



Л. С. Литвинова, В. И. Селедцов, В. В. Шуплецова,
А. А. Гуцол, Е. С. Анищенко

СТЕРОИДНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ИММУННОЙ ПАМЯТИ

Решение проблемы, касающейся вопросов генерации иммунологической памяти при патологических процессах разного генеза, – актуальный аспект теоретических исследований медико-биологической науки. Роль иммунологической памяти при различных заболеваниях неоднозначна и может иметь как позитивное, так и негативное значение, что диктует необходимость поиска эффективных способов ее регуляции (эндогенными или внешними воздействиями), нацеленных в одном случае (инфекционные и опухолевые заболевания) на усиление, а в другом (аутоиммунная патология, аллергия) – на подавление (ослабление) иммунных процессов. Факторы, оказывающие влияние на формирование иммунологической памяти при заболеваниях, весьма многочисленны и разнообразны. Стероидные гормоны считаются самой большой группой биологически активных веществ, воздействие которых на процессы пролиферации, дифференцировки и гибели клеток иммунной системы интенсивно изучается. В обзоре анализируются данные современной литературы о роли стероидных гормонов в регуляции иммунной памяти.

The solution to the problem of immune memory generation in pathological processes of various kinds is a subject of theoretical investigations of the biomedical science. The role of immune memory in different diseases is ambiguous and may have both positive and negative consequences. It necessitates the search for effective ways of its regulation (by either endocrine or external influence), which, in some cases (infectious and tumourous disease), aim to strengthen and, in other cases (autoimmune diseases and allergy), to suppress (weaken) the immune processes. The factors affecting the formation of immunological memory are numerous and varied. The steroid hormones are considered the most abundant group of biologically active agents. The influence of these agents on proliferation, differentiation and apoptosis of immune system cells is being intensively studied. This review analyses the data on the role of steroid hormones in the immune memory regulation obtained in the recent researches.

Ключевые слова: иммунная память, стероидные гормоны, Т-клетки памяти.

Key words: immune memory, steroid hormones, memory T-cells.

Феноменология иммунной памяти

Согласно современным представлениям, эффективность иммунного ответа на антигены различной природы (бактериальные, вирусные, опухолевые и т.д.) определяется активацией и пролиферацией антигенспецифических Т- и В-лимфоцитов [10; 21; 23; 39; 44]. Оценка экспрессии поверхностных маркеров и анализ структурно-функциональных свойств антиген-реактивных Т-лимфоцитов позволяют разделить их на непримированные (наивные) клетки и примированные клетки памяти. Важно заметить, что в ходе развития первичного иммунного ответа лишь небольшая часть наивных Т-клеток дифференцируется в Т-клетки памяти [8; 11; 17; 29; 44; 25].

Позитивная иммунологическая память проявляет себя ускоренным и усиленным иммунным ответом на повторное введение антигена. Наиболее изученные примеры проявления иммунологической памяти – ускоренное отторжение аллотрансплантата и усиленная воспалительно-некротическая реакция при повторном внутрикожном введении микробного антигена. Феномен позитивной иммунологической памяти также лежит в основе аллергических реакций [1; 4; 7]. В противоположность позитивной иммунной памяти, негативная память проявляется снижением силы иммунного ответа либо его полным отсутствием на первое или последующие введения антигена. Она опосредуется клетками, обладающими регуляторной активностью. Срыв механизмов негативной иммунологической памяти к собственным антигенам организма может приводить к развитию аутоиммунных расстройств. Генерация негативной иммунологической памяти, по-видимому, является наиболее перспективным подходом к преодолению иммунологической несовместимости при тканевой и органной трансплантации.

Время существования антиген-индуцированной иммунологической памяти в организме широко варьирует. Она может быть краткосрочной (дни, недели), долговременной (месяцы, годы) и пожизненной [4; 19].

Экспериментально было установлено, что Т-клетки памяти мигрируют в костный мозг через 3–8 недель после процесса их генерации. В отсутствие антигенной стимуляции эти клетки находятся в состоянии покоя. Они экспрессируют маркеры Ly-6С и CD44. У взрослых мышей бо-



более 80 % CD4⁺ Т-лимфоцитов с фенотипом Ly-6C⁺CD44⁺CD62L⁻, находящихся в костном мозге, ассоциированы с экспрессирующими VCAM-1-клетками стромы, вырабатывающими IL-7 [37; 48].

