

М.М. Зафранская, Д.Б. Нижегородова, Г.Я. Хулуп, А.С. Федулов
Функциональная характеристика $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов у больных рассеянным склерозом

Белорусская медицинская академия последипломного образования

Целью исследований явилось изучение количественного состава и функциональных особенностей $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов при аутоиммунной патологии центральной нервной системы. Установлено снижение процента $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов в периферической крови у крыс с индуцированным экспериментальным аутоиммунным энцефаломиелитом и пациентов с диагнозом рассеянный склероз, перераспределение $\gamma\delta$ Т-клеток у заболевших животных в лимфатические узлы, изменение активационного потенциала, а также профиля биологических свойств данной популяции у больных рассеянным склерозом. Показано, что в здоровом организме $\gamma\delta$ Т-лимфоциты сдерживают миелин-специфический пролиферативный ответ $\alpha\beta$ Т-клеток, выполняя иммунорегуляторную роль, в то время как у больных РС $\gamma\delta$ Т-лимфоциты могут функционировать в качестве антиген-презентирующих клеток.

Ключевые слова: $\gamma\delta$ Т-лимфоциты, рассеянный склероз, экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит, иммунорегуляция, антиген-презентирующие клетки.

Многообразие биологических функций популяции $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов определяется различными факторами: структурой антигенных рецепторов, распределением клеток в тканях, локальным микроокружением, способом активации клеток и стадией иммунного ответа, на которой происходит их активация. Широкий спектр литической активности в отношении специфических мишеней, активация как ТСR-зависимым, так и независимым способом, а также способность к синтезу противовоспалительных факторов ставит $\gamma\delta$ Т-лимфоциты на один уровень с регуляторными Т-клетками [1, 4, 6]. Функциональные особенности Т-лимфоцитов, экспрессирующих $\gamma\delta$ ТСR, детально изучены при инфекционных и опухолевых заболеваниях [2], однако, механизмы вовлечения данной популяции в формирование ауто толерантности и антиген-специфического ответа при аутоиммунной патологии остаются до конца невыясненными.

Целью наших исследований явилось изучение количественного состава $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов у животных с индуцированным экспериментальным аутоиммунным энцефаломиелитом (ЭАЭ) и пациентов с диагнозом рассеянный склероз (РС), а также выявление функциональных особенностей $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов при развитии аутоиммунной патологии центральной нервной системы.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили мононуклеары периферической крови (МПК) и мононуклеары лимфатических узлов (МЛУ) 25 лабораторных крыс с развившимся ЭАЭ и 12 контрольных животных линии Wistar, а также МПК 26 больных с диагнозом ремиттирующий РС и 17 здоровых доноров.

Количество $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов среди МПК и МЛУ лабораторных крыс определяли методом проточной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител к $\gamma\delta$ ТСR-PE («Abcam», Англия). У больных РС и здоровых доноров количество $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов среди МПК определяли на 0-й день и после 6-ти дней культивирования в среде, содержащей специфические активаторы – НМВ-PP (100pM) и алендронат (10μM) - методом проточной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител к $\gamma\delta$ Т-клеточному рецептору V γ 9-PC5 и CD3-ECD («Beckman Coulter», США).

Пролиферативный ответ МПК на рекомбинатный миелин-специфический аутоантиген MOG1-125 (миелин-олигодендроцитарный гликопротеин) оценивали методом проточной цитофлуориметрии после 10-дневного культивирования предварительно

окрашенных клеток карбоксифлуоресцеином (CFSE, «Sigma», Германия). МПК культивировали в концентрации 2×10^6 клеток/мл в полной культуральной среде, содержащей RPMI-1640 с 25 мМ HEPES, 2 мМ L-глутамин, 1% антибиотика-антимикотика («Sigma», Германия) и 10% инактивированной сыворотки группы АВ в увлажненной атмосфере с 5% CO₂ при 37 °С. Миелин-специфический аутоантиген MOG1-125 добавляли в культуральную среду в конечной концентрации 10 мкг/мл. $\gamma\delta$ T-лимфоциты и антиген-презентирующие клетки удаляли из популяции МПК методом иммуномагнитной сепарации с использованием набора моноклональных антител, соответственно, к $\gamma\delta$ T-клеточному рецептору («Stem Cell Technology», Канада) и к CD14-маркеру («Dyna» , Великобритания). Чистота выделения $\gamma\delta$ T-лимфоцитов составила $99,7\% \pm 0,2\%$, CD14+-клеток – $99,5\% \pm 0,4\%$; оригинальные данные результатов до и после магнитной сепарации клеток представлены на рисунке 1. Регистрацию пролиферативного ответа $\alpha\beta$ T-лимфоцитов осуществляли на проточном цитофлуориметре FC500 («Beckman Coulter», США) после окрашивания моноклональными антителами CD3-ECD, CD4-PE, CD8-PC5 («Beckman Coulter», США).

