клеток периферической крови. Подготовка образцов для анализа, а также «тактика гейтирования» были описаны нами ранее [4].

Обработку данных цитометрии проводили при помощи Kaluza software v2.0 (Beckman Coulter, США). Статистическую обработку осуществляли при помощи пакетов программ Statistica 8.0 (StatSoft, США) и GraphPad Prism 8 (GraphPad software, США). Результаты выражали в виде % позитивных клеток от искомой популяции или абсолютного содержания клеток в 1 мкл периферической крови (для этих целей применяли коммерческие частицы для абсолютного счета Flow-Count Fluorospheres (Beckman Coulter, США) в отдельной пробе), приводили в виде медианы и интерквартильного размаха – Me ($Q_{0,25}$-$Q_{0,75}$). Для оценки достоверности различий использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

С применением многоцветной проточной цитометрии в рамках общего пула $CD8^+$T-лимфоцитов периферической крови на основании анализа коэкспрессии хемокиновых рецепторов CXCR3 и CCR6 нами были выявлены четыре популяции клеток, в том числе Tc1 ($CCR6^-CXCR3^+$), Tc2 ($CCR6^-CXCR3^-$), Tc17 ($CCR6^+CXCR3^-$) и Tc17.1 ($CCR6^+CXCR3^+$). Было показано (рис. 1), при РС в периферической крови достоверно снижалось относительно содержание Tc1-клеток (с 71,35% (61,95-77,66) до 61,10% (54,47-64,89) при p = 0,001). Вместе с тем, как относительное, так и абсолютное содержа-

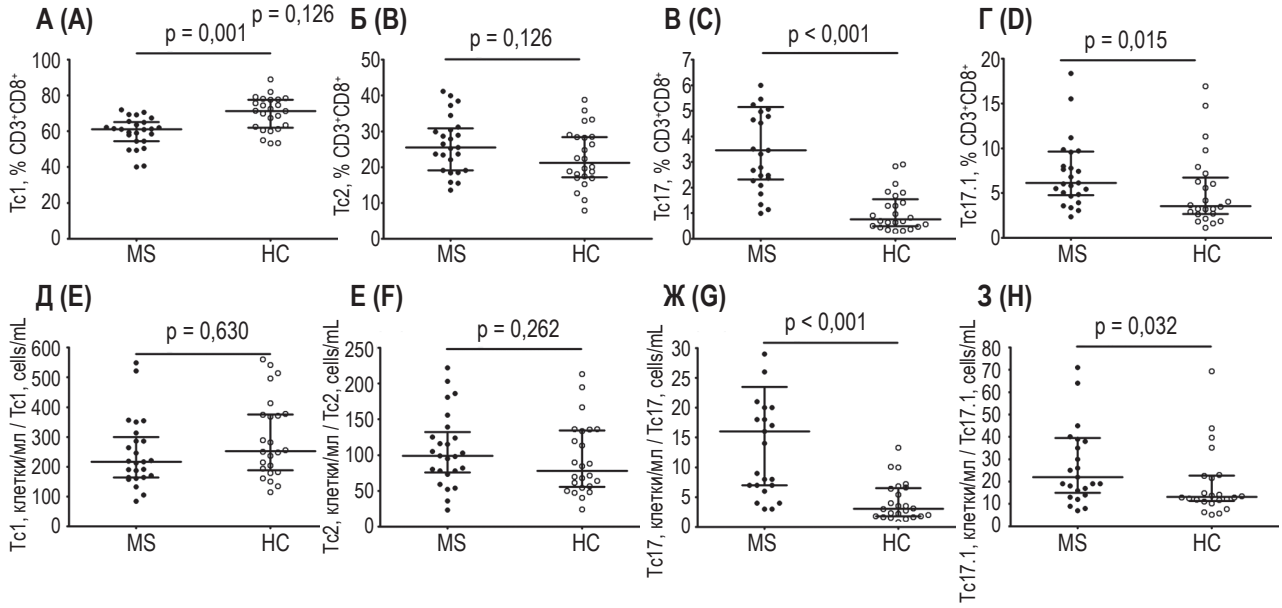

Рисунок 1. Основные субпопуляции «поляризованных» $CD8^+$T-лимфоцитов периферической крови у пациентов с рассеянным склерозом

