

# ЦИТОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СПЕКТРА Т-ЛИМФОЦИТОВ ПРИ РАННИХ ФОРМАХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА У ВЕТЕРАНОВ СОВРЕМЕННЫХ ВОЙН

Зурочка А.В.<sup>1</sup>, Давыдова Е.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» УрО РАН, г. Екатеринбург, Россия

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», г. Челябинск, Россия

**Резюме.** Формирование ранних форм хронической ишемии мозга у ветеранов современных войн сопровождается ростом в системном кровотоке популяции Т-лимфоцитов и моноцитов, отражающим активацию центральных механизмов лимфопоэза. На стадии дисциркуляторной энцефалопатии имеет место увеличение в кровотоке пула Т-лимфоцитов, экспрессирующих маркеры ранней позитивной активации, что отражает готовность клеток к IL-2 зависимой пролиферации. При прогрессировании хронической ишемии мозга отмечено снижение в кровотоке уровня Т-регуляторных клеток, что может отражать нарушение ауто толерантности по отношению к антигенам мозга.

*Ключевые слова:* ранние формы хронической ишемии мозга, гемограмма, Т-лимфоциты

## CYTOMETRIC ANALYSIS OF THE SPECTRUM SUBPOPULATION OF T LYMPHOCYTES IN THE EARLY FORMS OF CHRONIC BRAIN ISCHEMIA VETERANS OF MODERN WARS

Zurochka A.V.<sup>a</sup>, Davydova E.V.<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Institute of Immunology and Physiology, Ekaterinburg, Russian Federation

<sup>b</sup> South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

**Abstract.** Formation of the earliest forms of chronic brain ischemia veterans of modern wars accompanied by an increase in the systemic circulation of the population of T lymphocytes and monocytes, reflecting the activation of central mechanisms lymphopoiesis. In step vascular encephalopathy is an increase in circulating pool of T lymphocytes expressing the activation markers early positive reflecting readiness cells to IL-2 dependent proliferation. When progressirovaniy chronic brain ischemia decreased levels of circulating T-regulatory cells, which may reflect a violation of self-tolerance in relation to brain antigens.

*Keywords:* early forms of chronic brain ischemia, hemogram, T lymphocytes

### Адрес для переписки:

Давыдова Евгения Валерьевна  
ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный  
медицинский университет»  
454005, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.  
Тел.: 8 (908) 060-92-06.  
E-mail: dav-zhenya@yandex.ru

### Address for correspondence:

Davydova Eugeniya V.  
South Ural State Medical University  
454005, Russian Federation, Chelyabinsk,  
Vorovskogo str., 64.  
Phone: 7 (908) 060-92-06.  
E-mail: dav-zhenya@yandex.ru

### Образец цитирования:

А.В. Зурочка, Е.В. Давыдова, «Цитометрический анализ субпопуляционного спектра Т-лимфоцитов при ранних формах хронической ишемии мозга у ветеранов современных войн» // Медицинская иммунология, 2015. Т. 17, № 1. С. 33-38.

doi: 10.15789/1563-0625-2015-1-33-38

© Зурочка А.В. и соавт., 2015

### For citation:

A.V. Zurochka, E.V. Davydova, "Cytometric analysis of the spectrum subpopulation of T lymphocytes in the early forms of chronic brain ischemia veterans of modern wars", *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2015, Vol. 17, no. 1, pp. 33-38.