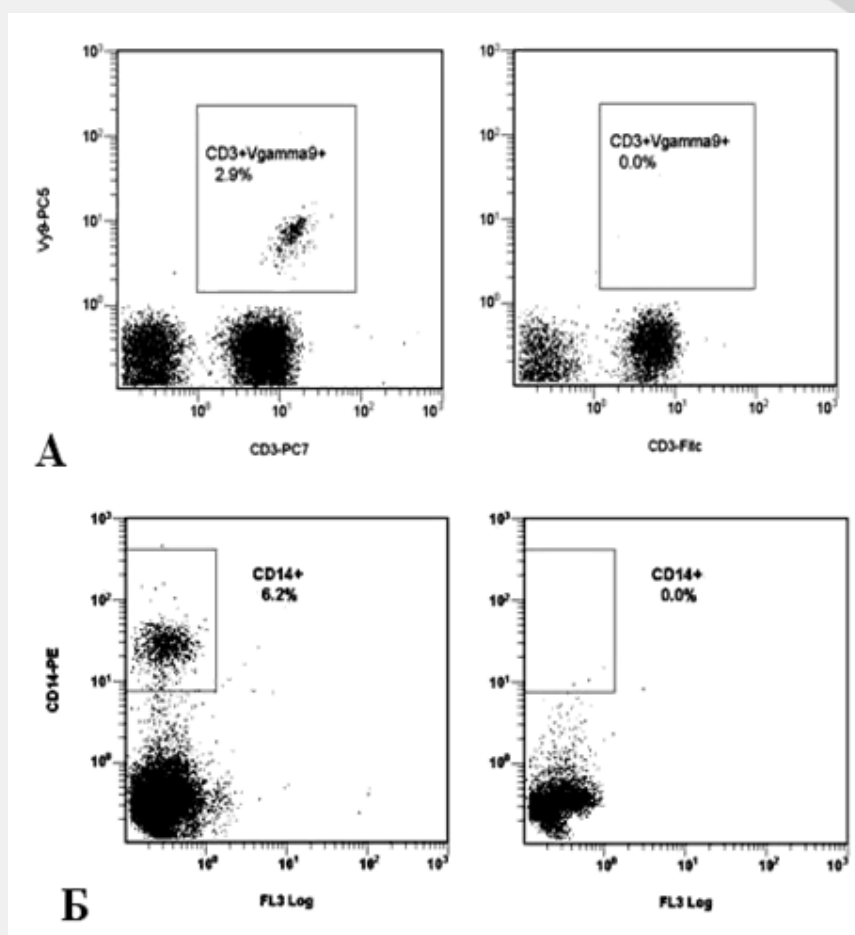


Рисунок 1 – (А) Количество $\gamma\delta$ T-лимфоцитов в популяции CD3+T-клеток до и после магнитной сепарации. В диаграммах ось X отображает распределение CD3+T-лимфоцитов, ось Y – $\gamma\delta$ T-лимфоцитов, экспрессирующих Vγ9+T-клеточный рецептор; популяция CD3+ $\gamma\delta$ T-лимфоцитов выделена квадратным гейтом. (Б) Количество CD14+-клеток среди МПК до и после магнитной сепарации. В диаграммах ось Y отображает распределение клеток, экспрессирующих CD14; популяция CD14+-клеток выделена квадратным гейтом.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета Statistica 6.0 с использованием критериев Колмогорова-Смирнова, Вилкоксона, Манна-Уитни и определения коэффициентов корреляции по Спирмену. Результаты представляли в виде

медианы (25-й перцентиль; 75-й перцентиль). Во всех случаях результаты принимали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$; *, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$; ***, $p < 0,001$.

Результаты и обсуждение

Количественная характеристика и распределение $\gamma\delta$ T-лимфоцитов у крыс с индуцированным ЭАЭ.

ЭАЭ представляет собой экспериментальную модель аутоиммунного заболевания центральной нервной системы, которая воспроизводит клинические, нейропатологические и иммунологические процессы, характерные при РС у человека [5, 7].

