

СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ Т-ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ САРКОИДОЗЕ

© 2018 г. Н. М. Лазарева^{1,2}, И. В. Кудрявцев^{2,3}, О. П. Баранова¹, М. К. Серебрякова², Т. П. Сесь^{1,2}, М. М. Илькович¹, Арег А. Тотолян^{1,4}

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия;

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

Поступила: 11.05.2018. Принята: 20.06.2018

На основании экспрессии CD45RA, CD62L, CD27 и CD28 в периферической крови больных с хроническим впервые выявленным саркоидозом (n=46) были выделены субпопуляции цитотоксических Т-лимфоцитов, находившиеся на различных стадия дифференцировки. При хроническом саркоидозе отмечалось снижение относительного содержания CD3⁺CD8⁺ Т-лимфоцитов «не эффекторных» популяций – «наивных» клеток и клеток центральной памяти по сравнению группой контроля (n=46), тогда как TEMRA CD3⁺CD8⁺ клетки были повышены. В рамках EM клеток отмечалось снижение уровня EM1 клеток, тогда как среди TEMRA наблюдалось увеличение популяций pE2 и зрелых эффекторных клеток. Полученные результаты указывают на интенсификацию процессов созревания CD3⁺CD8⁺ лимфоцитов в лимфоидной ткани под постоянным антигенным воздействием.

Ключевые слова: саркоидоз, цитотоксические Т-лимфоциты, CD45RA и CD62L, CD27 и CD28, проточная цитометрия

DOI: 10.31857/S102872210002408-3

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:

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;

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;

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 представляет собой сложное системное иммуноопосредованное заболевание, гетерогенное по клиническим проявлениям и исходам [1]. Ключевой патологической особенностью при саркоидозе является формирование в пораженных органах неказеифицирующихся гранулем, представляющих собой сложно организованные агрегаты различных клеток иммунной системы. В центре таких гранул могут располагаться макрофаги, способные сливаться и формировать многоядерные гигантские клетки, и CD4⁺ Т-хелперы (Th), тогда как по их периферии находятся CD8⁺ цитотоксические Т-лимфоциты (Тцит), регуляторные Т-клетки, фибробласты и В-лимфоциты [2]. В течение длительного времени постулировалась «Th1-парадигма» иммунопатогенеза саркоидоза, основанная на ведущей роли IFN- γ и Th1 в активации макрофагов, которая сопровождалась запуском воспалительных и деструктивных процессов в тканях за счет освобождаемых макрофагами провоспалительных цитокинов, протеолитических ферментов и активных форм кислорода [3]. Однако в настоящее время результаты многочисленных исследований указывают на ведущую роль не только Th1, но и Th17 (в частности, Th1/Th17 или Th17.1 клеток, способных к продукции как IFN- γ , так и IL-17A одновременно) в развитии данного заболевания [4]. Именно поэтому при исследовании иммунопатогенеза саркоидоза особое внимание традиционно уделяется различным субпопуляциям Th периферической крови. Вместе с тем, высокое содержание Тцит показано при исследованиях гранул аутопсий мозговых оболочек и ствола мозга у больных с нейросаркоидозе при помощи методов иммуногистохимии [5]. В немногочисленных работах, посвященных цитотоксическим Т-лимфоцитам периферической крови больных саркоидозом, отмечалось увеличение уровня зрелых CD8⁺CD56⁺ Т-клеток, относительное содержание которых почти в три раза превосходило значение контрольной группы [6]. Именно поэтому целью данного исследования стал анализ популяционного состава и уровня зрелости CD3⁺CD8⁺ лимфоцитов в периферической крови больных с хроническим дебютом саркоидоза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования служила венозная кровь, полученная путем пункции перифериче-

ской вены и собранная в вакуумные пробирки с содержанием К₃ЭДТА, 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.

