

ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ CD57 ЦИТОТОКСИЧЕСКИМИ Т-ЛИМФОЦИТАМИ ПРИ САРКОИДОЗЕ

© 2018 г. И. В. Кудрявцев^{1,2}, Н. М. Лазарева^{2,3}, О. П. Баранова²,
М. К. Серебрякова¹, Т. П. Сесь^{2,3}, М. М. Илькович²,
Арег А. Тотолян^{1,4}

¹ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия;

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

³ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФБУН «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург, Россия

Поступила: 11.05.2018. Принята: 18.06.2018

С применением многоцветной проточной цитометрии на основании CD45RA, CD62L, CD27 и CD28 у больных хроническим саркоидозом (n=46) и условно здоровых добровольцев (n=46) проведена оценка экспрессии CD57 основными популяциями цитотоксических Т-лимфоцитов периферической крови. Показано, что уровень CD57 был достоверно выше на «наивных» клетках, клетках центральной и эффекторной памяти, а также зрелых эффекторных лимфоцитах популяции TEMRA. Следует отметить, что увеличение CD57⁺ клеток было характерно как для «не зрелых», так и для «переходных» популяций – EM1, EM2, EM4, pE1 и pE2 – CD3⁺CD8⁺ лимфоцитов больных. Полученные результаты указывают на участие цитотоксических Т-лимфоцитов в патогенезе саркоидоза, а также позволяют использовать CD57⁺ клетки в качестве нового маркера для оценки эффективности лечения данного заболевания.

Ключевые слова: саркоидоз, цитотоксические Т-лимфоциты, экспрессия CD57, проточная цитометрия

DOI: 10.31857/S102872210002405-0

Адрес: 197376, Санкт-Петербург, ул. академика Павлова, 12. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», отдел иммунологии, Кудрявцеву Игорю Владимировичу.
Тел.: +7 812 234 29 29, E-mail: igorek1981@yandex.ru.

Авторы:

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

Лазарева Н. М., старший лаборант кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»; научный сотрудник лаборатории морфофизиологии микроорганизмов ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

Баранова О. П., к.м.н., с.н.с. научно-исследовательского института интерстициальных и орфанных заболеваний легких, доцент кафедры пульмонологии ФПО ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия;

Серебрякова М. К., н.с. отдела иммунологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия;

Сесь Т. П., д.б.н., профессор кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»; в.н.с. лаборатории морфофизиологии микроорганизмов ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

Илькович М. М., д.м.н., профессор, директор научно-исследовательского института интерстициальных и орфанных заболеваний легких, заведующий кафедрой пульмонологии ФПО ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия;

Тотолян Арег А., академик РАН, д.м.н., проф., заведующий кафедрой иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»; директор, ФБУН Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия.

ВВЕДЕНИЕ

Саркоидоз—это полисистемное гетерогенное по клиническим проявлениям и исходам заболевание неизвестной этиологии, которое на основании морфологических особенностей относится к группе гранулематозов [1].

Развитие гранулем при саркоидозе связано с тесным взаимодействием между Т-лимфоцитами (в первую очередь, различными популяциями Т-хелперов, Th) и такими антиген презентующими клетками как макрофаги и дендритные клетки. Считается, что ведущую роль в развитие данного заболевания играют Th1 и Th17 лимфоциты, продуцирующие широкий спектр эффекторных цитокинов, необходимых для формирования и поддержания гранулем [2].