doi: 10.15789/1563-0625-2015-1-33-38

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2015-1-33-38>

## Введение

В России цереброваскулярная патология является у 20% больных активного трудоспособного возраста [1]. В структуре заболеваемости лидирующие позиции занимают ранние формы хронической ишемии мозга (ХИМ) – до 60-76% случаев, включающие начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга (НПНКМ) и дисциркуляторную энцефалопатию 1 стадии (ДЭП-1) [2]. Триггерным фактором формирования ранних форм ХИМ может являться боевое стрессорное расстройство, проявляющееся в последствии соматизацией психовегетативных реакций [3]. Ведущими факторами риска развития ХИМ традиционно считаются гипертензионное и атеросклеротическое поражение сосудов церебрального и прецеребрального бассейнов. Ишемически-гипоксическое повреждение церебральных сосудов приводит к повышению проницаемости ГЭБ и увеличению иммунного присутствия на территории мозга. В современной литературе накоплено немало сведений об участии иммунных механизмов в прогрессии ХИМ, что в значительной степени определяется степенью поражения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и уровнем иммунной аутоагрессии в отношении тканей головного мозга. Выход в кровь нейрон-специфических белков (НСБ), являющихся аутоантигенами, в силу формирования антенатальной толерантности к тканям ЦНС, способствует реализации аутоиммунных механизмов, направленных против тканей мозга. Известно, что развитие аутоиммунных процессов сопровождается снижением количества Т-регуляторных клеток [4], обладающих супрессорной активностью в отношении иммунных клеток. Естественные Т-регуляторные клетки предупреждают развитие аутоиммунных реакций и принимают непосредственное участие в обеспечении «периферической толерантности», в том числе и к мозговым антигенам. В связи с этим представляет особый интерес исследование наиболее гетерогенной популяции иммунных клеток – Т-лимфоцитов, принимающих непосредственное участие в механизмах иммунного реагирования на снижение толерантности к мозговым антигенам при прогрессии ранних форм ХИМ.

**Цель исследования:** изучение показателей системы крови, субпопуляционного спектра Т-лимфоцитов, экспрессии маркеров ранней и поздней активации иммунных клеток у ветеранов современных войн с ранними формами хронической ишемии мозга.

## Материалы и методы

Исследование проведено на базе ГБУЗ «Челябинский областной клинический терапевтиче-

ский госпиталь ветеранов войн» и лаборатории иммунологии воспаления ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии». Обследовано 98 ветеранов современных войн с ранними формами ХИМ в возрасте от 30 до 50 лет. Первую группу (I) составили 42 мужчины с НПНКМ (ср. возраст  $48,99 \pm 3,48$  лет); вторую группу (II) – 32 мужчины с диагнозом ДЭП-1, средний возраст  $49,3 \pm 2,64$ ; группу контроля (III) составили 24 здоровых мужчин без субъективных и объективных проявлений цереброваскулярной патологии (средний возраст  $45,96 \pm 4,14$  лет). Диагнозы НПНКМ и ДЭП-1 стадии были установлены в соответствии с клинической классификацией сосудистых поражений головного мозга Шмидта Е.В. и соавт. (1974) [5], на основании клинических симптомов заболевания и данных инструментального обследования с помощью ультразвуковой доплерографии магистральных сосудов, транскраниальной доплерографии и электроэнцефалографии. Кровь для исследования забирали из локтевой вены, в утренние часы, спустя 12-14 часов после приема пищи.

### Имунофенотипирование клеток крови

Подсчет общего числа лейкоцитов проводился с использованием технологии гетерогенного гейтирования с применением калибровочных частиц Flow – Count Fluorespheres, подсчет процентного соотношения гранулоцитов анализировали на гематологическом анализаторе Coulter LH 500 фирмы Beckman Coulter, США. Дополнительно проводили микроскопию сухих и окрашенных по Романовскому–Гимзе мазков крови.

Имунофенотипирование проводили методом проточной цитометрии на цитометре FC-500 (Beckman Coulter, USA). Лизис эритроцитов и фиксацию лейкоцитов производили с использованием лизирующего комплекта реагентов Immuno-Prep™. Для детекции иммунных клеток использованы двух- и четырехпараметрические реагенты серии IOtest: CD3-FITC/CD19-PE/CD4-PE/CD8-PE/CD (16+56+)/CD25-PE/CD HLA-DR-PE/CD95-PE/CD127-PE [6].