Все 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 [7]. Для выявления основных популяций Тцит применялась следующая панель моноклональных антител, конъюгированных с различными флуорохромами (все антитела производства Beckman Coulter, США): CD62L-ECD (клон DREG56, кат. № IM2713U), CD28-PC5 (клон CD28.2, кат. № 6607108), CD27-PC7 (клон 1A4CD27, кат. № A54823), CD3-APC (клон UCST1, кат. № IM2467), CD8-APC-Alexa Fluor 700 (клон B9.11, кат. № A66332), CD45RA-APC-Alexa Fluor 750 (клон 2H4LDH11LDB9 (2H4), кат. № A86050), CD4-Pacific Blue (клон 13B8.2, кат. № A82789), CD45-Krome Orange (клон J.33, кат. № A96416). Указанным коктейлем антител окрашивали 100 мкл периферической крови в соответствии с рекомендациями производителя. 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). Абсолютные значения по исследуемым популяциям клеток

были получены в одноплатформенной системе с применением реагента FlowCount™ (Beckman Coulter, США). 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 [8]. Среди Тцит на основании экспрессии CD45RA и CD62L выявляли «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⁻. В дальнейшем с применением антител против ко-стимулирующих молекул CD27 и CD28 клетки популяций ЕМ и TEMRA разделяли на отдельные субпопуляции. Обработку цитофлуориметрических данных проводили при помощи программ Navios Software v.1.2 и Kaluza™ v.1.5 (Beckman Coulter, США). Статистическую обработку проводили при помощи пакетов программ Statistica 8.0 (StatSoft, США) и GraphPad Prism 4.00 for Windows (GraphPad Prism Software Inc., США). Результаты по относительному и абсолютному содержанию различных субпопуляций цитотоксических Т-клеток в периферической крови приводили в виде медианы (Ме) и интерквартильного размаха (Q25 и Q75). Для оценки достоверности различий использовали непараметрический критерий Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе относительного содержания Тцит с фенотипом CD3⁺CD8⁺ достоверных различий ($p=0,485$) между больными саркоидозом и условно здоровыми добровольцами нами отмечено не было (29,90% (18,69; 29,15) и 24,96% (21,00; 29,56) от общего числа лимфоцитов, соответственно). Вместе с тем, анализ абсолютного содержания Тцит выявил снижение концентрации этих клеток в периферической крови больных (с 444 кл/мкл (351; 525) до 305 кл/мкл (232; 412) при $p<0,001$). В ходе дальнейших исследований Тцит на основании экспрессии CD45RA и CD62L были разделены на четыре независимые популяции. Как показано в **таблице** при хроническом саркоидозе отмечается снижение относительного содержания CD3⁺CD8⁺ «не эффекторных» популяций – «наивных» клеток и клеток центральной памяти – в периферической крови больных. При этом уровень высоко дифференцированных эффекторных клеток популяции TEMRA существенно возрастает. Более того, на фоне общей лимфопении только концентрация TEMRA Тцит достоверно не отличается от значений, полученных для группы сравнения, тогда как абсолютное содержание остальных типов клеток – «наивных», СМ и ЕМ – достоверно ниже контрольных значений.

С целью более детального анализа популяций Тцит, способных покидать кровотоки и мигрировать в воспаленные ткани организма, ЕМ и TEMRA лимфоциты были разделены на основании экспрессии ко-стимулирующих моле-

Таблица. Относительное и абсолютное содержание основных популяций цитотоксических Т-лимфоцитов периферической крови больных с хроническим дебютом саркоидозом ($n=46$) и условно здоровых добровольцев ($n=46$), Ме (Q25; Q75)

Популяции		Группа контроля	Хронический саркоидоз	p
«Наивные»	%	27,22 (15,62; 34,92)	15,12 (6,31; 26,50)	0,001
	кл/1 μ L	112 (68; 150)	37 (19; 91)	<0,001
СМ	%	10,48 (6,98; 13,22)	5,95 (4,00; 9,91)	<0,001
	кл/1 μ L	39 (28; 68)	18 (11; 31)	<0,001
ЕМ	%	35,71 (26,11; 43,61)	30,08 (18,45; 38,32)	0,064
	кл/1 μ L	149 (101; 199)	86 (50; 130)	<0,001
TEMRA	%	27,10 (16,21; 35,92)	44,57 (28,05; 56,83)	<0,001
	кл/1 μ L	109 (60; 170)	119 (64; 201)	0,361