Однако в последние годы появляется все больше работ, указывающих на участие цитотоксических Т-лимфоцитов (Тцит) патогенезе саркоидоза. Показано, что хроническое течение саркоидоза тесно связывается с наличием некоторых аллелей молекул МНС II класса (в частности, аллелей HLA-DRB1*15, HLA-DRB1*14 и HLA-DRB1*04), осуществляющих презентацию антигенов Th клеткам, что также косвенно свидетельствует о важной роли именно CD3⁺CD4⁺ лимфоцитов в патогенезе данного заболевания [3]. Вместе с тем, результаты генетических исследований, посвященных разнообразию МНС I класса, свидетельствуют о роли высокой встречаемости как HLA-B*08 [4], так и пары HLA-B*8 и HLA-B*14 у некоторых группы больных саркоидозом [5], что косвенно указывает на участие CD3⁺CD8⁺ лимфоцитов в развитии воспалительного ответа. Цитотоксические Т-лимфоциты наравне с Th эффективно продуцируют ключевые цитокины — в первую очередь, TNF α и IFN γ , обеспечивая их высокую концентрацию в местах формирования гранулем, что способствует активации макрофагов и привлечению дополнительных клеток из циркуляции [6]. Вместе с тем, роль CD8⁺ Т-лимфоцитов в образовании гранулем при саркоидозе остается мало изученной [7], что не мешает уже длительное время рассматривать данную популяцию клеток в качестве перспективной терапевтической мишени при лечении саркоидоза [8].

Именно поэтому целью данного исследования стал анализ уровня зрелости, определяемой по экспрессии CD57, различных популяций CD3⁺CD8⁺ лимфоцитов периферической крови больных саркоидозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования служила венозная кровь, полученная путем пункции периферической вены и собранная в вакуумные пробирки с содержанием K₃ЭДТА, больных хроническим дебютом саркоидоза (n=46) в возрасте 20–67 лет и не получавших иммуносупрессивную терапию. Все больные саркоидозом проходили обследование на базе клиники НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких при ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России. Диагноз саркоидоз был подтвержден с помощью гистологического исследования у 70% (32/46) больных и по клинико-рентгенологическим данным у 30% (14/46) больных. В группу контроля вошли образцы периферической крови 46 практически здоровых лиц аналогичного возрастного и полового состава. Все исследования были проведены с информированного согласия испытуемых и в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Лабораторные исследования проводились в день взятия крови. Подготовку образцов периферической крови и настройку проточного цитофлуориметра проводили в соответствии с рекомендациями, изложенными С. В. Хайдуковым и соавторами [9]. Для выявления общей популяции Тцит использовали антитела (все антитела производства Beckman Coulter, США) CD45-Krome Orange (клон J.33, кат. № A96416), CD3-APC (клон UCNT1, кат. № IM2467) и CD8-APC-Alexa Fluor 700 (клон B9.11, кат. № A66332). Для разделения общей популяции Тцит на «наивные» клетки с фенотипом CD45RA⁺CD62L⁺, клетки центральной (СМ) и эффекторной (ЕМ) памяти (с фенотипами CD45RA⁻CD62L⁺ и CD45RA⁻CD62L⁻, соответственно), а также «терминально-дифференцированные» CD45RA⁻позитивные эффекторные Тцит (TEMRA) с фенотипом CD45RA⁺CD62L⁻ применяли CD45RA-APC-Alexa Fluor 750 (клон 2H4LDH11LDB9 (2H4), кат. № A86050) и CD62L-ECD (клон DREG56, кат. № IM2713U). В дальнейшем с применением антител против ко-стимулирующих молекул CD27 и CD28 (CD27-PC7 (клон 1A4CD27, кат. № A54823) и CD28-PC5 (клон