У крыс с индуцированным ЭАЭ и контрольной группы проведен количественный анализ $\gamma\delta$ T-лимфоцитов в периферической крови и лимфатических узлах. У заболевших животных процент $\gamma\delta$ T-лимфоцитов среди МПК был достоверно снижен относительно здоровых крыс (0,30% (0,15%; 0,42%) и 0,75% (0,68%; 0,80%), соответственно), наряду с увеличением количества $\gamma\delta$ T-лимфоцитов среди мононуклерных клеток в лимфатических узлах у крыс с ЭАЭ по сравнению с контрольной группой (2,04% (1,85%; 2,70%) и 1,50% (1,17%; 1,61%), $p < 0,05$, соответственно). Для характеристики компартиментализации популяции $\gamma\delta$ T-лимфоцитов нами был рассчитан коэффициент распределения, представляющий отношение процента $\gamma\delta$ T-клеток среди МЛУ к проценту $\gamma\delta$ T-клеток среди МПК. Показано, что у крыс с ЭАЭ данный коэффициент составил 8,90 (5,48; 13,33) и превышал в 4,5 раза аналогичный показатель в контрольной группе животных (1,99 (1,58; 2,45), $p < 0,001$, рис.2А). Кроме того, коэффициент распределения $\gamma\delta$ T-лимфоцитов положительно коррелировал с тяжестью заболевания ($R = 0,51$, $p < 0,01$, рис.2Б).