Примечание. Гистограммы А-Г – относительное содержание (% в рамках общего пула $CD8^+$T-клеток), гистограммы Д-З – абсолютное содержание (количество клеток в 1 мкл цельной крови) основных «поляризованных» популяций $CD8^+$T-лимфоцитов. Здесь и на рисунке 2: черным – пациенты с РС (MS, n = 25), белым – здоровый контроль (HC, n = 24). Результаты представлены в виде медианы и интерквантильного размаха – Me ($Q_{0,25}$-$Q_{0,75}$). Для полученных сравнения выборок использовали непараметрический критерий Манна–Уитни.

Figure 1. Alteration in relative and absolute numbers of major 'polarized' $CD8^+$T cell subsets in patients with multiply sclerosis

Note. Scatter plots (A-D) and (E-H) show the percentages (% within total $CD8^+$T cell subset) and absolute numbers (number of cells per 1 μL) Tc1, Tc2, Tc17 and Tc17.1 cells, respectively. 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: Me ($Q_{0.25}$-$Q_{0.75}$). The statistical analysis was performed with nonparametric Mann–Whitney U test.

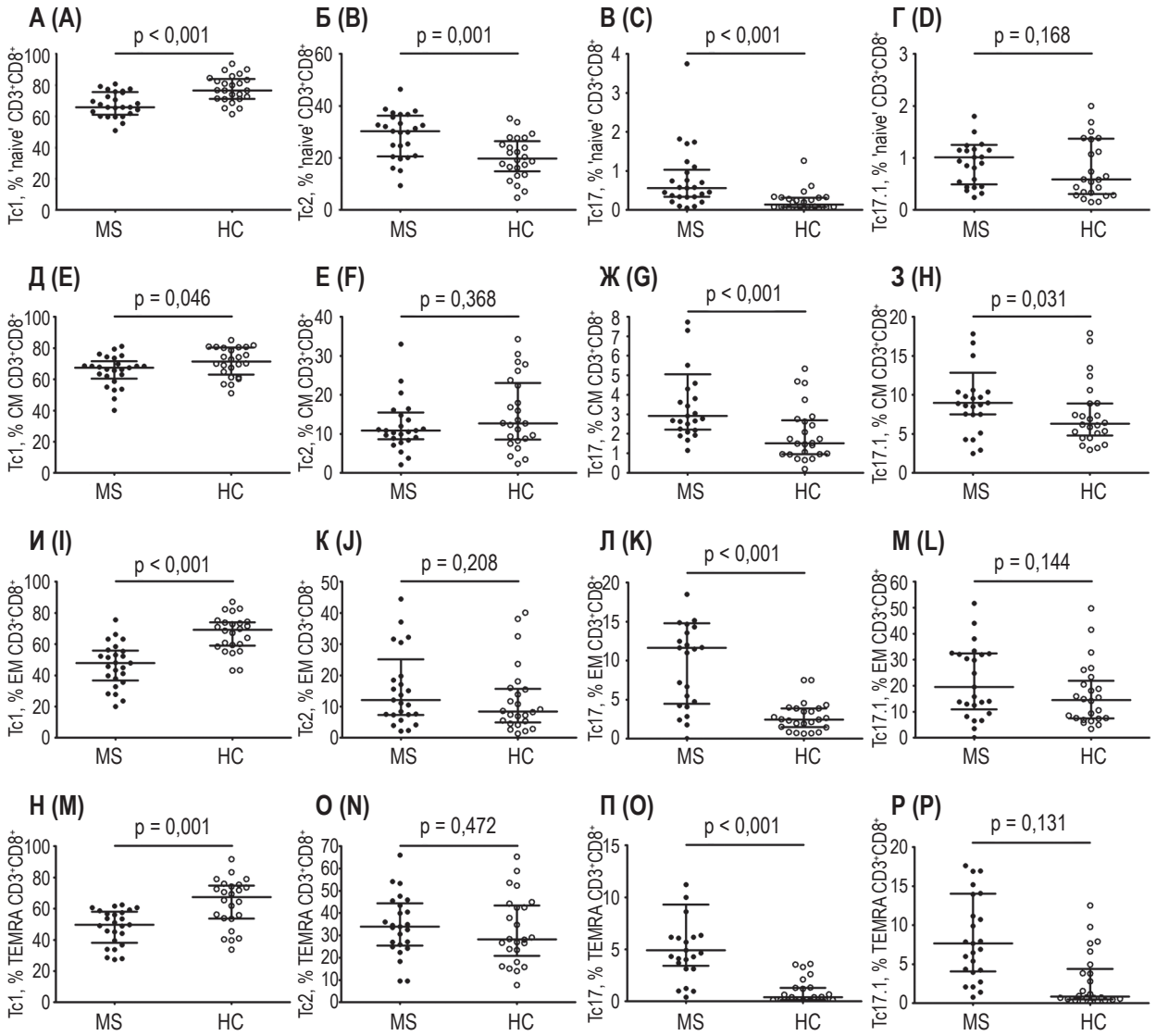

Рисунок 2. Нарушения в балансе Tc1, Tc2, Tc17 и Tc17.1-клеток в рамках субпопуляций CD8⁺T-лимфоцитов периферической крови, находящихся на различных стадиях созревания, у пациентов с рассеянным склерозом