### Статистическая обработка материала

Для статистической обработки материала использовали пакет прикладных программ Statistica for Windows vers. 6.0. фирмы StatSoft Inc. (США), с определением средней арифметической вариационного ряда (M) и ошибки средней арифметической (m). Достоверность различий оценивали согласно критериям непараметрической статистики (Колмогорова–Смирнова, U-test Манна–Уитни), статистически значимыми считались изменения при  $p < 0,05$

## Результаты и обсуждение

Для детального изучения состояния клеточного компартмента иммунной системы пациентов

с ранними формами ХИМ нами были изучены показатели развернутой гемограммы, представленные в таблице 1.

Анализ таблицы 1 показал отсутствие достоверных различий, касающихся показателей красной крови, среди изучаемых групп пациентов с ранними формами ХИМ. Среди клеток лейкоцитарного ряда, отмечено достоверное повышение относительного и абсолютного числа лимфоцитов и абсолютного количества моноцитов в группе пациентов с ДЭП-1 в сравнении с показателями I и III групп, на фоне отчетливой тенденции к повышению общего числа лейкоцитов во II группе, что может отражать активацию центральных механизмов лейкопоэза. Во II группе ветеранов с ХИМ показано повышение показателя тромбоцитокрита, на фоне роста числа тромбоцитов, на уровне тенденции не достигающей степени статистической достоверности.

Определение субпопуляционного спектра Т-лимфоцитов и экспрессии активационных маркеров на Т-лимфоцитах у пациентов с ранни-

ми формами ХИМ показало следующие особенности, представленные в таблице 2.

По результатам исследования (табл. 2), установлено абсолютное повышение в циркуляции общего числа Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>) и цитотоксических клеток (CD8<sup>+</sup>) в группе ветеранов с ДЭП -1 в сравнении с I и III группами, отражающее активацию Т-лимфопоэза на уровне костного мозга. Отмечено снижение относительного числа клеток в циркуляции в I и II группах пациентов, возможно, связанное с перераспределительными изменениями пула Т-хелперов и миграцией определенных клонов в патологическую зону при формировании ХИМ. Однако, нами не обнаружено снижения абсолютного количества Т-хелперов и CD4/CD8 соотношения в I, II группах, следовательно, продукция хелперных клеток в костном мозге не изменена. Для идентификации Т-НК клеток используется комбинация маркеров Т-популяции и натуральных киллеров (CD56). Данный антигенный маркер представляет собой изоформу N-CAM (Neural Cell Adhesion Molecule)

**ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ КРОВИ ВETERANОВ С НПКМ И ДЭП-1 СТАДИИ**

Параметры	Группа I Ветераны с НПКМ	Группа II Ветераны с ДЭП-1 стадии	Группа III контрольная	p
	M±m	M±m	M±m	
Лейкоциты, × 10 <sup>9</sup> л	7,35±0,50	8,84±1,73	7,28±0,83	-
Эритроциты, × 10 <sup>12</sup> л	4,97±0,10	5,18±0,11	4,84±0,21	-
Нб, г/л	138,2±2,2	135,3±9,17	139,8±4,36	-
Гематокрит (Ht), %	45,2±0,78	46,3±0,36	44,2±0,72	-
Средний корпускулярный объем (СКО), fL	90,8±1,27	89,3±1,61	87,9±1,18	-
Средний корпускулярный объем Нб, пг	29,8±0,44	29,8±0,60	29,6±0,48	-
Средняя концентрация корпускулярного Нб, г/л	319,1±12,69	334,0±12,08	310,0±11,94	-
Тромбоциты (Тг), × 10 <sup>9</sup> л	255,6±13,6	293,6±8,3	250,8±11,6	-
Лимфоциты, %	28,6±4,05	34,3±3,60	30,4±3,36	0,04 <sub>2-1</sub>
Моноциты, %	9,06±3,54	10,6±2,88	8,0±3,14	-
Сегментоядерные нейтрофилы, %	48,5±2,2	44,6±6,3	53,2±4,1	-
Палочкоядерные нейтрофилы, %	3,75±0,41	4,0±1,0	3,4±0,50	-
Эозинофилы, %	3,68±0,46	4,0±1,52	3,8±0,66	-
Базофилы, %	0,43±0,12	0,33±0,03	0,6±0,02	-
Юные нейтрофилы, %	0,0	0,0	0,0	-
Лимфоциты, × 10 <sup>9</sup> л	2,84±0,17	3,41±0,13	2,18±0,24	0,02 <sub>1-2}</sub> 0,01 <sub>2-3}</sub>
Моноциты, × 10 <sup>9</sup> л	0,86±0,16	0,92±0,03	0,71±0,09	0,03 <sub>2-3}</sub>
Гранулоциты, × 10 <sup>9</sup> л	4,2±0,36	4,8±1,3	3,06±0,33	-
Ширина распределения клеток красной крови, % CV	14,08±0,1	13,3±0,27	13,7±0,28	-
Тромбоцитокрит, %	0,27±0,02	0,31±0,02	0,26±0,02	0,04 <sub>2-3}</sub>
Средний объем тромбоцита, fL	10,08±0,34	10,7±0,15	10,02±0,40	-
Ширина распределения тромбоцита, %	14,04±0,17	14,4±0,18	13,7±0,37	-