CD28.2, кат. № 6607108), соответственно) клетки популяций EM и TEMRA разделяли на отдельные субпопуляции. Тцит популяции EM разделяли на EM1, EM2, EM3 и EM4, с фенотипами CD27⁺CD28⁺, CD27⁺CD28⁻, CD27⁻CD28⁻ и CD27⁻CD28⁺, соответственно. Тогда как среди TEMRA выявляли «пре-эффекторы» 1 типа (pE1), ко-экспрессирующие CD27 и CD28 (pE2), «пре-эффекторы» 2 типа, экспрессирующие только CD27, и «зрелые» эффекторы (E), которые не несли обеих молекул на своей поверхности. На всех описанных типах Тцит оценивали уровень экспрессии CD57 при помощи антител, конъюгированных с FITC (клон NC1, кат. № IM0466U). Удаление эритроцитов из образцов проводили по безотмывочной технологии с использованием лизирующего раствора VersaLyse (кат. № A09777), к 975 мкл которого *ex tempore* добавляли 25 мкл фиксирующего раствора IOTest 3 Fixative Solution (кат. № A07800). Анализ образцов проводили на проточном цитофлуориметре Navios™ (Beckman Coulter, США), оснащенный тремя диодными лазерами 405, 488 и 638 нм. Для выявления основных популяций Тцит использовали алгоритм, детально описанный ранее [10]. Обработку полученных цитофлуориметрических данных проводили при помощи программ Navios Software v.1.2 и Kaluza™ v.1.5 (Beckman Coulter, США), статистическую обработку – при помощи Statistica 8.0 (StatSoft, США) и GraphPad Prism 4.00 for Windows (GraphPad Prism Software Inc., США). Результаты по относительному содержанию CD57-позитивных лимфоцитов в различных субпопуляциях Тцит приводили в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25 и Q75). Для оценки достоверности различий использовали непараметрический критерий Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Относительного содержания Тцит с фенотипом CD3⁺CD8⁺ достоверно не различа-

лось ($p=0,485$) между больными саркоидозом и условно здоровыми добровольцами (29,90% (18,69; 29,15) и 24,96% (21,00; 29,56) от общего числа лимфоцитов, соответственно). Тогда как, анализ концентрации Тцит показал достоверное снижение ($p<0,001$) этих клеток в периферической крови больных до 305 кл/мкл (232; 412) при 444 кл/мкл (351; 525) у группы сравнения. Относительное содержание лимфоцитов с фенотипом CD57⁺CD3⁺CD8⁺ у больных саркоидозом достоверно ($p<0,001$) повышалось с 29,35% (15,68; 38,06) до 45,35% (33,93; 62,03), тогда как по абсолютному содержанию этих клеток достоверных различий между группами отмечено не было ($p=0,267$). Результаты, полученные в ходе анализа CD57⁺ клеток среди основных популяций Тцит, выявленных на основании ко-экспрессии CD45RA и CD62L, приведены в **таблице**. Показано, что уровень CD57-позитивных клеток по всем исследованным популяциям у больных саркоидозом достоверно превышает значения контрольной группы.

На **рисунке (А)** приведены результаты исследования уровня CD57 на различных типах EM клеток, выделенных на основании анализа плотности экспрессии CD27 и CD28. Как показано на рисунке, среди EM1 клеток при саркоидозе CD57⁺ лимфоциты увеличиваются ($p<0,001$) с 5,27% (3,58; 7,01) до 8,07% (5,87; 10,97). Аналогичные тенденции отмечены для «переходных» популяций EM2 и EM4, когда значения больных саркоидозом превосходили таковые контрольной группы ($p<0,001$ и $p=0,011$, соответственно). Однако, относительное содержание CD57-позитивных клеток среди EM3 – смое «зрелой» или «высоко дифференцированной» популяции среди всех EM – достоверно не изменялось ($p=0,087$). Что же касается TEMRA Тцит, то при саркоидозе нами было отмечено увеличение уровня CD57⁺ клеток во всех исследованных популяциях лимфоцитов (**рис., Б**).

Таблица. Относительное содержание CD57-позитивных клеток в рамках основных субпопуляций цитотоксических Т-лимфоцитов периферической крови больных с хроническим дебютом саркоидозом ($n=46$) и условно здоровых добровольцев ($n=46$), Me (Q25; Q75)

Популяции Тцит	Группа контроля	Хронический саркоидоз	p
«Наивные»	1,05 (0,43; 1,82)	2,47 (1,56; 6,00)	<0,001
CM	2,86 (1,32; 5,41)	7,59 (4,15; 11,90)	<0,001
EM	32,35 (13,42; 43,84)	41,78 (25,98; 66,00)	0,006
TEMRA	59,49 (46,32; 67,91)	68,24 (55,68; 77,06)	0,006