¼br>

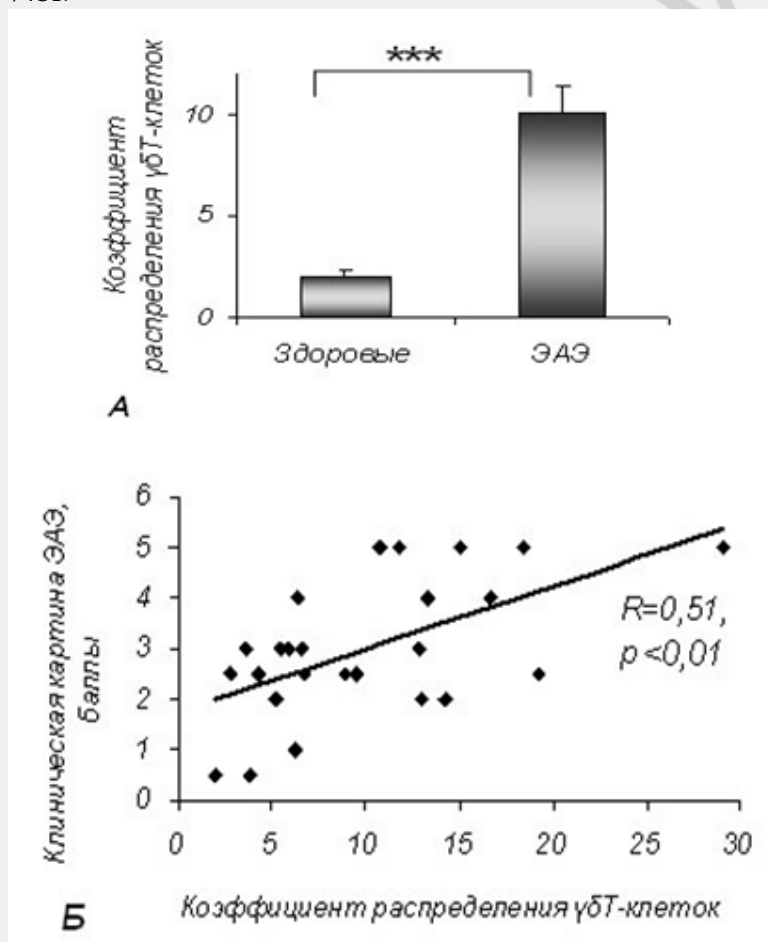


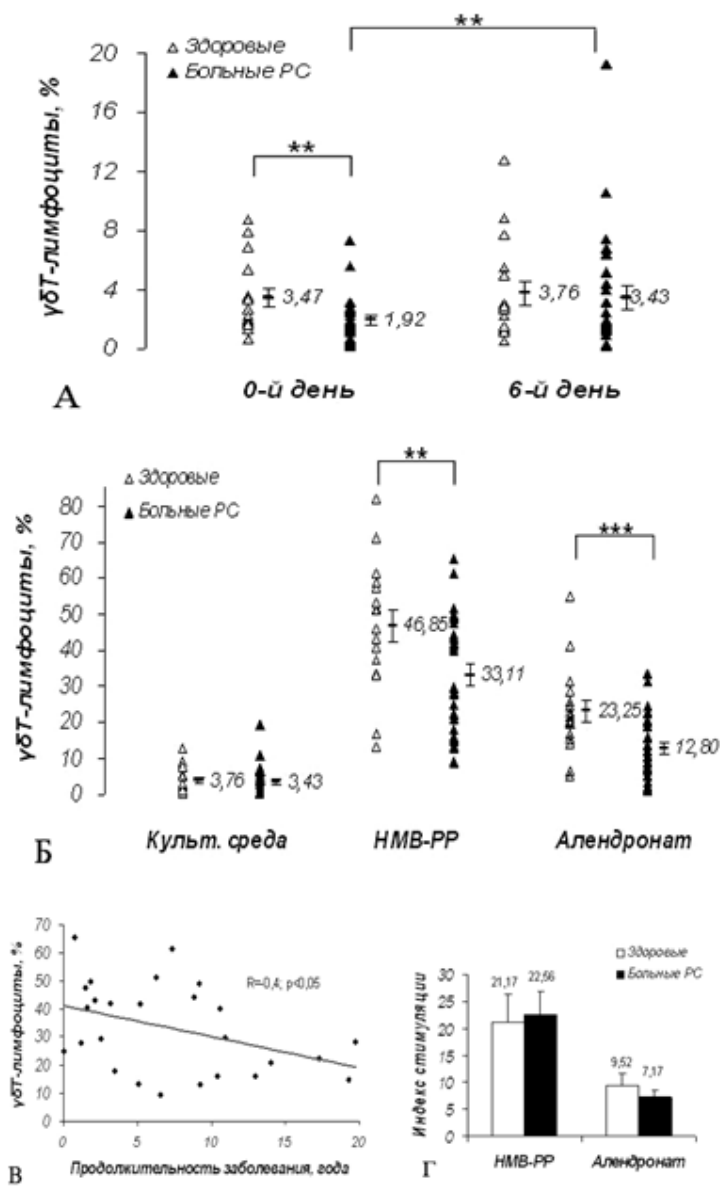
Рисунок 2 - (А) Коэффициент распределения $\gamma\delta$ T-лимфоцитов (отношение процента $\gamma\delta$ T-клеток среди МЛУ к проценту $\gamma\delta$ T-клеток среди МПК) у крыс с ЭАЭ и здоровых

животных. Достоверность указана по отношению к контрольной группе: ***, $p < 0,001$. (Б) Корреляция коэффициента распределения $\gamma\delta$ T-лимфоцитов с тяжестью клинической картины ЭАЭ заболевших животных.

Перераспределение $\gamma\delta$ T-лимфоцитов из циркуляции в лимфатические узлы (основные вторичные лимфоидные органы, в которых осуществляется инициация специфического иммунного ответа), а также выявленная взаимосвязь компартиментализации $\gamma\delta$ T-клеток с тяжестью клинической картины у крыс с развившимся ЭАЭ характеризует вовлечение данной популяции клеток в иммунопатогенез заболевания. Для дальнейшего изучения влияния популяции $\gamma\delta$ T-лимфоцитов на формирование миелин-специфического Т-клеточного аутоиммунного ответа были исследованы количественные и функциональные характеристики $\gamma\delta$ T-лимфоцитов, а также роль данной популяции в антиген-специфической активации и пролиферации $\alpha\beta$ T-клеток периферической крови у пациентов с диагнозом РС и здоровых доноров *in vitro*.

Количественная характеристика и активационная способность $\gamma\delta$ T-лимфоцитов у больных РС.

При количественном анализе $\gamma\delta$ T-лимфоцитов в периферической крови у больных РС установлена тенденция, аналогичная результатам, полученным при исследовании на модели ЭАЭ: у пациентов с диагнозом РС процент популяции CD3+ $\gamma\delta$ T-клеток среди МПК был достоверно снижен (1,57% (1,10%; 2,47%)) относительно здоровых доноров (2,67% (1,86%; 3,59%), рис.3А). После 6-дневного культивирования количество $\gamma\delta$ T-лимфоцитов в культуре МПК больных РС увеличивалось до 2,80% (1,50%; 5,00%) ($p < 0,01$), в то время как их процент в контрольной группе не изменялся (рис.3Б). Несмотря на то, что добавление специфических активаторов фосфоантигенной природы, НМВ-РР и алендроната, приводило к достоверному повышению количества $\gamma\delta$ T-лимфоцитов как у больных РС, так и у здоровых доноров, ответ $\gamma\delta$ T-клеток, у пациентов с диагнозом РС был ниже относительно контрольной группы ($p < 0,01$ и $p < 0,001$, в присутствии НМВ-РР и алендроната, соответственно) (рис.3Б). При этом наблюдалась обратная корреляционная связь активационной способности $\gamma\delta$ T-лимфоцитов в ответ на НМВ-РР у больных РС с продолжительностью заболевания ($R = -0,4$, $p < 0,05$, рис.3В). Вместе с тем, анализ индексов стимуляции $\gamma\delta$ T-клеток (отношение процента $\gamma\delta$ T-клеток, культивируемых с активаторами, к проценту $\gamma\delta$ T-клеток, культивируемых в питательной среде) как в ответ на НМВ-РР, так и алендронат не выявил достоверных различий между больными РС и здоровыми донорами (рис.3Г).