**ТАБЛИЦА 2. КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СПЕКТРА Т-ЛИМФОЦИТОВ И АКТИВАЦИОННЫХ МАРКЕРОВ У ВETERANОВ С РАННИМИ ФОРМАМИ ХИМ**

Параметры	Группа I Ветераны с НПНКМ	Группа II Ветераны с ДЭП-1	Группа III контрольная	p
Т-лимфоциты (CD3 <sup>+</sup> CD19), %	74±2,71	77±3,33	74,2±2,34	–
Т-лимфоциты (CD3 <sup>+</sup> CD19), абс.	1874,7±75,2	2391,1±112,2	1742,3±60,8	0,04 <sub>1-2</sub> 0,03 <sub>2-3</sub>
Т-хелперы (CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> ), %	35,9±0,69	32,8±0,33	40,1±2,8	0,03 <sub>1-3</sub> 0,01 <sub>2-3</sub>
Т-хелперы (CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> ), абс.	883,7±57,1	1023,8±141,1	963,3±79,6	–
Т-цитотоксические (CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> ), %	26,5±0,94	34,9±0,44	27,44±1,61	0,03 <sub>1-2</sub>
Т-цитотоксические (CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> ), абс.	654,2±41,4	871,3±37,1	542,1±44,2	0,04 <sub>1-2</sub> 0,01 <sub>2-3</sub>
CD4/CD8, абс.	1,47±0,08	1,56±0,37	1,78±0,09	–
Т-NK лимфоциты, %	1,90±0,12	1,69 ±0,33	2,10±0,28	–
Т-NK лимфоциты, абс.	53,3±6,04	51,8±12,2	58,1±6,9	–
NK-лимфоциты, %	7,72±0,13	7,76±0,29	6,16±0,20	0,04 <sub>1-3</sub> 0,03 <sub>2-3</sub>
NK-лимфоциты, абс.	189,1±5,9	241,2±32,02	233,3±22,6	–
CD25 <sup>+</sup> Т-лимфоциты, %	11,6±0,85	15,7±1,23	8,5±0,52	0,04 <sub>1-2</sub> 0,003 <sub>2-3</sub>
CD25 <sup>+</sup> Т-лимфоциты, абс.	294,03±33,05	499,1±97,7	86,06±9,24	0,0003 <sub>2-3</sub> 0,015 <sub>1-2</sub> 0,003 <sub>1-3</sub>
HLA Dg <sup>+</sup> Т-лимфоциты, %	5,1±0,22	5,4±1,56	4,7±0,82	–
HLA Dg <sup>+</sup> Т-лимфоциты, абс.	130,99±8,85	155,81±27,2	130,06±17,5	–