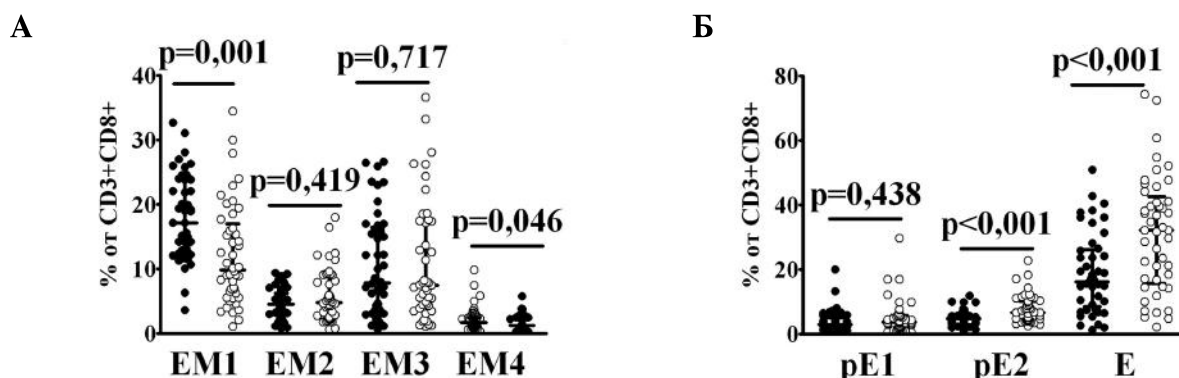


Рисунок. Субпопуляционный состав цитотоксических Т-лимфоцитов эффекторной памяти и TEMRA периферической крови больных саркоидозом.

кул CD27 и CD28 на четыре подтипа – EM1, EM2, EM3 и EM4, с фенотипами CD27⁺CD28⁺, CD27⁺CD28⁻, CD27⁻CD28⁻ и CD27⁻CD28⁺, соответственно [9]. Как показано на рисунке (А), при хроническом дебюте саркоидоза отмечается почти двукратное снижение ($p=0,001$) относительного содержания EM1 клеток с 17,16% (12,23; 23,88) до 9,88% (6,22; 16,34). Более того, относительное содержание этой популяции Тцит в периферической крови больных также было почти в два раза ниже значений, полученных для группы сравнения (32 кл/мкл (15; 52) и 68 кл/мкл (53; 99) при $p<0,001$, соответственно). Уровни EM2 и EM3 клеток между группами не различались при анализе как процентных, так и абсолютных значений. Тогда как процентное содержание (рис., А) и концентрация EM4 Тцит у условно здоровых добровольцев превосходили показатели группы больных саркоидозом (7 кл/мкл (5; 9) и 4 кл/мкл (2; 7) при $p<0,001$, соответственно). Клетки с фенотипом CD3⁺CD8⁺CD45RA⁺CD62L⁻ были разделены на три субпопуляции, исходя из уровня экспрессии CD27 и CD28: «пре-эффекторы» 1 типа (pE1), ко-экспрессирующие CD27 и CD28 (pE2), «пре-эффекторы» 2 типа, экспрессирующие только CD27, и «зрелые» эффекторы (E), не несли обеих молекул на своей поверхности. Полученные результаты указывают на то, что процентное содержание pE2 и E TEMRA клеток у больных саркоидозом превосходили значение контрольной группы, тогда как «не зрелые» pE1 CD3⁺CD8⁺ лимфоциты достоверно не различались (рис., Б). По абсолютному содержанию всех трех описанных выше типов Тцит достоверных различий между больными и группой сравнения отмечено не было (данные не приведены).