В 1999 г. Ф. Саллюсто (F. Sallusto) предложил классификацию клеток памяти, разделив их на центральные и эффекторные [43]. Согласно этой классификации, центральные Т-клетки памяти (central memory T cells – TCM) представлены лимфоцитами, высоко экспрессирующими на своей поверхности молекулы (CD62L и CCR7), которые способствуют клеточной миграции в высокие эндотелиальные венулы и Т-клеточные зоны периферических лимфатических узлов. В отличие от TCM, эффекторные клетки памяти (effector memory T cells – TEM) характеризуются низкой экспрессией CD62L и CCR7. Они склонны мигрировать в нелимфоидные ткани и органы. Предполагается, что TEM осуществляют протективную функцию при развитии относительно краткосрочных локальных иммунных реакций, тогда как TCM ответственны за формирование системного иммунного ответа и генерацию долговременной иммунной памяти [4; 19; 31].

В настоящее время фенотипическим признаком дифференцировки наивных Т-лимфоцитов человека в Т-клетки памяти принято считать появление на поверхности клеток изоформы CD45RO взамен изоформы CD45RA [8; 9; 44].

Субпопуляции Т-клеток памяти различаются по длине теломер, что может свидетельствовать о различиях в их ростовых потенциалах. Существует обратная корреляция между поверхностной экспрессией CD57 и длиной теломер [14; 49].

Установлено, что CD4⁺CD45RA⁻CD45RO⁺ Т-лимфоцитами памяти отличаются от своих наивных предшественников относительной резистентностью к действию Ca²⁺-ионофоров. Чувствительная к действию Ca²⁺-ионофоров субпопуляция CD4⁺ Т-клеток человека представлена преимущественно наивными CD4⁺CD45RA⁺CD45RO⁻ Т-лимфоцитами [9; 27; 36; 45].

В настоящее время дискуссионным остается вопрос: генерируются ли клетки памяти из преддетерминированных наивных предшественников или они формируются из клеток-эффекторов случайным образом? Первый вариант предполагает существование непримированных антиген-специфичных клеток, исходно запрограммированных отвечать на антигенное воздействие формированием иммунной памяти. Второй вариант предполагает, что в процессе деления часть эффекторных клеток случайным образом (стохастически) или в результате ростовой селекции, становится клетками памяти. Следует заметить, что эти варианты не являются взаимоисключающими [8; 9; 19; 37; 38].

Следует подчеркнуть, что феномен генерации и длительного существования клеток памяти в организме лежит в основе всех известных на сегодняшний день методов эффективной вакцинации. Роль иммунологической памяти при различных заболеваниях далеко не однозначна и может иметь как позитивное, так и негативное значение. На сегодняшний день доказано, что именно клетки иммунной памяти ответственны за формирование долговременного протективного противоиногозного и противоопухолевого иммунитета. С другой стороны, Т-клетки памяти, генерированные в результате прерывания иммунологической толерантности к аутоантигенам, играют основополагающую роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний (рассеянный склероз, ревматоидный артрит и др.) и аллергопатологии [5; 21; 41]. Вышесказанное диктует необходимость поиска эффективных способов регуляции иммунологической памяти, нацеленных в одних случаях (инфекционные и опухолевые заболевания) на усиление, а в других (аутоиммунная патология, аллергия) – на подавление (ослабление) иммунных реакций.

Стероидная регуляция иммунологической памяти

Стероидные гормоны играют важнейшую роль в регуляции адаптивных иммунных процессов. Их уровень в организме подвержен значительным изменениям, что имеет важное значение в адаптации организма к разного рода воздействиям, включая антигенные.

Глюкокортикоиды являются мощными противовоспалительными агентами. Они оказывают комплексное воздействие на клетки иммунной системы: регулируют апоптоз, ингибируют высвобождения провоспалительных медиаторов, стимулируют продукцию противовоспалительных цитокинов, оказывают влияние на клеточную миграцию, регулируют пролиферативную и функциональную активность клеток [22; 50].