и экспрессируется отдельными субпопуляциями Т-лимфоцитов. В свою очередь, циркулирующие зрелые NK-клетки имеют фенотип CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD2<sup>dim</sup> и отличаются от Т-клеток отсутствием Т-клеточного рецептора и CD3. Наличие на поверхности натуральных киллеров активационных молекул (CD25<sup>+</sup>) позволяет им отвечать клональной экспансией на воздействие IL-2. Кроме того, часть натуральных киллеров со слабой экспрессией CD16<sup>+</sup> (около 10-20%) способна в ответ на воздействие IL-2 секретировать IFN $\gamma$ , TNF $\beta$ , IL-10, IL-13, GM-CSF, т.е. участвует в реализации адаптивного иммунитета [4]. Популяция NK-лимфоцитов с высокой экспрессией CD16<sup>+</sup> (80-90%), напротив, обладает выраженной цитолитической активностью, что свойственно врожденным механизмам защиты [4]. Наши исследования показали четкую тенденцию к снижению популяции Т-NK клеток у ветеранов с ранними формами ХИМ, не достигающую степени статистической достоверности в силу большого разброса показателей внутри изучаемых групп. Напротив, нами отмечен достоверный рост в циркуляции относительного количества натуральных киллеров у ветеранов с ранними формами хронической ишемии мозга в отличие от контрольной

группы, что может отражать наличие миграционных перераспределительных процессов со стороны иммуноцитов при формировании данной патологии, а также свидетельствовать о реализации врожденного иммунного ответа.

Изучение экспрессии активационных маркеров на Т-лимфоцитах показало увеличение в циркуляции пула лимфоцитов, экспрессирующих маркеры ранней позитивной активации (CD25<sup>+</sup>), у пациентов с более выраженными проявлениями хронической ишемии мозга, причем как относительного, так и абсолютного их количества, что отражает наличие активации иммуноцитов и готовность клеток к пролиферации. В то же время число Т-клеток с маркерами поздней позитивной активации, экспрессирующих молекулярные продукты HLA-системы (Dg<sup>+</sup>), среди изучаемых групп не имело достоверных различий.

Из литературных источников известно, что регуляция клеточного иммунного гомеостаза осуществляется посредством Т-регуляторных клеток (Трег-клеток), конститутивно экспрессирующих молекулу CD25 и осуществляющих супрессорное влияние на метаболизм иммунных клеточных популяций, ингибируя их гиперактивацию [4]. Популяция пула Т-регуляторных клеток гетерогенна

по функциональным свойствам и фенотипическим признакам. Она включает в себя популяции пролиферирующих CD45RA<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD25<sup>low</sup> и «регуляторных» Treg (N-regulatory) CD45R0<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup> Т-лимфоцитов [7]. В условиях снижения популяции Т-регуляторных лимфоцитов развиваются предпосылки для формирования аутоиммунных процессов. Основным механизмом супрессорной активности Treg предполагает участие в негативном контроле разных форм иммунного ответа. Наличие на мембране молекулы CD25 (α-цепи рецептора для ИЛ-2) позволяет этим клеткам выполнять роль акцептора ИЛ-2, тем самым ингибируя активацию других Т-клеток. Понижая концентрацию ИЛ-2, Treg вызывают апоптоз ИЛ-2 зависимых клеток [8]. Также эти клетки экспрессируют транскрипционный фактор подавления – FoxP3, который вовлечен в ингибирование клеточной активности. Наличие на мембране Treg эктоэнзимов CD39 и CD73 дает возможность модулировать ингибирование клеток посредством активации эндогенных сигнальных молекул (аденозина, АТФ) [8]. Известно, что уровень экспрессии CD39 контролирует прогрессию воспалительных аутоиммунных заболеваний [9]. Результаты цитофлюориметрической детекции популяции Т-регуляторных клеток у пациентов с ранними формами ХИМ представлены в таблице 3.

Идентификация Treg в периферической крови пациентов с ранними формами ХИМ выявила (см. табл. 3) статистически значимое снижение этой популяции клеток в системной циркуляции в группе пациентов с ДЭП-1 в сравнении с контрольной группой и группой пациентов с НПКМ, что может служить лабораторным критерием нарушения аутоотолерантности по отношению к антигенам мозга у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией.