$1/4/p >$

Рисунок 3 - (А) Количество $\gamma\delta$ T-лимфоцитов на 0-й и 6-й день культивирования у больных РС и здоровых доноров. (Б) Процент $\gamma\delta$ T-лимфоцитов после 6-дневного культивирования в присутствии специфических активаторов (100рМ НМВ-РР или 10 μ М алендроната) у больных РС и здоровых доноров. (В) Корреляция активационной способности $\gamma\delta$ T-лимфоцитов в ответ на 100рМ НМВ-РР у пациентов с диагнозом РС с продолжительностью заболевания. (Г) Индексы стимуляции $\gamma\delta$ T-лимфоцитов - отношение процента $\gamma\delta$ T-клеток, культивируемых с НМВ-РР или алендронатом, к проценту $\gamma\delta$ T-клеток, культивируемых в питательной среде, - у больных РС и здоровых доноров.

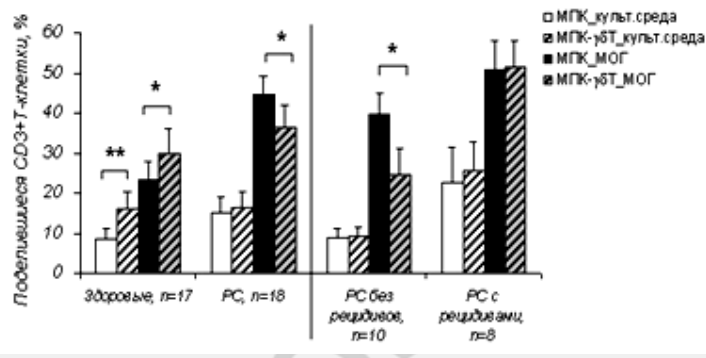
Таким образом, снижение количества $\gamma\delta$ T-лимфоцитов в периферической крови наряду с их повышенной спонтанной пролиферацией после 6-дневного культивирования *in vitro* у больных РС характеризует изменение активационного потенциала данной популяции клеток. По аналогии с результатами, полученными при исследованиях модели ЭАЭ, можно предположить, что $\gamma\delta$ T-лимфоциты мигрируют из циркуляции во вторичные лимфоидные органы или ткани, где непосредственно участвуют в развитии и регуляции специфического иммунного процесса. Активация $\gamma\delta$ T-клеток в ответ на стимуляторы фосфоантигенной природы, НМВ-РР и алендронат, в первую очередь, характеризует цитотоксический потенциал данной популяции, реализующийся в случае противoinфекционной и

противоопухолевой защиты организма [2, 8]. Отсутствие достоверных изменений в индексах стимуляции $\gamma\delta$ T-лимфоцитов в ответ на специфические фосфоантигены является доказательством сохранения цитотоксической функции данной популяции у пациентов с диагнозом РС. При этом выявленная обратная корреляционная зависимость количества $\gamma\delta$ T-клеток, культивируемых в присутствии НМВ-РР или алендроната, с продолжительностью заболевания у больных РС, может свидетельствовать об изменении профиля биологических свойств $\gamma\delta$ T-клеток при хроническом аутоиммунном процессе, а именно, $\gamma\delta$ T-лимфоциты могут выполнять иммунорегуляторную или антиген-презентирующую функции.

Миелин-специфический пролиферативный ответ $\alpha\beta$ T- лимфоцитов и роль популяции $\gamma\delta$ T-лимфоцитов у больных РС.

Для оценки пролиферации $\alpha\beta$ T-лимфоцитов в ответ на аутоантиген МОГ1-125 был использован метод проточной цитофлуориметрии после окрашивания МПК внутриклеточным красителем карбоксифлуоресцеином CFSE, флуоресценция которого в лимфоците снижается пропорционально числу клеточных делений. Влияние популяции $\gamma\delta$ T-лимфоцитов на антиген-специфическую пролиферацию $\alpha\beta$ T-клеток было изучено путем одновременной постановки культуры МПК, из которой $\gamma\delta$ T-лимфоциты были удалены методом иммуномагнитной сепарации. При анализе результатов в соответствии со степенью интенсивности флуоресценции были установлены границы, в пределах которых регистрировались CD3+, а также CD3+ CD4+ и CD3+CD8+ неподелившиеся (CFSEhighT-клетки) и поделившиеся (CFSElowT-клетки) лимфоциты.