ОБСУЖДЕНИЕ

Как уже отмечалось ранее, участие Th клеток в иммунопатогенезе саркоидоза достаточно хорошо описано в литературе, тогда как клинических наблюдений, касающихся значения CD8⁺ цитотоксических Т-клеток, которые также активируются при Th1-опосредованном иммунном ответе, принципиально меньше [10]. Некоторые исследования указывают на увеличение в периферической крови больных саркоидозом зрелых Th с фенотипом CD4⁺CD45R0⁺ [11]. Тогда как «наивные» Th с фенотипами CD45R0⁻CCR7⁺ [12] снижались относительно группы контроля. Полученные нами результаты (табл. и рис.) указывают на аналогичные тенденции при анализе распределения Тцит по стадиям дифференцировки. Снижение уровня «наивных» Тцит, отличающихся (при сравнении с остальными популяциями более высоко дифференцированных клеток) исключительным разнообразием уникальных Т-клеточных рецепторов и способных к распознаванию широко спектра антигенов, существенно ограничивает эффективность развития иммунного ответа при первичном проникновении патогенов. С другой стороны, нами обнаружено увеличение уровня зрелых клеток популяции TEMRA у больных саркоидозом при сравнении с группой контроля. В литературе встречаются упоминания о том, что в периферической крови больных саркоидозом относительное содержание CD3⁺CD8⁺ лимфоцитов, способных в ответ на стимуляцию *in vitro* синтезировать и накапливать в составе цитоплазматического компартмента IFN- γ , возрастало с 32,1% (15,8; 42,5) до 65,8% (51,2; 80,9) при сравнении с контролем [13]. Следует отметить, что клетки TEMRA обладают выраженными эффектор-

ными 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 [14]. Стабильно высокий уровень короткоживущих ТЕМРА Тцит в крови свидетельствует о постоянном пополнении пула этих клеток за счет процессов созревания и дифференцировки, протекающих в периферических лимфоидных органах. Следует также отметить, что формирование эффекторных клеток невозможно без презентации антигена дендритными клетками, которые также должны обеспечить весь спектр необходимых коstimуляционных сигналов. Более того, наблюдаемое при саркоидозе увеличение относительного содержания рЕ2 Тцит, которые традиционно рассматриваются в качестве «переходных» форм между пролиферирующими «не эффекторными» рЕ1 и зрелыми «эффекторными» популяции Е [15], также указывает на интенсификацию процессов созревания CD3⁺CD8⁺ лимфоцитов в лимфоидной ткани под постоянным антигенным воздействием.