Действие глюкокортикоидов на лимфоциты опосредовано специфическими внутриклеточными рецепторами (GR), которые относятся к суперсемейству стероид/тиреоидных гормональных рецепторов. Это суперсемейство включает в себя также рецепторы для половых стероидов, гормонов щитовидной железы, витамина D, минералокортикоидов и ретиноидов [3]. Ядерный GR регулирует экспрессию большого количества генов, связываясь как гомодимер с определенными последовательностями ДНК, известными как GREs. Например, чувствительными



к действию глюкокортикоидов (ГК) являются гены, регулирующие клеточный цикл, особенно переход G₁-периода в S-фазу. К ним относятся c-Myc, циклин D3, p21^{WAF1}, E2F, p53 и др. [3]. ГК обладают ингибирующим влиянием на транскрипционные факторы AP-1 и NF-κB. Под воздействием ГК повышается экспрессия кальмодулина [32], снижается продукция IL-2, увеличивается концентрация внутриклеточного цАМФ, резко возрастает уровень продукции активных форм кислорода [46].

Установлено, что чувствительность к проапоптотическому действию ГК лимфоидных клеток зависит от стадии их дифференцировки и их функционального предназначения. Пре-T-клетки, незрелые T-клетки тимуса, наивные T-лимфоциты, зрелые NK-клетки, цитолитические T-лимфоциты (ЦТЛ), а также и пре-B-клетки и незрелые B-лимфоциты претерпевают апоптоз под действием физиологических доз глюкокортикоидов. Зрелые T- и B-лимфоциты, в том числе и клетки иммунной памяти, относительно резистентны к апоптотическому действию ГК [38; 53].

Так, исследование влияния дексаметазона на CD4⁺CD45RA⁺ и CD45RO⁺ T-клетки, выявило большую к нему чувствительность наивных CD4⁺T-лимфоцитов. Авторы данной работы предполагают, что альтернативное переключение CD28 и активация протеинкиназы C могут быть более эффективными в клетках памяти CD45RO⁺, делая их менее чувствительными к действию дексаметазона [40]. В другой работе было показано, что кортикостероиды, добавленные в процессе примирования иммуноцитов, сокращали клональную экспансию антиген-реактивных T-клеток. При этом T-клетки памяти оказались примерно в 100 раз менее чувствительными к действию высоких доз гормона в сравнении с наивными T-лимфоцитами. Интересно, что при антигенной рестимуляции низкие концентрации кортикостерона благоприятствовали развитию T-клеток, продуцирующих IL-10 [15].

Влияние ГК на первичный иммунный ответ выражено сильнее, чем на вторичный. Возможно, вызываемое ГК снижение продукции IL-2 затрагивает в большей степени первичный иммунный ответ, поскольку вторичный ответ может быть менее зависим от ИЛ-2 [2]. Этот феномен можно также объяснить тем, что наивные клетки, ответственные за развитие первичного иммунного ответа, более чувствительны к проапоптотическому действию ГК, в сравнении с клетками памяти, ответственными за вторичные иммунные реакции.

В последнее время в литературе накапливаются данные, свидетельствующие, что краткосрочные и долгосрочные эффекты стероидных гормонов на иммунные процессы могут иметь разнонаправленный характер. В частности, показано, что реакция на стресс, неразрывно связанная с усилением продукции гормонов надпочечников и с краткосрочной иммунодепрессией, в долгосрочной перспективе способствует генерации антигенспецифичных цитолитических T-лимфоцитов. Так, однократное введение мышам дексаметазона способно усилить индуцируемые опухолевой вакциной иммунные реакции [34; 42]. В эксперименте также показана возможность стимулирующего влияния кортикостероидов на развитие иммунных реакций, опосредуемых T-хелперами 2-го типа [20; 52].