Увеличение пролиферации T-лимфоцитов и их субпопуляций в ответ на специфический аутоантиген МОГ1-125 было зарегистрировано как у больных РС ($p < 0,001$), так и у здоровых доноров ($p < 0,001$), причем количество поделившихся миелин-специфических CD3+T-клеток у больных РС было достоверно выше, чем в контрольной группе (42,74% (31,76%; 57,45%) и 20,41% (9,00%; 28,00%), соответственно, рис.4).



$1/4/p >$

Рисунок 4 – Количество поделившихся CD3+T-лимфоцитов, спонтанно и в ответ на аутоантиген МОГ1-125, культивируемых в присутствии и отсутствии популяции $\gamma\delta$ T-клеток в течение 10 дней у больных РС (n=18), а также в подгруппах больных РС (без рецидивов, n=10, и с рецидивами, n=8) и здоровых доноров (n=17). МПК_культ.среда – мононуклеары периферической крови, культивируемые в питательной культуральной среде; МПК- $\gamma\delta$ T_культ.среда – мононуклеары периферической крови с удаленной популяцией $\gamma\delta$ T-лимфоцитов, культивируемые в питательной культуральной среде; МПК_МОГ – мононуклеары периферической крови, культивируемые с миелин-олигодендрокитарным гликопротеином; МПК- $\gamma\delta$ T_МОГ – мононуклеары периферической крови с удаленной популяцией $\gamma\delta$ T-лимфоцитов, культивируемые с миелин-олигодендрокитарным гликопротеином.

Удаление $\gamma\delta$ T-лимфоцитов из суспензии МПК больных РС не приводило к изменениям в спонтанной пролиферации CD3+T-клеток и их субпопуляций, однако, в

контрольной группе отмечалось ее повышение ($p < 0,01$), причем как за счет увеличения пролиферирующих $CD3+ CD4+$, так и $CD3+CD8+T$ -лимфоцитов. При удалении $\gamma\delta T$ -клеток из МПК МОГ-индуцированный пролиферативный ответ $CD3+T$ -лимфоцитов у здоровых доноров также увеличивался ($p < 0,05$) (рис.4), при этом регистрировалось повышение пролиферации и $CD3+CD4+$ и $CD3+CD8+T$ -лимфоцитов. В то же время у больных РС, в отсутствие популяции $\gamma\delta T$ -клеток, количество пролиферирующих миелин-специфических $CD3+T$ -лимфоцитов достоверно снижалось (рис.4), главным образом, за счет $CD3+ CD4+T$ -клеточной субпопуляции ($p < 0,05$). Проведенный индивидуальный анализ показал, что данная тенденция характерна для группы больных РС ($n=10$), у которых не наблюдалось рецидивов в течение 1 года после забора крови. В группе больных РС ($n=8$), у которых были зарегистрированы рецидивы в течение 1-10 месяцев после забора крови присутствие $\gamma\delta T$ -лимфоцитов не влияло на миелин-специфический пролиферативный ответ $\alpha\beta T$ -клеток.

Возвращение популяции отсепарированных $\gamma\delta T$ -лимфоцитов обратно в клеточную суспензию МПК, восстанавливало пролиферативную активность T -лимфоцитов и их субпопуляций до уровня, сравнимого с таковым в интактной культуре МПК как у больных РС, так и у здоровых доноров.

Таким образом, в здоровом организме $\gamma\delta T$ -лимфоциты сдерживают как спонтанную аутоактивацию, так и нежелательный МОГ-специфический пролиферативный ответ T -лимфоцитов, выполняя тем самым иммунорегуляторную роль. Механизмы, посредством которых $\gamma\delta T$ -лимфоциты регулируют функциональный потенциал $\alpha\beta T$ -лимфоцитов *in vivo*, мало изучены и до конца не выяснены. Некоторыми исследователями показано, что контроль аутореактивных клонов T -клеток $\gamma\delta T$ -лимфоцитами может осуществляться за счет реализации одной из основных биологических функций данной популяции – цитотоксичности [4, 6]. Наряду с перфорин-гранзимовым путем, лизис $\gamma\delta T$ -лимфоцитами клеток-мишеней может происходить посредством экспрессии поверхностных молекул Fas/FasL, TRAIL и NKG2D. Помимо прямого клеточного контакта в процессе цитолиза $\gamma\delta T$ -лимфоциты способны также модулировать активность иммунокомпетентных клеток опосредованным путем, например, за счет хемокиновой и цитокиновой продукции как про-, так и противовоспалительного характера, экспрессии костимулирующих молекул, активации клеток врожденного иммунитета, а также участия в созревании дендритных клеток [1, 9].