Примечание. Гистограммы А-Г, Д-З, И-М и Н-З – относительное содержание основных «поляризованных» популяций CD8⁺T-лимфоцитов Tc1 (CCR6⁻CXCR3⁺), Tc2 (CCR6⁻CXCR3⁻), Tc17 (CCR6⁺CXCR3⁻) и Tc17.1 (CCR6⁺CXCR3⁺) в рамках «наивных» клеток (CD45RA⁺CCR7⁺), клеток центральной (CM, CD45RA⁻CCR7⁺) и эффекторной памяти (EM, CD45RA⁻CCR7⁻), а также эффекторных клеток популяции TEMRA (CD45RA⁺CCR7⁻), соответственно. См. примечание к рисунку 1.

Figure 2. Imbalance in peripheral blood Tc1, Tc2, Tc17, and Tc17.1 cells in maturation CD8⁺T cell subsets in patients with multiply sclerosis

Note. 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. See note to Figure 1.

ние CCR6-позитивных клеток – Tc17 и Tc17.1 – достоверно возрастало относительно значений контрольной группы (в случае Tc17 с 0,76% (0,49-1,54) до 3,45% (2,36-5,06) и с 3 кл/1 μL (2-6) до 16 кл/1 μL (7-21) при p < 0,001 для обеих величин; а в случае Tc17.1 – с 3,56% (2,68-6,73) до 6,15% (4,85-9,56) при p = 0,015 и с 13 кл/1 μL (11-23) до 22 кл/1 μL (16-39) при p = 0,032).

В ходе дальнейших исследований в рамках общего пула CD8⁺T-лимфоцитов на основании

коэкспрессии CD45RA и CD62L были выявлены четыре основные стадии созревания $CD8^+$T-клеток, включая «наивные» ('naive') клетки с фенотипом $CD45RA^+CD62L^+$, клетки центральной (CM) и эффекторной (EM) памяти (с фенотипами $CD45RA^-CD62L^+$ и $CD45RA^-CD62L^-$ соответственно), а также зрелые эффекторные клетки популяции TEMRA (*англ.* effector memory cells re-expressing CD45RA). В рамках каждой из указанных выше популяций $CD8^+$T-клеток, находящихся на разных стадиях созревания, нами было определено относительное содержание Tc1-, Tc2-, Tc17- и Tc17.1-клеток, как это было описано ранее [3]. Было показано (рис. 2), что относительное содержание Tc1-клеток у пациентов с РС в периферической крови относительно значений контрольной группы (в случае «наивных» было снижено как в рамках популяций Т-клеток, которые «патрулировали» периферические лимфоидные органы – «наивные» клетки и клетки центральной памяти (с 76,67% (71,28-83,92) до 65,87% (61,87-75,24) при $p < 0,001$ и с 71,42% (63,08-80,43), до 67,46% (61,99-69,69) при $p = 0,046$ соответственно), так и среди EM и TEMRA клеток, способных покадить кровоток и мигрировать в очаги воспаления локализованные в периферических тканях (с 69,20% (58,96-74,01) до 47,89% (37,97-55,38) при $p < 0,001$ и с 67,44% (53,68-74,78) до 49,75% (39,48-57,37) при $p = 0,001$ соответственно). Относительное содержание $CCR6^-CXCR3^-$Tc2-клеток при РС повышалось только в случае $CD8^+$T-клеток с фенотипом $CD45RA^+CD62L^+$ (30,28% (20,82-35,70) против 19,76% (14,81-26,40) в контроле при $p = 0,001$). При анализе уровня Tc17-клеток нами было отмечено достоверное увеличение процентного содержания данной популяции клеток на всех исследованных стадиях созревания $CD8^+$T-лимфоцитов, циркулировавших в периферической крови пациентов с РС (рис. 2). Причем различия с группой контроля особенно ярко проявлялись в случае популяций $CD8^+$T-лимфоцитов, способных мигрировать в воспаленные ткани – EM 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 Tc17.1 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 $p = 0,031$).

В ходе проведенного исследования нами было отмечено увеличение уровня Tc17-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 EM и TEMRA $CD8^+$T-клеток, способных покидать кровоток и мигрировать в очаги воспаления, что может указывать на непосредственной участие Tc17-клеток в воспалительных реакциях, протекающих в нервной ткани. Данные литературы указывают, что $CD8^+IFN\gamma^+$Tc1 и $CD8^+IL\text{-}17^+$Tc17 увеличивались в периферической крови у пациентов как с рецидивирующе-ремиттирующим течением, так и со вторично-прогрессирующим РС в фазе рецидива [12]. Возможно, что накопление этих клеток в циркуляции именно в фазе рецидива РС может свидетельствовать о важности Tc17-клеток в патогенезе рассеянного склероза. Более того, с учетом способности Tc17-клеток к продукции ключевых провоспалительных цитокинов (IL-17, IL-21, IL-22, IFNγ, TNFα и GM-CSF) [6], играющих важную роль в развитии воспалительной реакции в нервной ткани при РС, данные клетки предсавляют весьма перспективную мишень для терапии. Подтверждением тому является тот факт, что некоторыми авторами было отмечено увеличение уровней Tc17-клеток в спинномозговой жидкости пациентов с РС по сравнению с их периферической кровью и по сравнению с спинномозговой жидкостью контрольных пациентов [14], а также F. Lolli и соавт. также выявили положительную корреляцию между уровнями Tc17 в спинномозговой жидкости и инвалидизацией пациентов, выраженной в баллах шкалы EDSS [5], что указывает на тесную связь между Tc17 и прогрессией данного заболевания. Более того, было показано, что на фоне терапии диметилфумаратом наблюдалось снижение Tc17, но не Th17 в периферической крови у пациентов с РС, что также было подтверждено на модели экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита у мышей [7]. Также C. Lückel и соавт. выявили, что повышенные уровень Tc17-клеток в циркуляции являлся одним из факторов ответа пациентов на терапию диметилфумаратом, тогда как у пациентов с низким содержанием Tc17 применение данного препараты было малоэффективным [7].