Согласно опубликованным данным [35], длительное лечение пациентов метилпреднизолоном приводит к относительному увеличению циркулирующих в крови миелинреактивных CD4⁺CD45RO⁺ T-клеток. Интересно, что дексаметазон способен *in vitro* усиливать пролиферативную активность T-клеток, индуцируемую анти-CD3 антителами и IL-7. Этот эффект ассоциировался с уменьшением относительного количества наивных T-клеток и центральных T-клеток памяти и, напротив, с увеличением числа CD7⁺CD45RA⁺CD62L⁻ эффекторных T-лимфоцитов памяти. Указанный эффект, предположительно, опосредовался стимулирующим влиянием дексаметазона на экспрессию рецептора к IL-7 (ген α-цепи этого рецептора является глюкокортикоид-индуцибельным) [47].

Общепринятой точкой зрения является то, что кортикостероиды и андрогены обладают выраженным иммунодепрессивным действием, тогда как эстрогены имеют склонность к усилению иммунных реакций [28; 43; 22]. Это в какой-то степени объясняет большое распространение среди женщин таких аутоиммунных заболеваний, как ревматоидный артрит и рассеянный склероз [6].

По данным литературы, пик заболеваемости аутоиммунной патологией у женщин приходится на периоды дисгормональных изменений – пубертатный, ранний послеродовой или климактерический (возраст 40–55 лет) [6; 33; 26]. Особенно выраженная гендерная разница в заболеваемости наблюдается в возрасте старше 35 лет. [6]. Функциональная активность иммунной системы у женщин зависит от менструального цикла. Так, в менопаузе значительно снижается индекс CD4⁺/CD8⁺, увеличивается количество и активность B-лимфоцитов [16; 51].



Рецепторы к эстрогенам выявлены на циркулирующих лимфоцитах; особенно их много на CD8⁺-позитивных Т-клетках. Установлено, что эстрадиол стимулирует антигенспецифический иммунный ответ, возможно, за счет некоторого угнетения функциональной активности CD8⁺ Т-клеток и усиления активации CD4⁺ Т-клеток [12; 18]. Рецепторы к эстрогенам также выявлены на ретикулоэпителиальном клеточном матриксе тимуса. Это подразумевает возможность как регуляторного влияния эстрогенов на продукцию гормонов тимуса (тимозина, тимопоэтина, тимического гуморального фактора, тимулина) и воздействие на уровень цитокинов, а также прямым путем – через лимфоцитарные стероидные рецепторы [24].

Как уже было замечено, эффект андрогенов на иммунную систему является умеренно депрессивным. Рецепторы к андрогенам выявлены на тимоцитах и лимфоцитах. Показано, что дегидроэпиандростерон и андростендион обладают иммуносупрессивным глюкокортикоидоподобным действием [24; 30]. В отличие от тестостерона, который не связывается с глюкокортикоидными рецепторами, упомянутые выше андрогены взаимодействуют с этими рецепторами и, таким образом, оказывают влияние на транскрипционные процессы [13; 24].

Имеются данные, указывающие на взаимодействие между структурной и функциональной атрофией тимуса, связанной, в частности, с уменьшением количества в крови наивных клеток и секрецией половых гормонов. Показано, что снижение уровня эстрогенов и андрогенов приводит к феномену так называемого «тимусного омоложения» [26]. Возможно, что возрастное снижение уровней продукции стероидных гормонов способствует поддержанию протективного иммунитета, с одной стороны, но и увеличивает вероятность развития аутоиммунных расстройств.

Суммируя вышеизложенное, можно сделать заключение о том, что адаптивная роль стероидных гормонов имеет ключевую значимость в сохранении баланса между про- и противовоспалительными иммунными реакциями, в поддержании иммунологической толерантности к аутоантигенам, а также в перестройке иммунной системы, происходящей в процессе старения организма. Нарушения гормональной иммунорегуляции значительно снижают адаптивные возможности организма и приводят к развитию патологических процессов.

Исследование выполнено в рамках Федеральной целевой научно-технической программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 гг. (Государственные контракты №1252П, №П804, №709, №439П), а также Аналитической ведомственной целевой программы «Развитие научного потенциала высшей школы (2009–2010 гг.)» (РНП №2.1.1/2080).