В противоположность иммунорегуляторному потенциалу $\gamma\delta T$ -лимфоцитов в здоровом организме, у больных РС присутствие данной популяции в культуре МПК способствует антиген-специфической пролиферации T -хелперов 1-го типа - основных медиаторов повреждения компонентов белка миелина при развитии аутоиммунной патологии центральной нервной системы [10]. Возможно, это является следствием вовлечения популяции $\gamma\delta T$ -лимфоцитов в активацию и экспансию $CD3+CD4+T$ -лимфоцитов путем участия в процессе презентации миелинового аутоантигена. В 2005г. Brandes et al. [3] было показано, что в процессе антигенной стимуляции $\gamma\delta T$ -лимфоциты способны приобретать фенотип дендритных клеток (увеличение экспрессии МНС II класса и костимулирующих молекул CD40, CD80, CD86) и выступать в качестве профессиональных антиген-презентирующих клеток. В таком состоянии $\gamma\delta T$ -лимфоциты могут инициировать антиген-специфический ответ наивных $CD4+\alpha\beta T$ -лимфоцитов на антигены, как не требующих, так и требующих процессинга, а также, в некоторых случаях, индуцировать пролиферацию и дифференцировку $CD8+ \alpha\beta T$ -клеток в цитотоксические T -лимфоциты [3, 9].

Сравнительная характеристика функциональной роли $\gamma\delta$ T-лимфоцитов и антиген-презентирующих клеток в миелин-индуцированном пролиферативном ответе $\alpha\beta$ T-лимфоцитов у больных РС.

Для подтверждения гипотезы о возможной антиген-презентирующей функции $\gamma\delta$ T-лимфоцитов в патогенезе РС были проведены дополнительные исследования, заключающиеся в сравнительной характеристике миелин-специфического пролиферативного ответа CD3+T-лимфоцитов и их субпопуляций в культуре МПК с удаленной популяцией $\gamma\delta$ T-клеток и культуре МПК с удаленной популяцией CD14+-клеток (потенциальных антиген-презентирующих клеток периферической крови, к которым относятся моноциты/макрофаги и В-лимфоциты) у 5 больных РС и 5 здоровых доноров. На рисунке 5 представлена типичная пролиферация CD3+T-лимфоцитов в ответ на аутоантиген МОГ в различных культурах МПК у больного РС и здорового донора.

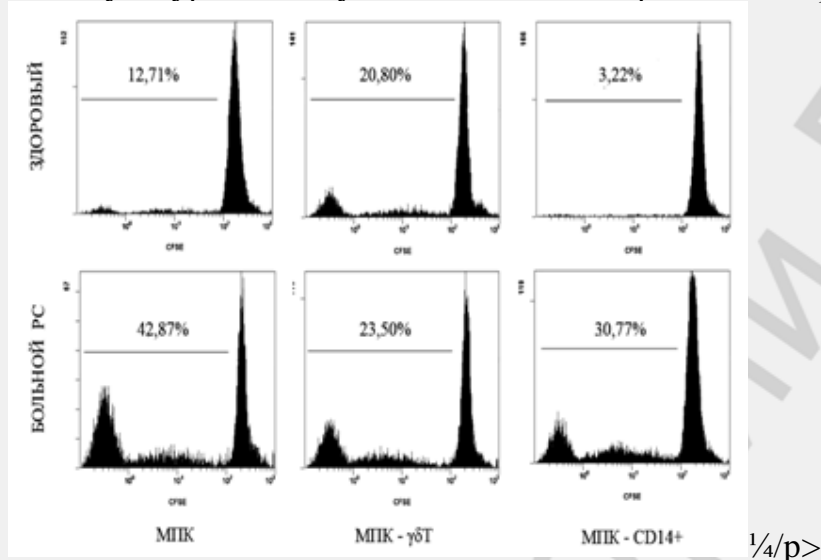


Рисунок 5 – Пролиферативный ответ CD3+T-лимфоцитов в ответ на аутоантиген МОГ1-125 в интактной культуре мононуклеаров периферической крови (МПК) и в культурах МПК с удаленными популяциями $\gamma\delta$ T-лимфоцитов (МПК- $\gamma\delta$ T) или CD14+-клеток (МПК-CD14+) у больного РС (нижняя панель гистограмм) и здорового донора (верхняя панель гистограмм). В гистограммах по оси X отображено распределение CFSE_{low}T-клеток (поделившиеся лимфоциты), количество которых указано в процентах, и CFSE_{high}T-клеток (неподелившиеся лимфоциты).