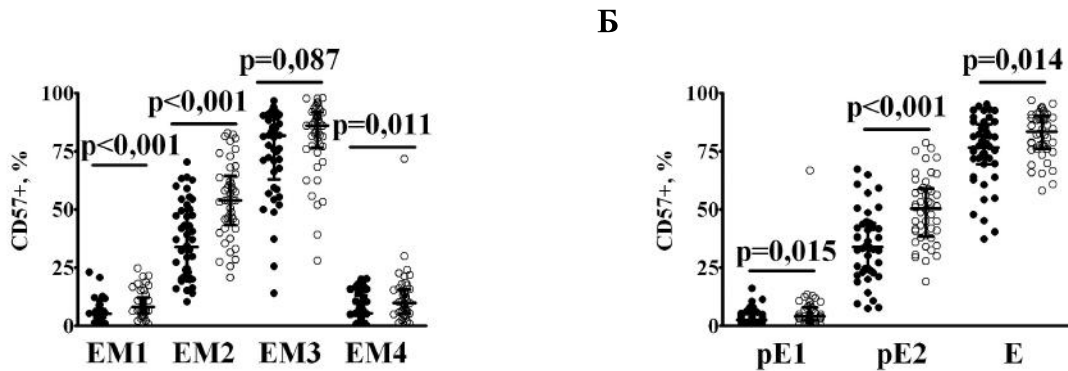


Рисунок. Относительное содержание CD57⁺ клеток среди отдельных субпопуляций EM и TEMRA Тцит, выявленных на основании ко-экспрессии CD27 и CD28. комментарии в тексте.

ОБСУЖДЕНИЕ

Следует упомянуть о том, что появление CD57 на поверхности Тцит напрямую связано со способностью этих клеток накапливать в составе цитоплазматических гранул цитолитические молекулы перфорин и гранзим В [11]. Параллельно с появлением CD57 уменьшается длина теломеров и снижается теломеразная активность клеток [12], угнетается пролиферативная активность клеток и возрастает способность вступать в апоптоз в ответ на стимуляцию [13], а основными секретируемыми цитокинами становятся IFN- γ и TNF- α [14]. В ходе экспериментов по дифференцировке Тцит в условиях *in vitro* была обнаружена обратная корреляционная зависимость между увеличением уровня экспрессии CD57 и снижением уровня CD28, что еще раз указывает на тот факт, что CD57 является маркером зрелых эффекторных клеток, которые уже не нуждаются в дополнительном ко-стимулирующем сигнале [15].

Поэтому Тцит, ярко экспрессирующие CD57 и, как следствие, обладающие высоким уровнем внутриклеточного перфорина, можно рассматривать в качестве зрелых эффекторных клеток. Все основные популяции Тцит больных саркоидозом превосходили аналогичные типы клеток группы сравнения по относительному содержанию CD57-позитивных клеток. Следует отметить, что CD57⁺ клетки обладают выраженными эффекторными свойствами (в том числе, способностью к продукции цитокинов), высокой чувствительностью к индукции апоптоза и, как следствие, весьма ограниченным сроком полужизни в циркуляции и периферических тканях [16]. Стабильно высокий уровень короткоживущих CD57⁺ Тцит может косвенно указывать на пополнение их пула в циркуляции

за счет дифференцировки в периферических лимфоидных органах, а также свидетельствовать о постоянном наличии распознаваемого ими антигена в организме пациентов. Данные литературы указывают на то, что относительное содержание в периферической крови CD3⁺CD8⁺ лимфоцитов, накопивших перфорин или гранзим В, при хроническом саркоидозе достоверно превышает значения контрольной группы, тогда как пациенты с острым течением этого заболевания (синдром Лёфгрена) от контроля достоверно не отличались по этим показателям [17]. При более детальном анализе клеток EM и TEMRA нами было показано, что различия по содержанию CD57⁺ клеток в крови больных саркоидозом и условно здоровых добровольцев лучше всего проявлялись при сравнении «переходных» популяции EM2, EM4 и pE2 Тцит, эффекторные свойства которых в нормы выражены не сильно.