Сравнительно недавно появились данные об адаптерной молекуле CD127 (ИЛ-7R)

на Т-регуляторных клетках [4,10], играющих важную роль в пролиферации и дифференцировке зрелых Т-регуляторных клеток. После активации Т-регуляторных клеток ее экспрессия резко снижается и параллельно нарастает экспрессия FoxP3, что приводит к повышению супрессивной активности клеток. Нами показано, что при ранних формах ХИМ нарастает число Т-хелперов, экспрессирующих молекулу CD127, что также может отражать низкую супрессивную активность клеток и нарушение аутоотолерантности иммунной системы к собственным антигенам. Функциональную активность Т-хелперов отражает повышение количества активационных маркеров на мембране клетки. Исследование числа активированных Т-хелперов, имеющих фенотип CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>+</sup>, у пациентов с ранними формами ХИМ выявило статистически недостоверное повышение абсолютного количества данных клеток в группе пациентов с ДЭП-1 в сравнении с группой условно здоровых лиц, предположительно за счет субпопуляций хелперных клеток, отвечающих за аутоиммунизацию, например Th17-типа.

Таким образом, сравнительная характеристика показателей гемограммы, субпопуляций Т-лимфоцитов, маркеров позитивной и негативной активации Т-лимфоцитов у ветеранов современных войн с ранними формами хронической ишемии мозга показало отсутствие изменений со стороны красной крови. При прогрессии ХИМ, т.е. на стадии ДЭП 1, установлено повышение в циркуляции абсолютно общего числа лимфоцитов, субпопуляции Т-лимфоцитов и моноцитов, что отражает активацию центральных механизмов лейкопоза, и в частности Т-лимфопоэза. Рост в циркуляции у пациентов с ДЭП 1 пула лимфоцитов, экспрессирующих маркеры ранней позитивной активации (CD25), а также НК-клеток, отра-

**ТАБЛИЦА 3. КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ПОПУЛЯЦИИ Т-РЕГУЛЯТОРНЫХ КЛЕТОК У ВЕТЕРАНОВ С РАННИМИ ФОРМАМИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА**

Параметры	Группа I Ветераны с НПКМ	Группа II Ветераны с ДЭП-1	Группа III Контрольная	p
Treg (CD45R0 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>high</sup> CD127 <sup>-</sup> ), %	2,6±0,2	1,9±0,05	2,3±0,1	0,03 <sub>2-1</sub> 0,001 <sub>2-3</sub>
Treg (CD45R0 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>high</sup> CD127 <sup>-</sup> ), абс.	49,8±2,7	41,6±1,3	47,6±1,1	0,03 <sub>2-1</sub> 0,02 <sub>2-3</sub>
Т-хелперы (CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> CD127 <sup>+</sup> ), %	77,08±1,45	73,8±3,37	92,2±5,72	0,0002 <sub>1-3</sub> 0,0003 <sub>2-3</sub>
Т-хелперы (CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> CD127 <sup>+</sup> ), абс.	1963,9±113,4	1420,2±198,1	1601,2±350,2	–
Т-хелперы (активированные) (CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> CD127 <sup>+</sup> ), %	2,07±0,1	2,53±0,19	2,3±0,05	–
Т-хелперы (активированные) (CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> CD127 <sup>+</sup> ), абс.	51,8±5,7	59,0±4,8	49,8±7,56	–

жают готовность клеток к IL-2 зависимой пролиферации и активацию как врожденных, так и адаптивных механизмов иммунного ответа. Кроме того, снижение в кровотоке при ДЭП-1

уровня T-регуляторных клеток может служить дополнительным лабораторным маркером нарушения аутоотолерантности по отношению к антигенам мозга.