В интактной культуре МПК регистрировалась миелин-индуцированная пролиферация CD3+T-лимфоцитов как у пациентов с диагнозом РС, так и здоровых доноров (рис.5). При удалении популяции $\gamma\delta$ T-лимфоцитов, как и при удалении CD14+-клеток, из суспензии МПК у больных РС отмечалось достоверное снижение пролиферативного ответа на аутоантиген МОГ1-125 по сравнению с интактной культурой МПК (рис.5, нижняя панель гистограмм), однако, количество поделившихся клеток оставалось на высоком уровне. При анализе миелин-специфической пролиферации CD3+CD4+ и CD3+CD8+T-лимфоцитов в присутствии и отсутствии $\gamma\delta$ T-клеток или CD14+-клеток у больных РС установлена аналогичная тенденция. В то же время, у здоровых доноров в отсутствие CD14+ потенциальных антиген-презентирующих клеток T-лимфоциты и их субпопуляции практически не подвергались клеточному делению, как спонтанно, так и в ответ на аутоантиген МОГ1-125 (1,6% (0,79%; 2,81%) и 3,30% (2,15%; 4,2%) поделившихся CD3+T-клеток, соответственно).

Данные результаты подтверждают нашу гипотезу о возможном участии популяции $\gamma\delta$ T-лимфоцитов в презентации аутоантигена T-хелперам и, предположительно,

цитотоксическим лимфоцитам, что способствует МОГ-специфической пролиферации Т-клеток у пациентов с диагнозом РС. Таким образом, популяция $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов способна, наряду с моноцитами и В-лимфоцитами, вовлекаться в процесс презентации аутоантигена у больных РС, в то время как у здоровых доноров она участвует в иммунорегуляции миелин-специфической пролиферации.

Перераспределение $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов у животных с индуцированным ЭАЭ характеризует их миграцию во вторичные лимфоидные органы и отражает возможное вовлечение данной популяции клеток в формировании миелин-специфического аутоиммунного ответа. У больных РС снижение процента $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов в периферической крови, наряду с изменением активационного потенциала данной популяции, возможно, происходит вследствие изменения профиля биологических свойств $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов в ходе развития аутоиммунной патологии центральной нервной системы. Было показано, что у здоровых доноров популяция $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов сдерживает нежелательную спонтанную и МОГ-индуцированную пролиферацию $\alpha\beta$ Т-клеток, в то время как у больных РС $\gamma\delta$ Т-лимфоциты, аналогично потенциальным CD14+антиген-презентирующим клеткам, способствуют миелин-специфическому пролиферативному ответу. Детальное изучение особенностей биологических свойств $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов расширит наши представления о механизмах иммунорегуляции и формирования миелин-специфического иммунного ответа при РС, а количественные и функциональные характеристики популяции $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов у больных РС могут являться лабораторно-диагностическим маркером заболевания.

Литература

1. Beissert, S. Regulatory T cells / S. Beissert, A. Schwarz, T. Schwarz // *Journal of investigative dermatology*. 2006. Vol. 126. P. 15–24.
2. Bonneville, M. Human $V\gamma 9V\delta 2$ T cell: promising new leads for immunotherapy of infections and tumors / M. Bonneville, E. Scotet // *Current opinion in immunology*. 2006. Vol. 18. P. 539–546.
3. Brandes, M. Professional antigen-presentation function by human $\gamma\delta$ T cells / M. Brandes, K. Willmann, B. Moser // *Science*. 2005. Vol. 309. P. 264–268.
4. Carding, S. $\gamma\delta$ T cells: functional plasticity and heterogeneity / S. Carding, P. Egan // *Nature reviews*. 2002. Vol. 2. P. 336–345.
5. Gold, R. Understanding pathogenesis and therapy of multiple sclerosis via animal models : 70 years of merits and culprits in experimental autoimmune encephalomyelitis research / R. Gold, C. Linington, H. Lassmann. *Brain*. 2006. P. 1–19.
6. Hayday, A. $\gamma\delta$ cells: a right time and a right place for a conserved third way of protection / A. Hayday // *Annual reviews immunology*. 2000. Vol. 18. P. 975–1026.
7. Holmoy, T. Immunopathogenesis of multiple sclerosis: concepts and controversies / T. Holmoy // *Acta neurologica scandinavica*. 2007. Vol. 115. P. 39–45.
8. Tanaka, Y. Natural and synthetic non-peptide antigens recognized by human $\gamma\delta$ T cells / Y. Tanaka [et al.] // *Nature*. 1995. Vol. 375. P. 155–158.
9. Thedrez, A. Self/non-self discrimination by human $\gamma\delta$ T cells: simple solutions for a complex issue / A. Thedrez [et al.] // *Immunological reviews*. 2007. Vol. 215. P.123–135.
10. Sospedra, M. Immunology of multiple sclerosis / M. Sospedra, R. Martin // *Annual reviews immunology*. 2005. Vol. 23. P. 683–747