Увеличение в циркуляции уровня Т-клеток, экспрессирующих CD57, отмечается при широком спектре аутоиммунных и инфекционных заболеваний, связанных с хроническим персистенцией антигенов, которые не могут быть элиминированы из организма. Так, при ревматоидном артрите многочисленные работы свидетельствуют о существенных изменениях в относительном содержании и функциональной активности CD57⁺ Т-клеток [18]. При первичном билиарном циррозе отмечено почти двукратное увеличение уровня CD45R0^{high}CD57⁺CD8^{high} Т-клеток [19]. Хотя гораздо больший интерес представляют результаты об изменении уровней CD57 на CD3⁺CD8⁺ клетках различного уровня дифференцировки при ВИЧ-инфекции [20]. Значительное увеличение CD57 было отмечено на поверхности клеток эффекторной памяти, включая популяции EM1, EM2 и EM3 по срав-

нению с показателями, полученными для группы контроля. Тенденции к усилению экспрессии CD57 были характерны для СМ клеток ВИЧ-инфицированных, а также для Тцит популяций TEMRA различного уровня зрелости (pE1, pE2 и E). На фоне антиретровирусной терапии уровень CD57 значительно снижался на всех типа Тцит, хотя достоверные различия были выявлены только для EM1 и CD27⁻CD28⁻ «терминально-дифференцированных» эффекторов. Последнее обстоятельство, как и полученные в ходе собственного исследования результаты, позволяют рассматривать CD57 в качестве перспективного маркера оценки эффективности применяемой терапии при широком круге патологических состояний, включая саркоидоз.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Баранова О. П., Илькович М. М., Сперанская А. А. Трудности диагностики саркоидоза органов дыхания. Практическая медицина 2011, 3(51), 58–62. [Baranova O. P., Ilkovich M. M., Speranskaya A. A. Difficulties in the diagnosis of sarcoidosis of the respiratory organs. Practical medicine 2011, 3(51), 58–92].
2. Georas S. N., Chapman T. J., Crouser E. D. Sarcoidosis and T-helper cells. Th1, Th17, or Th17.1? Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2016, 193, 11, 1198–200.
3. Miedema J. R., Kaiser Y., Broos C. E., Wijzenbeek M. S., Grunewald J., Kool M. Th17-lineage cells in pulmonary sarcoidosis and Löfgren's syndrome: Friend or foe? J Autoimmun. 2018, 87, 82–96.
4. Morais A., Alves H., Lima B., Delgado L., Gonçalves R., Tafulo S. HLA class I and II and TNF-alpha gene polymorphisms in sarcoidosis patients. Rev Port Pneumol. 2008, 14(6), 727–146.
5. Petursdottir D., Haraldsdottir S. O., Bjarnadottir K., Jonsson T., Gislason T., Gudmundsson S., Gudbjornsson B. Sarcoid arthropathy and the association with the human leukocyte antigen. The Icelandic Sarcoidosis Study. Clin Exp Rheumatol. 2013, 31 (5), 711–716.
6. Prasse A., Georges C. G., Biller H., Hamm H., Mathys H., Luttmann W., Virchow J. C. Jr. Th1 cytokine pattern in sarcoidosis is expressed by bronchoalveolar CD4⁺ and CD8⁺ T cells. Clin Exp Immunol. 2000, 122(2), 241–248.
7. Cinetto F., Agostini C. Advances in understanding the immunopathology of sarcoidosis and implications on therapy. Expert Rev Clin Immunol. 2016, 12, 9, 973–988.