И наконец выявленное нами увеличение количества Tc17-клеток именно в рамках EM и TEMRA популяций, способных секретировать высокие уровни цитотоксических молекул и провоспалительных цитокинов, свидетельствует в пользу активного участия $CD8^+$T-клеток в патогенезе РС, что было также предсказано другими исследователями [13]. Более того, накопление

IL-17-продуцирующих и CD161$^+$Tc17-клеток было свойственно для популяций активированных и эффекторных CD8$^+$T-клеток крови пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим течением РС [9].

Выводы

При РС достоверно возрастает относительное и абсолютное содержание CXCR3$^-$CCR6$^+$Tc17- и CXCR3$^+$CCR6$^+$Tc17.1-клеток в периферической крови. У пациентов с РС относительное содержание Tc1-клеток достоверно снижается, тогда как доля Tc17 возрастает на всех стадиях дифференцировки CD8$^+$T-клеток, включая «наивные» CD8$^+$T-клетки, CD8$^+$T-клетки центральной и эффекторной памяти, а также зрелые эффекторы популяции TEMRA. Все это указывает на важную роль Tc17-клеток в патогенезе РС, что может в дальнейшем применяться для разработки новых способов диагностики и терапии данного заболевания.

Список литературы / References

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.*

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.*

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 syndrome. *Biomedicines, 2023, Vol. 11, no. 10, 2778.* doi: 10.3390/biomedicines11102778.

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, 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. Neuroinflammation, 2013, Vol. 10, 94.* doi: 10.1186/1742-2094-10-94.

6. Loyal L., Warth S., Jürchott K., Mölder F., Nikolaou C., Babel N., Nienen M., Durlanik S., Stark R., Kruse B., Frentsch M., Sabat R., Wolk K., Thiel A. SLAMF7 and IL-6R define distinct cytotoxic versus helper memory CD8$^+$ T cells. *Nat. Commun., 2020, Vol. 11, 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, 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. (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.*

10. Reich D.S., Lucchinetti C.F., Calabresi P.A. Multiple Sclerosis. *N. Engl. J. Med., 2018, Vol. 378, no. 2, pp. 169-180.*

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. (Landmark Ed.), 2024, Vol. 29, no. 8, 301.* doi: 10.31083/j.fbl2908301.

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, e0159565.* doi: 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, 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.*

Авторы:

Лебедев В.М. *— врач-невролог, заведующий отделением неврологии, младший научный сотрудник лаборатории направленной внутримозговой доставки препаратов ФГБУН «Институт мозга человека имени Н.П. Бехтеревой» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия*

Фролова О.М. *— врач-невролог, младший научный сотрудник лаборатории направленной внутримозговой доставки препаратов ФГБУН «Институт мозга человека имени Н.П. Бехтеревой» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия*

Старикова Э.А. *— к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клеточной иммунологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия*

Маммедова Дж.Т. *— научный сотрудник лаборатории клеточной иммунологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия*

Кудрявцев И.В. *— к.б.н., заведующий лабораторией клеточной иммунологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия*

Authors:

Lebedev V.M., *Neurologist, Head of the Neurology Department, Junior Researcher at the Laboratory of Targeted Intracerebral Drug Delivery, N. Bechtereva Institute of the Human Brain, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation*

Frolova O.M., *Neurologist, Junior Researcher, Laboratory of Targeted Intracerebral Drug Delivery, N. Bechtereva Institute of the Human Brain, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation*

Starikova E.A., *PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Cellular Immunology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation*

Mammedova J.T., *Researcher, Laboratory of Cellular Immunology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation*

Kudryavtsev I.V., *PhD (Biology), Head, Laboratory of Cellular Immunology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation*

Поступила 25.03.2025
Принята к печати 25.05.2025

Received 25.03.2025
Accepted 25.05.2025