## Список литературы / References

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. 327с. [Gusev E.I., Skvortsova V.I. Cerebral ischemia]. Moscow: Meditsina, 2001. 327 p.
2. Виленский Б.С., Семенова Г.М., Широков Е.А. Патогенез сосудистых поражений мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова, 1996. № 5. С.14-18. [Vilensky B.S., Semenova G.M., Shirokov E.A. Patokinez vascular lesions of the brain. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. Korsakova = Journal of Neurology and Psychiatry. Korsakov, 1996, no. 5, pp. 14-18. (In Russ.)]
3. Григорьева В.Н., Густов А.В., Котова О.В., Жирнова Е.В., Лаптев А.В. Роль эмоционального напряжения в развитии начальных форм хронической цереброваскулярной недостаточности // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова, 2000. Т. 100, № 3. С. 148. [Grigoryeva V.N., Gustov A.V., Kotova O.V., Zhirnova E.V., Laptev A.V. The role of emotional stress in the development of early forms of chronic cerebrovascular insufficiency. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. Korsakova = Journal of Neurology and Psychiatry. Korsakov, 2000, Vol. 100, no. 3, pp. 14-18. (In Russ.)]
4. Зурочка А.В., Хайдуков С.В., Кудрявцев И.В., Черешнев В.А. Проточная цитометрия в медицине и биологии. Екатеринбург: РИО УрО РАН. 2014. 2 изд., доп. и расшир. 576 с. [Zurochka A.V., Haydukov S.V., Kudryavtsev I.V., Chereshevnev V.A. Flow cytometry in medicine and biology. Ekaterinburg: RIO RAS, 2014. 2 edition additions and extensions. 576 p.
5. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова, 1985. № 9. С.1281-1288. [Schmidt E.V. Classification of vascular lesions of the brain and spinal cord. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. Korsakova = Journal of Neurology and Psychiatry. Korsakov, 1985, no. 9, pp. 1281-1288. (In Russ.)]
6. Хайдуков С.В., Байдун Л.А., Зурочка А.В., Тоголян А.А. Стандартизованная технология «Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлюориметров-анализаторов» // Российский иммунологический журнал, 2014. Т. 8 (17), № 4. С. 974-992. [Khaydukov S.V., Baydun L.A., Zurochka A.V., Totolian A.A. Standardized technology "Research subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes using flow cytometry analyzers." Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology, 2014, Vol. 8 (17), no. 4, pp. 974-992. [In Russ.]]
7. Shevach E.M. CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> suppressor T cells: more questions than answers. *Nat. Rev. Immunol.*, 2009, no. 2 (6), pp. 389-400.
8. Jonuleit H., Schmitt E., Stassen M., Tuetttenberg A., Knop J., Enk A.H. Identification and functional characterization of human CD4(+)CD25(+) T cells with regulatory properties isolated from peripheral blood. *J. Exp. Med.*, 2001, no. 193 (11), pp. 1285-1294.
9. Zaunders J.J., Dyer W.B., Munier M.L., Ip S., Liu J., Amyes E., Rawlinson W., De Rose R., Kent S.J., Sullivan J.S., Cooper D.A., Kelleher A.D. CD127<sup>+</sup>CCR5<sup>+</sup>CD38<sup>+++</sup> CD4<sup>+</sup> Th1 effector cells are an early component of the primary immune response to vaccinia virus and precede development of interleukin-2<sup>+</sup> memory CD4<sup>+</sup> T cells. *J. Virol.*, 2006, Vol. 80 (20), pp. 10151-10161.
10. Liu W., Putnam A.L., Xu-Yu Z., Szot G.L., Lee M.R., Zhu S., Gottlieb P.A., Kapranov P., Gingeras T.R., Fazekas de St Groth B., Clayberger C., Soper D.M., Ziegler S.F., Bluestone J.A. CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4<sup>+</sup> T reg cells. *J. Exp. Med.*, 2006, Vol. 203 (7), pp. 1701-1711.

### Авторы:

**Зурочка А.В.** — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» УрО РАН, г. Екатеринбург, Россия

**Давыдова Е.В.** — к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», г. Челябинск, Россия

### Authors:

**Zurochka A.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Leading Research Associate, Institute of Immunology and Physiology, Ekaterinburg, Russian Federation

**Davydova E.V.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Pathophysiology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Поступила 12.07.2014

Отправлена на доработку 12.08.2014

Принята к печати 21.12.2014

Received 12.07.2014

Revision received 12.08.2014

Accepted 21.12.2014