8. Planck A., Katchar K., Eklund A., Gripenbäck S., Grunewald J. T-lymphocyte activity in HLA-DR17 positive patients with active and clinically recovered sarcoidosis. Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases 2003, 20, 2, 110–117.
9. Хайдуков С. В., Байдун Л. А., Зурочка А. В., Тотолян А. А. Стандартизованная технология «исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлюориметров-анализаторов» (проект). Медицинская иммунология 2012, 14 (3), 255–268. [Khaydukov S., Baidun L., Zurochka A., Totolyan A. Methods. Medical Immunology (Russia) 2012, 14 (3), 255–268].
10. Кудрявцев И. В., Борисов А. Г., Волков А. Е., Савченко А. А., Серебрякова М. К., Полевщиков А. В. Анализ уровня экспрессии CD56 и CD57 цитотоксическими Т-лимфоцитами различного уровня дифференцировки. Тихоокеанский медицинский журнал 2015, 2(60), 30–35. [Kudryavtsev I. V., Borisov A. G., Volkov A. E., Savchenko A. A., Serebryakova M. K., Polevshnikov A. V. CD56 and CD57 expression by distinct populations of human cytotoxic T lymphocytes. Pacific Medical Journal 2015, 2 (60), 30–35.].
11. Кудрявцев И. В., Борисов А. Г., Васильева Е. В., Кробинец И. И., Савченко А. А., Серебрякова М. К., Тотолян Арег А. Фенотипическая характеристика цитотоксических Т-лимфоцитов: регуляторные и эффекторные молекулы. Медицинская иммунология 2018, 20 (2), 227–240. [Kudryavtsev I. V., Borisov A. G., Vasilyeva E. V., Krobinets I. I., Savchenko A. A., Serebriakova M. K., Totolian Areg A. Phenotypic characterisation of peripheral blood cytotoxic T lymphocytes: regulatory and effector molecules. Medical Immunology (Russia) 2018, 20 (2), 227–240].
12. Monteiro J., Batliwalla F., Ostrer H., Gregersen P. K. Shortened telomeres in clonally expanded CD28⁻CD8⁺ T cells imply a replicative history that is distinct from their CD28⁺CD8⁺ counterparts. J. Immunol. 1996, 156 (10), 3587–3590.
13. Brenchley J. M., Karandikar N. J., Betts M. R., Ambrozak D. R., Hill B. J., Crotty L. E., Casazza J. P., Kuruppu J., Migueles S. A., Connors M., Roederer M., Douek D. C., Koup R. A. Expression of CD57 defines replicative senescence and antigen-induced apoptotic death of CD8⁺ T cells. Blood 2003, 101 (7), 2711–2720.
14. Le Priol Y., Puthier D., Lecureuil C., Combadiere C., Debre P., Nguyen C., Combadiere B. High cytotoxic and specific migratory potencies of senescent CD8⁺CD57⁺ cells in HIV-infected and uninfected individuals. J. Immunol. 2006, 177(8), 5145–5154.
15. Inokuma M. S., Maino V. C., Bagwell C. B. Probability state modeling of memory CD8⁺ T-cell differentiation. J. Immunol. Methods 2013, 397(1–2), 8–17.
16. Кудрявцев И. В. Т-клетки памяти: основные популяции и стадии дифференцировки. Российский иммунологический журнал. 2014, 8, 4 (17), 947–964. [Kudryavtsev I. V. Memory T cells: major populations and stages of differentiation. Russian Journal of Immunology. 2014, 8, 4 (17), 947–964].
17. Parasa V. R., Forsslund H., Enger T., Lorenz D., Kullberg S., Eklund A., Sköld M., Wahlström J., Grunewald J., Brighenti S. Enhanced CD8⁺ cytolytic T cell responses in the peripheral circulation of patients with sarcoidosis and non-Löfgren's disease. Respir Med. 2018, 138, 38–44.
18. Imberti L., Sottini A., Signorini S., Gorla R., Primi D. Oligoclonal CD4⁺ CD57⁺ T-cell expansions contribute