Список литературы

1. Бурместер Г.Р., Пеццато А. Наглядная иммунология / пер. с англ. М., 2009.
2. Дейл М.М., Формен Дж. Руководство по иммунофармакологии. М., 1998.
3. Потанин М.П. Апоптоз клеток иммунной системы и его регуляция цитокинами // Иммунология. 2002. №4. С. 237–243.
4. Ройт А. Основы иммунологии. М., 1991.
5. Селедцова Г.В., Иванов И.П., Селедцов В.И. Т-клеточная вакцинация в лечении рассеянного склероза // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2008. Т. 3, №4. С. 31–35.
6. Татарчук Т.Ф., Сольский Я.П. Эндокринная гинекология. Киев, 2003.
7. Хаитов Р.М. Иммунология: учебник для студ. мед. вузов. М., 2009.
8. Хайдуков С.В. Многоцветный анализ в проточной цитометрии для медико-биологических исследований: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. СПб., 2008.
9. Хайдуков С.В., Литвинов И.С. Ионмицин-резистентная субпопуляция CD4⁺ Т-лимфоцитов периферической крови человека. Функциональная характеристика // Биологические мембраны. 2003. Т. 20(4). С. 333–340.
10. Achiron A., Lavie G., Kishner I., Stern S. T cell vaccination in multiple sclerosis relapsing-remitting nonresponders patients // Clin Immunol. 2004. Vol. 113. P. 155–160.
11. Altemus M., Dhabhar F. S., Yang R. Immune function in PTSD // Ann N Y Acad Sci. 2006. Vol. 1071. P. 167–83.
12. Anderson D.J. Immunologic aspects of menopause // Menopause. Biology and Pathology / ed. by R.A. Lobo, J. Kelsey, R. Marcus. San Diego; Tokyo, 2000. P. 353–356.
13. Blum M., Zacharovich D., Pery J., Kitar E. Lowering effect of estrogen replacement treatment on immunoglobulins in menopausal women. Rev. Fr. Gynecol // Obstet. 1990. Vol. 209, №9. P. 56–67.
14. Brenchley J.M., Karandikar N.J., Betts M.R. Expression of CD57 defines replicative senescence and antigen-induced apoptotic death of CD81 T cells // Blood. 2003. Vol. 101. P. 2711–2720.
15. Brinkmann V., Kristofic C. Regulation by corticosteroids of Th1 and Th2 cytokine production in human CD4⁺ effector T cells generated from CD45RO⁻ and CD45RO⁺ subsets // J. Immunol. 1995. Vol. 155 (7). P. 3322–3328.



16. Brunelli R., Frasca D., Perrone G. Hormone replacement therapy affects various immune cell subsets and natural cytotoxicity // *Gynecol. Obstet. Invest.* 1996. Vol. 88. P. 128–131.
17. Carter L.L., Zhang X., Dubey C. Regulation of T cell subsets from naive to memory // *J Immunother.* 1998. Vol. 21(3). P. 181–187.
18. Chernyshov V.P., Radysh T.V., Gura I.V. et al. Immune disorders in women with premature ovarian failure in initial period // *Am J Reprod Immunol.* 2001. Vol. 46, №3. P. 220–225.
19. Crotty S., Ahmed R. Immunological memory in humans // *Seminars in Immunology.* 2004. Vol. 16. P. 197–203.
20. Dozmorov I.M., Miller R.A. Generation of antigen-specific Th2 cells from unprimed mice in vitro: effects of dexamethasone and anti-IL-10 antibody // *J Immunol.* 1998. Vol. 160(6). P. 2700–2705.
21. Elyaman W., Kivisäkk P., Reddy J. et al. Distinct functions of autoreactive memory and effector CD4⁺ T cells in experimental autoimmune encephalomyelitis // *Am J Pathol.* 2008. Vol. 173, №2. P. 411–422.
22. Fedor M.E., Rubinstein A. Effects of long-term low-dose corticosteroid therapy on humoral immunity // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006. Vol. 97, №1. P. 113–116.
23. Goldstein I., Ben-Horin S., Li J. et al. Expression of the alpha1beta1 integrin, VLA-1, marks a distinct subset of human CD4⁺ memory T cells // *J Clin Invest.* 2003. Vol. 112, №9. P. 1444–1454.
24. Grossman C.J., Roselle G.A., Mendenhall C.L. Sex steroid regulation of autoimmunity // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1991. Vol. 40, №4–6. P. 649–659.
25. Harrington L.E., Janowski K.M., Oliver J.R. et al. Memory CD4 T cells emerge from effector T-cell progenitors // *Nature.* 2008. Vol. 452. P. 356–360.
26. Hince M., Sakkal S., Vlahos K. et al. The role of sex steroids and gonadectomy in the control of thymic involution // *Cell Immunol.* 2008. Vol. 252, №1–2. P. 122–138.
27. Ishida Y., Chused T.M. Heterogeneity of lymphocyte calcium metabolism is caused by T cell-specific calcium-sensitive potassium channel and sensitivity of the calcium ATPase pump to membrane potential // *J Exp Med.* 1988. Vol. 168. P. 839–852.
28. Karagiannidis C., Akdis M., Holopainen P. et al. Glucocorticoids upregulate FOXP3 expression and regulatory T cells in asthma // *J Allergy Clin Immunol.* 2004. Vol. 114. P. 1425–1433.
29. Kimmig S., Przybylski G.K., Schmidt C.A. et al. Two subsets of naive T helper cells with distinct T cell receptor excision circle content in human adult peripheral blood // *J Exp Med.* 2002. Vol. 195, №6. P. 789–794.
30. Kincade P.W., Medina K.L., Payne K.J. et al. Estrogen regulates lymphopoiesis // *The Menopause at the Millennium.* 2000. Vol. 2. P. 171–174.
31. Klebanoff C.A., Gattinoni L., Restifo N.P. CD8⁺ T-cell memory in tumor immunology and immunotherapy // *Immunol Rev.* 2006. Vol. 211. P. 214–224.
32. Kofler R. The molecular basis of glucocorticoid-induced apoptosis of lymphoblastic leukemia cells // *Histochem. Cell Biol.* 2000. Vol. 114. P. 1–7.
33. Leposavić G., Perisić M. Age-associated remodeling of thymopoiesis: role for gonadal hormones and catecholamines // *Neuroimmunomodulation.* 2008. Vol. 15, №4–6. P. 290–322.
34. Maile R., Barnes C.M., Nielsen A.I. Lymphopenia-induced homeostatic proliferation of CD8⁺ T cells is a mechanism for effective allogeneic skin graft rejection following burn injury // *J Immunol.* 2006. Vol. 176(11). P. 6717–6726.
35. Martínez-Cáceres E.M., Barrau M.A., Brieva L. Treatment with methylprednisolone in relapses of multiple sclerosis patients: immunological evidence of immediate and short-term but not long-lasting effects // *Clin Exp Immunol.* 2002. Vol. 127, №1. P. 165–171.
36. Miller R.A., Flurkey K., Molloy M., Luby T., Stadecker M.J. Differential sensitivity of virgin and memory T lymphocytes to calcium ionophores suggests a buoyant density separation method and a model for memory cell hyporesponsiveness to Con A // *J Immunol.* 1991. Vol. 147(9). P. 3080–3086.
37. Moser K., Tokoyoda K., Radbruch A. et al. Stromal niches, plasma cell differentiation and survival // *Curr Opin Immunol.* 2006. Vol. 18, №3. P. 265–270.
38. Müller M., Grunewald J., Gigliotti D. T-cell activation and the development of an apoptosis-resistant CD45RO⁺ T-cell population // *Scand J Immunol.* 2003. Vol. 57, №3. P. 254–260.
39. Neidhart M. Serum levels of interleukin-1 beta, luteinizing hormone, and prolactin correlate with the expression of CD45 isoforms on CD4⁺ peripheral blood T lymphocytes in healthy women // *Ann Hematol.* 1997. Vol. 75, №4. P. 155–159.
40. Nijhuis E.W., Hinlopen B., van Lier R.A. et al. Differential sensitivity of human naive and memory CD4⁺ T cells for dexamethasone // *Int Immunol.* 1995. Vol. 7, №4. P. 591–595.
41. Radbruch A., Thiel A. Cell therapy for autoimmune diseases: does it have a future? // *Ann Rheum Dis.* 2004. Vol. 63. P. 96–101.
42. Saint-Mezard P., Krasteva M., Chavagnac C. et al. Afferent and efferent phases of allergic contact dermatitis (ACD) can be induced after a single skin contact with haptens: evidence using a mouse model of primary ACD // *J Invest Dermatol.* 2003. Vol. 120, №4. P. 641–647.
43. Sallusto F., Lenig D., Forster R. et al. Two subsets of memory T-lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions // *Nature.* 1999. Vol. 401. P. 708–712.
44. Sanders M.E., Makgoba M.W., Shaw S. Alterations in T cell subsets in multiple sclerosis and other autoimmune diseases // *Lancet.* 1988. Vol. 2, №8618. P. 1021.



45. Sigova A., Dedkova E., Zinchenko V., Litvinov I. A comparative study of the calcium system in memory T cells and naive T cells // FEBS Lett. 1999. Vol. 447. P. 1934–1938.
46. Smets L.A., Salomons G., van den Berg J. Glucocorticoid induced apoptosis in leukemia // Adv Exp Med Biol. 1999. Vol. 457. P. 607–614.
47. Talayev V., Zaichenko I., Babaykina O.N. et al. Ex vivo stimulation of cord blood mononuclear cells by dexamethasone and interleukin-7 results in the maturation of interferon- γ -secreting effector memory T cells // Clinical and experimental immunology. 2005. Vol. 141, №3. P. 440–448.
48. Tokoyoda K., Zehentmeier S., Hegazy A.N. et al. Professional memory CD4⁺ T lymphocytes preferentially reside and rest in the bone marrow // Immunity. 2009. Vol. 30, №5. P. 721–730.
49. Waters A., Easterbrook P., Dunbar P.R. Immune activation and CD8(1) T-Cell differentiation towards senescence in HIV-1 infection // PLoS Biol. 2004. Vol. 2. P. 20–33.
50. Wherry E.J., Teichgräber V., Becker T.C. et al. Lineage relationship and protective immunity of memory CD8 T cell subsets // Nature Immunology. 2003. Vol. 4. P. 225–234.
51. White H.D., Crassi K.M., Givan A.L. et al. CD3⁺, CD8⁺, CTL-activity within the human female reproductive tract: influence of stage of themenstrual cycle and menopause // J. Immunol. 1997. Vol. 158. P. 3017–3027.
52. Wiley R.E., Cwiartka M., Alvarez D. et al. Transient corticosteroid treatment permanently amplifies the Th2 response in murine model of asthma // J Immunol. 2004. Vol. 172, №8. P. 4995–5005.
53. Zhou Q., Bucher C., Munger M.E. et al. Depletion of endogenous tumor-associated regulatory T cells improves the efficacy of adoptive cytotoxic T cell immunotherapy in murine acute myeloid leukemia // Blood. 2009. Vol. 4. P. 3–6.

Об авторах

Лариса Сергеевна Литвинова — д-р мед. наук, Российский государственный университет им. И. Канта, e-mail: larisalitvinova@yandex.ru

Виктор Иванович Селедцов — д-р мед. наук, проф., Российский государственный университет им. И. Канта, e-mail: Seledtsov@rambler.ru

Валерия Владимировна Шуплецова — ст. преп., Российский государственный университет им. И. Канта.

Алевтина Александровна Гуцол — инженер, Российский государственный университет им. И. Канта, e-mail: Gutsol.alevtina@yandex.ru

Евгения Сергеевна Анищенко — инженер, Российский государственный университет им. И. Канта, e-mail: Jackson5385@gmail.ru

Authors

Prof. Larisa Litvinova, head of the Laboratory of Immunology and Cell Biotechnology at the IKSUR Science Park, e-mail: larisalitvinova@yandex.ru

Prof. Viktor Seletsov, head of the Centre for Medical Biotechnology, IKSUR, e-mail: Seledtsov@rambler.ru

Valeriya Shupletsova, Assistant Professor, Department of Bioecology, Faculty of Biology, IKSUR.

Alevtina Gutsol, laboratory engineer, Laboratory of Immunology and Cell Biotechnology at the IKSUR Science Park, e-mail: Gutsol.alevtina@yandex.ru

Yevgeniya Anischenko, laboratory engineer, Laboratory of Immunology and Cell Biotechnology at the IKSUR Science Park, e-mail: Jackson5385@gmail.ru