Таким образом, полученные нами результаты позволяют предполагать, что презентация антигенов (экзогенных и/или эндогенных) Тцит идет на постоянной основе, так как только данное обстоятельство может обеспечить стабильно высокий уровень клеток-эффекторов в периферической крови.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Визель А. А., Визель И. Ю., Амиров Н. Б. Эпидемиология саркоидоза в Российской Федерации. Вестник современной клинической медицины, 2017, 10(5), 66–73. [Vizel A. A., Vizel I. Yu., Amirov N. B. Epidemiology of sarcoidosis in the Russian Federation. Bulletin of Contemporary Clinical Medicine, 2017, 10(5), 66–73].
2. Sakthivel P., Bruder D. Mechanism of granuloma formation in sarcoidosis. Curr. Opin. Hematol. 2017, 24(1), 59–65.
3. Shigehara K., Shijubo N., Ohmichi M., Takahashi R., Kon S., Okamura H., Kurimoto M., Hiraga Y., Tatsuno T., Abe S., Sato N. IL-12 and IL-18 are increased and stimulate IFN-gamma production in sarcoid lungs. J. Immunol. 2001, 166(1), 642–649.
4. 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.
5. D'Errico S., Bello S., Cantatore S., Neri M., Riezzo I., Turillazzi E., Fineschi V. Immunohistochemical characterisation and TNF- α expression of the granulomatous infiltration of the brainstem in a case of sudden death due to neurosarcoidosis, Case report. Forensic Science International 2011, 208, e1–e5.
6. Katchar K., Soderstrom K., Wahlstrom J., Eklund A., Grunewald J. Characterization of natural killer cells and CD56⁺ T-cells in sarcoidosis patients. Eur. Respir. J. 2005, 26(1), 77–85.
7. 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. (In Russ.)].
8. 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].
9. Кудрявцев И. В., Борисов А. Г., Кробинец И. И., Савченко А. А., Серебрякова М. К. Определение основных субпопуляций цитотоксических Т-лимфоцитов методом многоцветной проточной цитометрии. Медицинская иммунология 2015, 17(6), 525–538. [Kudryavtsev I. V., Borisov A. G., Krobinec I. I., Savchenko A. A., Serebryakova M. K. Multicolor flow cytometric analysis of cytotoxic T cell subsets. Medical Immunology (Russia) 2015, 17(6), 525–538.].
10. Parasa V. R., Forsslund H., Enger T., Lorenz D., Kullberg S., Eklund A., SköldvM., 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.
11. Ding J., Dai J., Cai H., Gao Q., Wen Y. Extensively disturbance of regulatory T cells – Th17 cells balance in stage II pulmonary sarcoidosis. Int J Med Sci. 2017, 14(11), 1136–1142.
12. Braun N. A., Celada L. J., Herazo-Maya J. D., Abraham S., Shaginurova G., Sevin C. M., Grutters J., Culver D. A., Dworski R., Sheller J., Massion P. P., Polosukhin V. V., Johnson J. E., Kaminski N., Wilkes D. S., Oswald-Richter K. A., Drake W. P. Blockade of the programmed death-1 pathway restores sarcoidosis CD4(+) T-cell proliferative capacity. Am J Respir Crit Care Med. 2014, 190(5), 560–571.
13. Wahlstrom J., Katchar K., Wigzell H., Olerup O., Eklund A., Grunewald J. Analysis of intracellular cytokines in CD4⁺ and CD8⁺ lung and blood T cells in sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med. 2001, 163(1), 115–121.
14. 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].

15. Romero P., Zippelius A., Kurth I., Pittet M.J., Touvrey C., Iancu E.M., Corthesy P., Devevre E., Speiser D.E., Rufer N. Four functionally distinct populations of hu-

man effector-memory CD8⁺ T lymphocytes. *J Immunol.* 2007, 178(7), 4112–4129.

PERIPHERAL BLOOD CYTOTOXIC T CELLS IN PATIENTS WITH SARCOIDOSIS

© 2018 N. M. Lazareva^{1,2}, I. V. Kudryavtsev^{1,3}, O. P. Baranova¹, M. K. Serebriakova³, T. P. Ses^{1,2}, M. M. Ilkovich¹, Areg A. Totolyan^{1,4}

¹FSBEI of Higher Education “Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, St. Petersburg, Russia;

²Federal State Unitary Enterprise “State Research Institute of Highly Pure Biopreparations” FMBA of Russia St. Petersburg, Russia;

³Federal State Budgetary Scientific Institution “Institute of Experimental Medicine”, St. Petersburg, Russia;

⁴St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Received: 11.05.2018. Accepted: 20.06.2018

Based on CD45RA, CD62L, CD27 и CD28 expression several subsets of peripheral blood CD3⁺CD8⁺ lymphocytes were measured in patients with chronic sarcoidosis (n=46). The percentage of “non-effector” CD3⁺CD8⁺ subsets – “naïve” and central memory – were decreased in comparison with healthy control group (n=46), whereas the relative number of TEMRA cells was significantly increased. Within EM subset percentage of EM1 cells was lower in sarcoidosis group, while among TEMRA the relative number of pE2 and mature effector cells were increased if compared with healthy control group. Thereby, our results indicate the intensification of CD3⁺CD8⁺ lymphocytes maturation in the lymphoid tissue under a constant antigenic stimulation.

Key words: sarcoidosis, cytotoxic T cells, CD45RA и CD62L, CD27 и CD28, flow cytometry

Authors:

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;

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;

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.