- to the imbalanced T-cell receptor repertoire of rheumatoid arthritis patients. *Blood* 1997, 89(8), 2822–2832.
19. Tsuda M., Ambrosini Y. M., Zhang W., Yang G. X., Ando Y., Rong G., Tsuneyama K., Sumida K., Shimoda S., Bowlus C. L., Leung P. S., He X. S., Coppel R. L., Ansari A. A., Lian Z. X., Gershwin M. E. Fine phenotypic and functional characterization of effector cluster of differentiation 8 positive T cells in human patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2011, 54(4), 1293–1302.
20. Mojumdar K., Vajpayee M., Chauhan N. K., Singh A., Singh R., Kurapati S. Altered T cell differentiation associated with loss of CD27 and CD28 in HIV infected Indian individuals. *Cytometry B Clin. Cytom.* 2012, 82(1), 43–53.

CD57 EXPRESSION BY PERIPHERAL BLOOD CYTOTOXIC T CELLS IN SARCOIDOSIS

© 2018 I. V. Kudryavtsev^{2,1}, N. M. Lazareva^{2,3}, O. P. Baranova²,
M. K. Serebriakova¹, T. P. Ses^{2,3}, M. M. Ilkovich², Areg A. Totolyan^{2,4}

¹FSBSI “Institute of Experimental Medicine”, St. Petersburg, Russia;

²FSBEI of Higher Education “Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University”
of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, St. Petersburg, Russia;

³Federal State Unitary Enterprise “State Research Institute of Highly Pure Biopreparations”
FMBA of Russia St. Petersburg, Russia;

⁴St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia

Received: 11.05.2018. Accepted: 18.06.2018

Using 10-color flow cytometry we characterized cytotoxic T cell subsets based on expression of CD45RA, CD62L, CD27, and CD28 and compared the expression of CD57 between these subsets in peripheral blood sample from patients with chronic sarcoidosis (n=46) and healthy volunteers (n=46). Circulating naive, central and effector memory as well as TEMRA CD3⁺CD8⁺ cells of sarcoidosis patients contained significantly increased proportions CD57⁺ cells when compared with healthy controls. Interestingly, CD57 expression was increased in subsets with ‘non mature’ and intermediate phenotypes—EM1, EM2, EM4, pE1 and pE2. Our results indicate the involvement of CD3⁺CD8⁺ in maintenance in sarcoidosis as well as suggest CD57-positive cells to be the novel target for evaluation the effectiveness of sarcoidosis therapy.

Key words: sarcoidosis, cytotoxic T cells, CD57 expression, flow cytometry

Authors:

Kudryavtsev I. V., ✉ PhD (Biology), senior research associate, department of Immunology, Institute of Experimental Medicine; assistant professor, department of Immunology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, St. Petersburg, Russia; 197376, St. Petersburg, Akademika Pavlova str., 12. Institute of Experimental Medicine, department of Immunology. Phone: +7 812 234 29 29, E-mail: igorek1981@yandex.ru.

Lazareva N. M., senior laboratory assistant, department of Immunology Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; research associate, Federal State Unitary Enterprise “State Research Institute of Highly Pure Biopreparations” FMBA of Russia, St. Petersburg, Russia;

Baranova O. P., PhD (Medicine), senior research associate, Scientific Institute of Interstitial and Orphan Diseases, assistant professor, department of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, St. Petersburg, Russia;

Serebriakova M. K., research associate, Department of Immunology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia;

Ses’ T. P., PhD (Biology), Professor, professor of department of Immunology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; leading researcher, Federal State Unitary Enterprise “State Research Institute of Highly Pure Biopreparations” FMBA of Russia, St. Petersburg, Russia;

Ilkovich M. M., PhD, MD (Medicine), Professor, Director, Scientific Institute of Interstitial and Orphan Diseases, Head, department of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, St. Petersburg, Russia;

Totolian Areg A., Full Member, Russian Academy of Sciences, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Immunology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; Director, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia.