

УДК 571.27

Т-КЛЕТОЧНЫЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ НЕКОТОРЫХ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

© 2023 г. А. А. Квичанский¹, А. П. Большаков¹, *

¹Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

Поступила в редакцию 10.04.2023 г.

После доработки 11.04.2023 г.

Принята к публикации 12.04.2023 г.

Полиневропатии — это гетерогенная группа иммунно-опосредованных заболеваний, среди которых синдром Гийена-Барре и хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия занимают основное место. Напротив, боковой амиотрофический склероз чаще всего рассматривается как заболевание, развитие которого практически не связывают с изменениями функции иммунной системы. В представленном обзоре суммированы последние данные об изменениях в численности субпопуляций Т-лимфоцитов и их функции в крови и ликворе при указанных выше заболеваниях. Эти данные говорят о том, что НКТ-клетки и нарушение функционирования регуляторных Т-клеток могут играть важную роль в развитии обсуждаемых патологий. Обсуждается необходимость накопления и анализа данных по субпопуляциям Т-клеток, а также последовательности Т-клеточных рецепторов, HLA, и CD1 у пациентов для разработки подходов к диагностике и возможной терапии указанных заболеваний.

Ключевые слова: Т-лимфоцит, боковой амиотрофический склероз, хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия, синдром Гийена–Барре

DOI: 10.31857/S1027813323040155, **EDN:** OPWLXI

Исследования, проведенные в последние годы, говорят о том, что ряд заболеваний нервной системы ассоциирован с изменениями в функционировании иммунной системы. Часть неврологических заболеваний, такие как синдром Гийена–Барре (СГБ) и хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ХВДП), считаются приобретенными заболеваниями периферической нервной системы, в патогенезе которых ведущую роль играют первичные нарушения работы иммунной системы, включающие в себя активацию воспалительных процессов [1]. Предполагается, что одну из ведущих ролей в развитии полиневропатий играют Т-лимфоциты. В то же время существуют неврологические заболевания, при которых участие иммунитета в патогенезе заболевания является неочевидным, поскольку изменения в состоянии иммунитета носят атипичный характер. Ярким примером такого заболевания является боковой амиотрофический склероз (БАС), поскольку для него характерно изменение доли Т-регуляторных клеток в общей субпопуляции Т-клеток крови при очень слабом провоспалительном сдвиге в иммунитете и появлении в ряде случаев антител к некоторым белкам

моторных нейронов [2]. Существующие данные говорят о том, что при упомянутых заболеваниях может происходить накопление или, наоборот, потеря Т-клеток, осуществляющих контроль течения воспаления как в периферической, так и в центральной нервной системе. Однако особенно Т-клеточной компоненты иммунитета при данных заболеваниях остаются мало исследованными.

Упомянутые неврологические заболевания встречаются относительно редко (1.1–1.8 на 100000 человек для СГБ [3], 1–3 на 100000 человек для ХВДП [4], и 1.1–8.2 на 100000 человек для БАС [5]); поэтому работы, посвященные исследованиям разных аспектов патогенеза этих заболеваний, обычно включают лишь данные по нескольким пациентам и сфокусированы лишь на некоторых сторонах патогенеза, оставляя множество других аспектов нераскрытыми. Именно вследствие невысокой частоты встречаемости этих болезней происходит медленное накопление данных о них, и их этиология остается практически неизвестной.

СГБ и ХВДП прежде всего рассматриваются как заболевания периферической нервной системы, поскольку при них нарушается функция именно периферических нервов. Однако поиск

* Адресат для корреспонденции: 117485, Москва, ул. Бутлерова 5а, e-mail: ocrachek@yahoo.com.

биомаркеров этих заболеваний в крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) показал, что изменения наблюдаются как в крови, так и ЦСЖ. Важно отметить, что изменения в ЦСЖ включают в себя не только неспецифическое повышение уровня белка, но также изменения уровня специфических белков, причем для каждого заболевания набор белков достаточно специфичен и зависит от стадии заболевания. На данном вопросе мы останавливаться подробно не будем и адресуем читателя к последним обзорам по этой теме [6–8]. Изменения в уровне белков в ЦСЖ при указанных заболеваниях явно говорят о том, что патогенез этих заболеваний активно затрагивает ЦНС.

Значимую роль во взаимодействии центральной нервной системы (ЦНС) и иммунной системы (ИС) играют клетки, участвующие в формировании адаптивного иммунитета, а, если точнее, то Т-лимфоциты. Исследования, направленные на выяснение роли Т-клеток в функционировании ЦНС, показали, что эти клетки, несмотря на свою важнейшую роль в адаптивном иммунитете, являются важным фактором, поддерживающим нормальное функционирование ЦНС в условиях, когда активации иммунитета не происходит. Анализ функциональной роли Т-клеток в ликворе и хороидном сплетении здоровых животных показал, что Т-хелперы, локализованные в оболочках мозга и хороидном сплетении, критически необходимы для нормального функционирования мозга, обучения и формирования памяти [9].

Т-ЛИМФОЦИТЫ И ЦНС

Т-лимфоциты являются важной частью специфической иммунной системы. Они несут на своей поверхности гипервариабельный Т-клеточный рецептор (TCR), который распознает процессированный антиген в комплексе с молекулой главного комплекса гистологической совместимости 1 или 2 типа (MHC1/2). У зрелых клеток рецептор представляет из себя гетеродимер, состоящий из α и β , или γ - и δ -цепей ($\alpha\beta$ - и $\gamma\delta$ -клетки, соответственно). Каждая цепь TCR состоит из константного и вариабельного доменов. Вариабельные домены TCR формируются за счет альтернативной делеции экзонов из геномного локуса на хромосоме. При этой хромосомной перестройке происходит ряд хромосомных делеций и нематричных заполнений промежутков, что приводит к формированию уникальной последовательности зрелого гена TCR [10]. В дальнейшем, Т-лимфоциты подвергаются положительной селекции по способности TCR связывать MHC, отрицательной селекции по аутореактивности, и положительной селекции по способности узнавать презентируемый антиген. Т-клетка, прошедшая все стадии селекции, может сформировать клон, с уникаль-

ной последовательностью TCR. Далее, взаимодействие с антигеном может привести к размножению определенного клона Т-клеток. В зависимости от множества факторов представленность различных клонов TCR в организме может значительно различаться, что позволяет говорить о клональной экспансии [11].

Как было сказано выше, экспонирование антигена в комплексе с MHC необходимо для его распознавания при помощи TCR. MHC каждого типа в человеческой популяции представлены не менее чем сотней аллельных вариантов. Эти варианты могут обладать различным сродством как TCR, так и к презентируемым антигенам белковой природы [12]. Это разнообразие, вероятно, закрепилось для обеспечения эффективного популяционного иммунитета [13], но оно же приводит и к формированию склонности к аутоиммунным заболеваниям у носителей ряда аллелей [14]. Предполагается, что разные аллельные варианты MHC могут иметь сродство к разным фрагментам белка, презентуемого в MHC, а также, что фрагменты некоторых чужеродных белков могут иметь структуру, схожую с фрагментами собственных белков организмов. В результате у людей с разными аллельными вариантами MHC комплексы экспонируют на своей поверхности разные фрагменты одного и того же чужеродного белка. Это ведет к формированию разных TCR на один и тот же патоген, и у ряда людей с определенным аллельным вариантом MHC сформированный TCR может оказаться обладающим кросс-реактивностью к собственным антигенам. Этот важный аспект мы обсудим ниже в рамках раздела о невропатиях.

ПОДТИПЫ Т-КЛЕТОК

Выделяют несколько различных подтипов Т-клеток (рис. 1), но два наиболее многочисленных подтипа это Т-киллеры и Т-хелперы. Оба типа клеток экспрессируют TCR, имеющий либо α и β цепи либо γ и δ -цепи. Однако важно отметить, что $\alpha\beta$ -клетки относятся не только к двум упомянутым субпопуляциям, но также к субпопуляции NKT-клеток. Следует также подчеркнуть, что не все $\gamma\delta$ -клетки можно отнести к Т-киллерам или -хелперам, поскольку некоторая их часть не экспрессирует рецепторов, способных взаимодействовать с MHC (1 или 2), и предполагается, что они являются рецепторами, распознающими молекулы как белковой так и небелковой природы [15, 16]. Ниже мы очень коротко остановимся на основных типах Т-клеток, которые по современным данным могут участвовать в развитии рассматриваемых в нашей работе патологий ЦНС.

Т-киллеры распознают антигены в комплексе с молекулой рецептора MHC1, который экспрессирует большинство соматических клеток в организме. Часть белков, синтезированных в клетке,

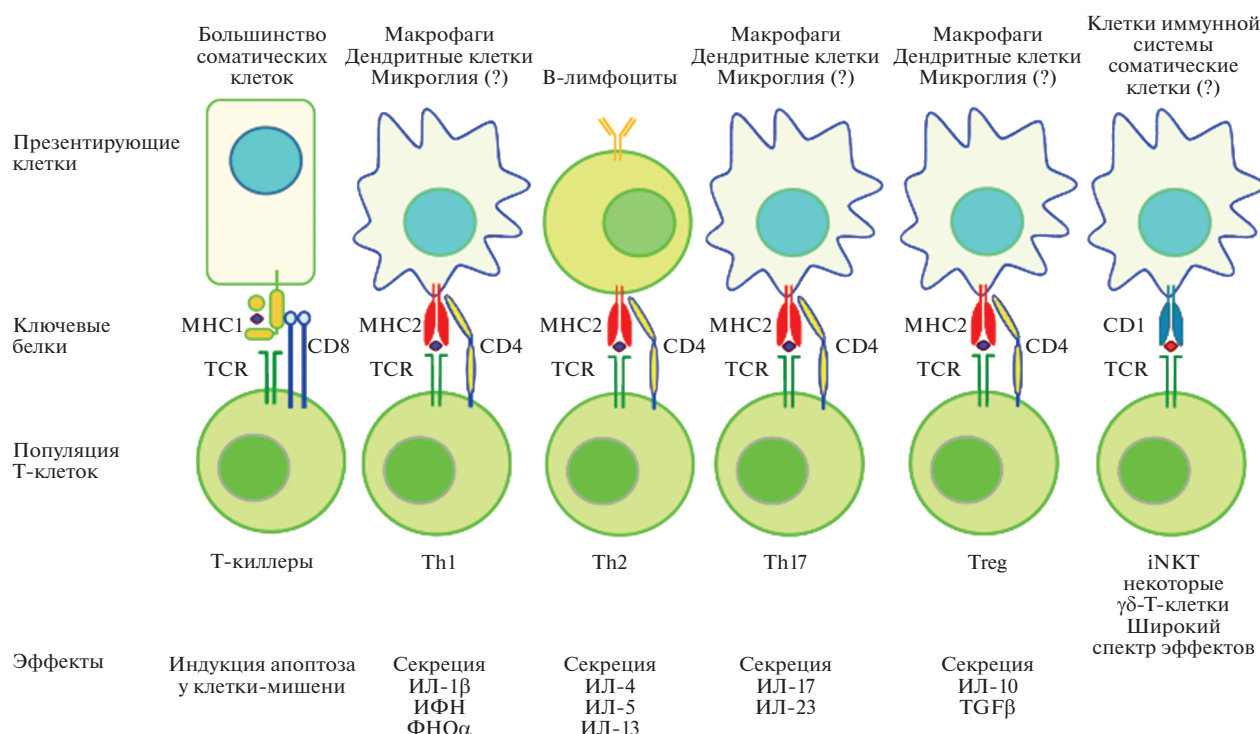


Рис. 1. Основные субпопуляции Т-клеток и их функции.

сразу после синтеза и созревания отправляется на расщепление до пептидов в протеасоме и часть этих пептидов затем экспонируется в комплексе с МНС1. Таким образом клетки демонстрируют иммунной системе профиль экспрессируемых в них белков [17]. Взаимодействие комплекса МНС1 + пептид и TCR Т-киллера обеспечивается корецептором CD8, который является маркером этой популяции лимфоцитов. В случае распознавания антигена при помощи TCR, Т-киллер активирует апоптоз в клетке-мишени. Т-киллеры, как правило, участвуют в противовирусной защите организма и в борьбе с новообразованиями, убивая клетки, экспрессирующие белки, не характерные для нормальной ткани [18]. Если же рассматривать нервную систему, то наиболее известен вклад Т-киллеров в патогенез рассеянного склероза, в ходе которого они участвуют в поражении белого вещества [19]. В то же время, они, по-видимому, постоянно присутствуют в мозге неврологически здоровых людей, вероятно, обеспечивая его противовирусную защиту [20]. В опытах на лабораторных животных была показана критическая важность Т-киллеров мозга для нормального функционирования гиппокамп-зависимой памяти [9]. Непосредственные механизмы функций, осуществляемых Т-киллерами в мозге в настоящее время практически неизвестны.

Т-хелперы являются критически важными клетками-регуляторами иммунных процессов. Они рас-

познают антиген в комплексе с МНС2 на поверхности специализированных антиген-презентирующих клеток (АПК), прежде всего, макрофагов, дендритных клеток, В-лимфоцитов и, вероятно, микроглии. Корецептор CD4 является маркером популяции Т-хелперов. Этот белок обеспечивает взаимодействие TCR и МНС2. После распознавания антигена, эти лимфоциты начинают паракринно секретировать про- и противовоспалительные цитокины, определяющие дальнейшую активность окружающих клеток иммунной системы. Спектр выделяемых цитокинов определяет принадлежность Т-хелпера к одной из функциональных популяций. Для ряда субпопуляций Т-хелперов известны функции, которые они выполняют по отношению к ЦНС. Th1-лимфоциты в ответ на активацию секретируют такие цитокины как IFNγ, ИЛ-1β, TNFα, при помощи которых они повышают функциональную активность тканевых макрофагов и микроглии, что позволяет предположить, что данная субпопуляция лимфоцитов активирует нейровоспалительную реакцию как в норме, так и при патологических процессах. Th17-лимфоциты также являются провоспалительными клетками, секретирующими ИЛ-17 и ИЛ-23, отмечена их важная роль в патогенезе астмы, атопического дерматита, постинсультных расстройств и расстройств депрессивного спектра. Регуляторные Т-лимфоциты (Treg), напротив, являются основными противовоспали-

тельными лимфоцитами клеточного иммунитета, секретирующими ИЛ-10 и TGF β . Показана их важная роль в защите мозга от долговременных последствий повреждения в моделях инсульта, депрессии, травмы и эпилепсии. Th2-лимфоциты являются основными индукторами гуморального иммунитета при помощи секреции ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13. Как правило, они взаимодействуют с МНС2 на поверхности В-клеток. Они подавляют активность Th1-лимфоцитов и активируют синтез антител В-лимфоцитами. Таким образом, они могут выступать в качестве противовоспалительных агентов применительно к воспалению в центральной нервной системе [21].

Важно подчеркнуть, функционирование Трег клеток имеет особенность, которая была описана на культивируемых клетках, а также *in vivo*. Эта особенность заключается в том, что при определенных условиях противовоспалительные Трег клетки могут терять свой фенотип и превращаться в клетки, секретирующие провоспалительные факторы. Возможность такой трансформации была показана не только у животных, но и при патологиях у человека [22]. Необходимо отметить также, что часто говорят не просто об утрате противовоспалительного и обретении провоспалительного фенотипа у Трег клеток, а об их трансформации в Th17 клетки, причем эта трансформация может носить обратимый характер [22].

Вопрос о наличии Т-хелперов непосредственно в ткани мозга остается предметом для дискуссии [23], поскольку для функциональной активации Т-хелперов необходим непосредственный контакт рецептора TCR на поверхности лимфоцита с комплексом МНС2 на мембране макрофага или клетки микроглии и представленным на нем антигеном. Известно, что под действием ИЛ-10 в мозге снижалась экспрессия МНС2, что может быть признаком снижения интенсивности презентации антигенов в ходе реализации противовоспалительной программы. Этот факт может служить косвенным доводом в пользу возможности миграции Т-хелперов в паренхиму головного мозга [24]. В то же время, показано, что в ЦНС мышей неизвестная субпопуляция Т-лимфоцитов была критически важна для нормализации поведения в ходе выздоровления в модели индукции депрессивно-подобного поведения однократным введением ЛПС. При этом, лимфоциты не являются основным источником ИЛ-10 в ткани головного мозга этих мышей [25]. В настоящее время известна возможность регуляции проницаемости ГЭБ для лимфоцитов при помощи цитокинового фона, в частности, при помощи IFN β [26]. Этот факт позволяет предположить возможность локального повышения проницаемости ГЭБ для лимфоцитов непосредственно в зоне нейровоспалительного процесса, к которому они могут добираться по градиенту хемокинов по со-

судам кровеносной сети. В то же время присутствие Т-хелперов в оболочках головного мозга и в сосудистом сплетении не подвергается сомнению [27]. Поскольку паутинная оболочка непосредственно прилежит к поверхности коры полушарий и гиппокампу и через нее проходят питающие мозг кровеносные сосуды, то лимфоциты из периваскулярного пространства паутинной оболочки могут секретировать различные регуляторные белки, в том числе и цитокины, в локальный мозговой кровоток или уходить в циркуляцию по кровеносным сосудам головного мозга. Кроме того, показана возможность прямой диффузии цитокинов из оболочки мозга в кору больших полушарий [28].

Как указано выше, классическое распознавание антигена Т-клетками основывается на распознавании пептида в комплексе с МНС. В 2000-х гг. была открыта способность ряда минорных субпопуляций Т-клеток распознавать липиды, экспонированные в комплексе с белками семейства CD1 на поверхности АПК. Наиболее изучены 2 субпопуляции Т-клеток, относящиеся к конкретным клонотипам. Первая – популяция $\gamma\delta$ -клеток, имеющая генотип V δ 1 и участвующая в защите эндотелия от инфекций. Эти клетки могут экспрессировать различные цитокины в зависимости от микроокружения. Основными цитокинами являются провоспалительные ИЛ-17 и ИФН γ , но под действием ИЛ-4 *in vitro* они начинают секретировать противовоспалительный ИЛ-10 [29]. Вторая субпопуляция – так называемые NKT-клетки, имеющие у человека TCR V α 24-J α 18. Эти клетки одновременно несут маркер CD56, не характерный для классических лимфоцитов, но экспрессируют общий Т-клеточный маркер CD3 и функционально подобны классическим Т-лимфоцитам. Они могут нести CD4 и CD8 на поверхности (или не нести оба) и функционально подобны классическим Т-лимфоцитам. Они могут нести CD4 и CD8 на поверхности и функционировать подобно Т-киллерам и Т-хелперам [30, 31]. В отличие от классических Т-лимфоцитов, NKT-клетки способны ингибировать активность Т-киллеров в ходе непосредственного контакта, без секреции цитокинов в среду [32]. Было показано, что NKT-клетки присутствуют в ЦСЖ и, по-видимому, могут участвовать в развитии патологий ЦНС [33].

Исследование Т-клеточных субпопуляций, находящихся у людей в оболочках головного мозга и сосудистых сплетениях ЦНС, не представляется возможным по этическим соображениям, поэтому основными клетками, которые исследуют при различных патологиях нервной системы остаются клетки, находящиеся в ЦСЖ спинного мозга. Основными иммунными клетками, находящимися в ликворе центрального канала спинного мозга, являются Т-клетки, причем большую их часть составляют CD4-положительные Т-хелпе-

ры [34–36]. В ряде работ показано, что субпопуляция Т-клеток ликвора по репертуару Т-клеточных рецепторов существенно отличается от Т-клеток крови и, по всей видимости, имеет специфичность к антигенам, имеющим отношение к нервной системе. Между кровью и ликвором постоянно происходит обмен Т-клетками. Основной обмен происходит в лептоменингеальном пространстве и в хороидном сплетении, причем в норме у мышей для диффузии меченных клеток из крови в ткань мозга достаточно 2 ч, однако, накопление в ткани ЦНС Т-клеток, имеющих рецептор к ЦНС-специфичному антигену, происходит медленнее и может занять около 24 ч [37]. Основную группу Т-клеток в ЦСЖ составляют клетки памяти, в то время как в крови большую часть CD4- и CD8-лимфоцитов составляют naive клетки [36, 38].

На основании того, что Т-клетки могут выступать в качестве регуляторов воспалительного процесса, предполагается, что в основе развития некоторых нейродегенеративных, а также неврологических заболеваний может лежать появление или гибель определенных субпопуляций Т-клеток, имеющих Т-клеточные рецепторы (TCR) к некоторым специфическим для нервной системы антигенам.

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПОЛИНЕВРОПАТИИ

Воспалительные полиневропатии — это приобретенные заболевания в основном периферических нервов, которые могут возникать в любом возрасте; полиневропатии можно подразделить на острые и хронические. Острые формы полиневропатий развиваются и стихают в течение 4 нед., в то время как хронические формы могут продолжаться в течение 8 или более нед. Наиболее распространенная форма острой воспалительной полиневропатии — это синдром Гийена–Барре. Наиболее распространенной формой хронической воспалительной полиневропатии является хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ХВДП).

ХВДП — это клинически гетерогенная иммуноопосредованная периферическая нейропатия, имеющая прогрессирующее или рецидивирующее-ремиттирующее течение [39]. Основными симптомами ХВДП являются слабость в конечностях, ухудшение чувствительности и демиелинизация периферических (сенсорных и моторных) нервов. Основной терапией ХВДП является подавление функции иммунитета с помощью кортикостероидов, внутривенного введения иммуноглобулинов, и плазмафереза. Универсальной терапии не существует, и разные пациенты отвечают на разные виды терапии; до 20% пациентов не отвечает ни на один из видов упомянутой терапии [39].

В настоящее время выделяют типичные и атипичные формы ХВДП [1, 40]. Типичная форма ХВДП характеризуется симметричной полиневропатией, которая захватывает как проксимальные так и дистальные части конечностей и может захватывать как преимущественно сенсорные, так и преимущественно моторные нервы, а также оба типа нервов. Атипичная форма ХВДП включает в себя несколько дополнительных подтипов (в скобках указано сокращенное английское название):

1. Дистальная симметричная приобретенная полинейропатия (DADS);
2. Мультифокальная демиелинизирующая сенсорная и моторная нейропатия (MADSAM);
3. Редкая хроническая атаксическая нейропатия, ассоциированная с офтальмоплегией, IgM парапротеинами, холодовыми агглютинаинами и антителами к дисахаридам (CANOMAD).

Механизмы, инициирующие различные формы ХВДП, остаются до сих пор неизвестными, хотя в некоторых случаях есть данные о заболеваниях, перенесенных незадолго до развития ХВДП. Так, было показано, что в ряде случаев перенесенные вирусные инфекции могут предшествовать развитию ХВДП [41]. В ряде случаев ХВДП коморбидна с сахарным диабетом или с моноклональной гаммапатией [42], однако, несмотря на эти данные, факторы, провоцирующие ХВДП, остаются неизвестными.

Синдром Гийена–Барре (СГБ) — это острая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия и по своей симптоматике в значительной степени схожа с ХВДП. В отличие от ХВДП, СГБ очень часто ассоциируют с различными вирусными и бактериальными заражениями, которые провоцируют формирование либо кросс-реактивных антител с аутоиммунными свойствами либо кросс-реактивных Т-клеток, узнающих некоторый аутоантиген [43]. В ряде случаев описано развитие СГБ после черепно-мозговой травмы или хирургического вмешательства [44]. В клинической практике дифференциальная диагностика ХВДП и СГБ зачастую может быть проблемной и постановка точного диагноза может потребовать длительного наблюдения врачей [45]. Несмотря на ярко выраженную аутоиммунную картину патогенеза, терапия стероидными препаратами при СГБ противопоказана, в отличие от ХВДП [45], что указывает на существенно отличные механизмы, вовлеченные в патогенез этих двух заболеваний. В большинстве случаев удается идентифицировать вирус или бактерии, спровоцировавшие развитие СГБ. Среди них такие распространенные вирусы, как вирус герпеса, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барра и др. [43], однако, до сих пор остаются непонятными факторы, способствующие возникновению СГБ лишь у некото-

рых людей. По крайней мере, для части микроорганизмов, провоцирующих СГБ показано, что они индуцируют активацию адаптивного иммунитета и формирование Т- и В-лимфоцитов против антигенов атаковавшего микроорганизма. Однако в ряде случаев оказывается, что либо ТCR либо антитела, сформированные против чужеродного антигена, имеют кросс-реактивность с белками или липидами самого организма, что провоцирует развитие аутоиммунной реакции, приводящей к нарушению функций периферической нервной системы [43]. Существуют данные о том, что фактором, способствующим формированию кросс-реактивных ТCR, является специфический аллельный набор главного комплекса гистосовместимости либо белков семейства CD1, ответственных за презентацию липидных антигенов [43]. Однако данных для окончательного вывода об ассоциации определенного типа антиген-презентирующих белковых комплексов и развитием СГБ в настоящее время недостаточно.

УЧАСТИЕ Т-КЛЕТОК В РАЗВИТИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПОЛИНЕВРОПАТИЙ

Исследования Т-клеток крови при СГБ показали, что, несмотря на то, что основным иммунным элементом патогенеза СГБ считается гуморальный иммунитет, в ряде случаев наблюдается клональная экспансия Т-клеток [46], причем не только $\alpha\beta$ -клеток, но и $\gamma\delta$ -клеток [47]. Исследование субпопуляций Т-клеток в крови во время прогрессирования заболевания показало, что при СГБ доля CD4- и CD8-положительных Т-клеток в крови меняется в зависимости от инфекции, вызвавшей СГБ. Однако наиболее типичные изменения в составе клеток во время фазы прогрессирования заболевания включали в себя увеличение доли активированных CD8 клеток и провоспалительных CD4/CD29-положительных клеток, а также снижение доли наивных CD4 клеток [48]. Ниже мы увидим, что изменения наблюдаются также в ЦСЖ.

Исследования различных компонентов адаптивного клеточного иммунитета показали, что ХВДП сопровождается клональной экспансией Т-киллеров в крови [49, 50]. Важно отметить, что вывод о клональной экспансии делался на основе спектра типирования V-региона β -цепи Т-клеточного рецептора, как обеспечивающего основное разнообразие Т-клеточного рецептора у $\alpha\beta$ -клеток. Анализа варибельной части альфа цепи, а также гамма и дельта цепей не проводилось. Несмотря на то, что клональная экспансия наблюдается в основном среди Т-киллеров, изменения наблюдаются также и в популяции Т-хелперов. Количественная оценка числа Т-хелперов выявила существенный рост числа Т-хелперов в крови у пациентов с ХВДП, при этом число Т-киллеров

не меняется [51]. Таких изменений, однако, не было обнаружено в другом исследовании [52]. Важно отметить, что разделение пациентов на группы по форме ХВДП в упомянутых исследованиях не проводилось. Последующие исследования [53, 54] уже разделяли пациентов по формам заболевания и показали, что при атипичных формах ХВДП увеличивается число Т-клеток в крови, причем происходит это за счет увеличения числа Т-хелперов, в то время как при типичной форме ХВДП таких изменений не наблюдается [53], что подтверждает данные работы [52]. Кроме того, было показано, что ХВДП сопровождается ослаблением иммуносупрессорной функции Трег клеток [52, 55], причем фазы обострения ХВДП сопровождалась снижением числа Трег лимфоцитов в крови [55]. Описанные выше изменения Т-клеточной компоненты адаптивного иммунитета носят неспецифический характер. Однако были обнаружены также специфические изменения, а именно появление Т-клеток, реагирующих на компоненты миелиновых оболочек P0 и MBP, а также белок Neurofascin, участвующий в формировании перехвата Ранвье [54]. Последнее является очень существенной деталью, поскольку часть патологий, которые раньше относили к ХВДП, недавно решено было выделить в отдельную группу — аутоиммунные нодопатии, и одним из важных диагностических критериев для отнесения к этой группе является наличие антител к белкам перехвата Ранвье, в том числе к Neurofascin [56].

Все перечисленные исследования включали в себя только Т-клетки, выделенные из крови. В ряде работ также проводился анализ Т-клеток в биопсии периферических нервов при СГБ и ХВДП. Эти работы показали, что отсутствует значимая корреляция между регистрируемыми неврологическими нарушениями и количеством иммунных клеток, обнаруженных в биопсии икроножного нерва [57–59]. Кроме того, было показано, что наряду с $\alpha\beta$ -клетками у некоторых пациентов происходит значимое накопление $\gamma\delta$ -клеток, причем это накопление характерно не только для ХВДП и СГБ, но и других заболеваний [57]. Также было обнаружено, что в биопсиях нервов при ХВДП наблюдается клональная экспансия CD8-положительных Т-клеток [49], а также в ряде случаев появляются НКТ клетки [31]. Вообще говоря, на основе результатов, полученных на биопсии икроножного нерва, сделать какие-либо значимые выводы о патогенезе обсуждаемых заболеваний представляется очень проблематичным, поскольку наиболее сильным изменениям подвергается не этот нерв, а нервные корешки, выходящие из спинного мозга, и в настоящий момент сложно сказать насколько Т-клетки, обнаруженные в икроножном нерве, обладают специ-

фичностью к тем же антигенам, что и Т-клетки в корешках спинного мозга.

Как уже отмечалось выше, ХВДП и СГБ сопровождаются повышением уровня ряда цитокинов (CXCL10, CCL7, IL8, IL1 α , BAFF) в ЦСЖ [7, 60]. CXCL10 является мощным активатором функции Т-клеток [61], и как CCL7 и IL8 (CXCL8) относится к ряду провоспалительных цитокинов [62], поэтому можно было бы ожидать изменений в состоянии Т-клеток в ликворе. Единственная опубликованная к настоящему моменту работа, в которой анализировался клеточный состав в ликворе при СГБ и ХВДП — это работа [33]. В ней показано, что при ХВДП и СГБ наблюдаются схожие изменения в ликворе — повышение концентрации белка, повышение проницаемости ГЭБ (или, точнее, повышение уровня альбумина в ЦСЖ с пропорциональным повышением уровня иммуноглобулинов). Авторам удалось обнаружить значимое отличие между ХВДП и СГБ — увеличение доли НКТ клеток в ликворе при ХВДП. По мнению авторов, многофакторное сравнение, учитывающее долю НКТ клеток, долю Т-клеток, и долю моноцитов в ликворе может лечь в основу создания диагностического критерия, позволяющего отличить ХВДП от СГБ. Данное предложение, как отмечают сами авторы, требует дальнейших подтверждений, поскольку СГБ и ХВДП представляют собой очень гетерогенный набор патологий с несколькими стадиями течения заболевания и остается неясным, какой стадии каждого заболевания, а также моменту с начала заболевания, соответствуют обнаруженные зависимости. Необходимо отметить, что НКТ клетки имеют Т-клеточный рецептор для распознавания гликолипидов и увеличение их доли в ликворе при ХВДП может косвенно указывать на возможный элемент патогенеза данного заболевания, однако, остается все же непонятным, что может выступать в качестве возможного патогена, индуцирующего формирование Т-клеточного рецептора с аутоиммунной кросс-реактивностью, приводящей к формированию заболевания. В связи с тем, что изменения в клеточном составе ЦСЖ при СГБ и ХВДП ярко выражены, можно предполагать, что при этих патологиях также могут меняться характеристики и клональность Т-клеток ликвора, однако, эти параметры до сих пор не анализировались.

Важным отличием СГБ от ХВДП является то, что СГБ является монофазным заболеванием и при лечении наблюдается постепенное улучшение, в то время как ХВДП может прогрессировать либо характеризоваться рецидивирующе-ремиттирующим течением. Несмотря на то, что аутоиммунная природа обоих заболеваний не вызывает сомнений, факторы, определяющие разницу в характере течения заболевания не ясны. В работах, посвященных патогенезу СГБ и ХВДП

предполагают, что провоцирующий фактор, как правило, инфекционное заболевание, приводит к формированию клона Т- или В-клеток, кросс-специфичных не только к антигенам патогена, но и к аутоантигенам. Однако возможен и альтернативный путь патогенеза, не оцененный в экспериментальных работах. Известно, что в крови здоровых людей достаточно часто находят клетки, специфичные к аутоантигенам-мишеням при СГБ и ХВДП, например, к МВР [63]. Более того, в исследованиях на животных показано, что Т-клетки, специфичные к другому иммуногенному аутоантигену миелина MOG, критически важны для формирования долговременной памяти [64]. Это позволяет предположить, что такие клетки либо осуществляют трофическую поддержку функционирования нервов [65], либо, являясь Treg, превентивно защищают нервы от возможных атак иммунной системы. В случае вторжения патогена эти клетки, распознавая сходные антигены, могут изменить свой фенотип и, как следствие спектр выделяемых цитокинов.

Можно предположить, что одним из факторов, предрасполагающих к неуклонному прогрессированию ХВДП, может являться трансформация Treg клеток в провоспалительные Т-клетки, особенно Th17. Схожая ситуация возможна и при рецидивирующем течении, когда возникновение рецидива может быть результатом той же самой трансформации. Известна возможность трансдифференцировки Treg в Th17 и Th17 в Treg под действием различных субпопуляций макрофагов *ex vivo* [66]. Можно предположить, что различные субпопуляции макрофагов могут получать неодинаковую трофическую поддержку в условиях инфекционной провокации, что может приводить к появлению макрофагов, способствующих трансдифференцировке Т клеток. Последнее может приводить к изменению характера иммунной компоненты патологического процесса и развитию либо интенсивного воспаления, либо, наоборот, фазы ремиссии.

Еще одним возможным патологическим механизмом развития и прогрессирования ХВДП может являться взаимный антагонизм между Treg и НКТ-клетками. Данный антагонизм показан для аллергической астмы — другого аутоиммунного заболевания, также, поддающегося терапии кортикостероидами. Nguyen и др. показали *ex vivo* прямую и специфическую цитотоксичность CD4⁺-НКТ-клеток по отношению к Treg, что может приводить к снижению функциональной активности и количества Treg у пациентов. Более того, эта цитотоксичность была повышена у пациентов с аллергической астмой по сравнению с неаллергической астмой и здоровым контролем и снижалась под действием кортикостероидов [67]. Существуют данные и об обратном эффекте — подавлении функциональности НКТ-клеток под

действием Трег [68]. В отличие от СГБ, ХВДП характеризуется увеличением представленности NKT-клеток в ЦСЖ пациентов [33]. По-видимому, колебания равновесия между активностью NKT- и Трег-клеток также могут лежать в основе ремитирующего течения заболевания. Можно предположить, что CD4⁺-NKT-клетки не участвуют в патогенезе СГБ, что объясняет устойчивость этой патологии к кортикостероидам. К сожалению, данные о взаимных прямых взаимодействиях NKT-клеток и Трег при ХВДП и СГБ не описаны в литературе.

Как мы описали выше СГБ и ХВДП являются очень гетерогенными группами заболеваний, из которых, скорее всего, при дальнейших исследованиях удастся выделить группы заболеваний с четкими критериями для диагностики (как, например, вышеупомянутые нодопатии). Для выявления возможных диагностических критериев, а также мишеней для терапии при данных заболеваниях необходимо учитывать следующий набор факторов:

- (1) агент, индуцировавший заболевание,
- (2) TCR и/или В-клеточный рецептор (антите-ло), связывающийся с патогеном и обладающий потенциальной кроссреактивностью,
- (3) вариант HLA и CD1 у пациента.

При наличии такой информации возможно создание терапии, направленной на селективное подавление Т- и В-клеток, несущих рецептор, обладающий кросс-реактивностью.

БАС

Боковой амиотрофический склероз является клинически гетерогенным заболеванием и по некоторым симптомам схож с ХВДП (например, слабость в конечностях), однако, имеет ряд признаков, позволяющих отделить его от ХВДП (например, появление патологических рефлексов) [69]. Тем не менее, ХВДП может быть в ряде случаев неверно диагностирована как боковой амиотрофический склероз, несмотря на существенную разницу в патогенезе и течении этих заболеваний [70]. БАС, по всей видимости, является гетерогенной группой заболеваний, поскольку для нее описаны семейные формы, ассоциированные с точечными мутациями в генах SOD1, C9orf72, TARDBP, FUS, и т.д. [71], однако, подавляющее большинство случаев сейчас все-таки рассматривается как спорадические.

Течение БАС безусловно включает в себя иммунную компоненту (повышение уровня С реактивного белка, уровня иммуноглобулинов в крови [72], а также уровня белков острой фазы в сыворотке пациентов [73], и появление окисленных белков в сыворотке крови [74]). Однако, эти изменения часто относят к реакции иммунной си-

стемы на отмирающую ткань нервной системы и не рассматривают как первичное звено патогенеза БАС. Более того, БАС практически не рассматривается как заболевание, патогенез которого вовлекает иммунитет, поскольку терапия с помощью иммуносупрессантов не оказывает никакого влияния на течение заболевания [2]. Анализ Т-клеточной компоненты иммунитета показал, что при БАС повышается доля активированных Т-хелперов и Т-киллеров как в крови так и ЦСЖ, причем предполагается, что активация Т-хелперов в ЦСЖ происходит именно в спинномозговом канале, а не за счет диффузии активированных Т-клеток в ликвор [75]. Кроме того, при БАС выявили достаточно необычные изменения — уменьшение доли регуляторных Т-клеток среди общей субпопуляции Т-клеток [76, 77], причем было обнаружено, что у пациентов с БАС снижены иммуносупрессорные свойства Трег клеток [78]. Общее число Трег клеток в крови при этом могло как падать [77, 79], так и не меняться [80]. Здесь необходимо сделать одно важное отступление о данных, полученных на мышах с мутацией G93A в гене SOD1, обнаруженной у больных с семейной формой БАС. На этих животных было показано, что возникновение патологии, схожей с БАС, сопровождается сначала увеличением числа Трег клеток, а затем снижением числа этих клеток [79]. Эти данные наводят на мысль о том, что в зависимости от стадии БАС у пациентов может также наблюдаться разное число Трег в крови. Поиск корреляции у пациентов между скоростью прогрессирования заболевания и числом Трег выявил обратную корреляцию между этими параметрами, указывая на то, что Трег клетки могут играть важную роль в патогенезе БАС и тормозить развитие патологии [77, 79]. Важно отметить, что среди Трег клеток значимое снижение числа происходило в субпопуляции эффекторных Трег клеток (CD45RO⁺) [77]. Возвращаясь в данный, полученный на трансгенных мышах с семейной мутацией, можно также отметить, что инъекции И-2с этим мышам приводили к экспансии эффекторных Трег клеток, которые затем накапливались в вентральных рогах спинного мозга, что сопровождалось замедлением прогрессирования заболевания [77]. Существуют данные о том, что защитным эффектом могут обладать не только Трег клетки, но и везикулы, секретируемые этими клетками [81]. Эти данные послужили основой для создания Трег терапии БАС.

Клинические испытания подхода, направленного на увеличение доли аутологических Т-клеток в крови у пациентов с БАС, показали положительный результат [82, 83], причем Трег терапия замедляла повышение уровня белков острой фазы, а также снижала уровень окисленных белков в сыворотке крови [74]. Для начала необходимо отметить, что обнаруженный положительный эф-

фект лечения с помощью аутологичных Трег-клеток не является очень однозначным, что отмечают даже сами авторы [83], поскольку в случае быстро прогрессирующего БАС, сопровождающегося сильным повышением уровня провоспалительных цитокинов, терапия не имела явного эффекта. Возможно, что как и при других заболеваниях, характеризующихся сильной гетерогенностью, Трег-терапия может быть эффективной только в ряде случаев, однако, конкретные критерии включения пациентов с БАС для анализа терапии пока не ясны.

Важно также отметить, что Трег-терапия влияла на интенсивность течения воспаления [74], что ставит под вопрос интерпретацию данных об активации иммунитета при БАС всего лишь как о реакции организма на протекающий дегенеративный процесс. Тот факт, что подавление иммунной реакции с помощью Трег, но не с помощью стероидных средств, может замедлять течение БАС указывает на возможный элемент патогенеза БАС, который зависит от иммунитета. В данном случае речь идет о том, что неселективное подавление воспалительной реакции неэффективно, а восстановление иммуносупрессорных свойств и увеличение числа иммуносупрессорных Трег-клеток может оказывать положительный эффект. Последнее говорит о избирательности, которая необходима для достижения положительного эффекта и чем эта избирательность может быть обусловлена в настоящий момент не ясно. Предположительно, избирательность может определяться TCR некоторых Трег-клеток, которые за счет специфического рецептора могут находить необходимую нишу в организме, в которой важно остановить воспалительный процесс или за счет секреции некоторых цитокинов активировать процесс, препятствующий нейродегенерации. Если принципиальным моментом является ингибирование воспаления, то альтернативным вариантом для Трег-терапии может быть поиск воздействий, восстанавливающих угнетенную функцию Трег-клеток и/или сдвигающих баланс Th17/Трег в сторону Трег-клеток. Однако в настоящее время фармакологические агенты или другие терапевтические воздействия, способные выполнять указанные функции в организме, неизвестны. В любом случае, если участие Трег-клеток в патогенезе БАС подтвердится дальнейшими исследованиями, необходим поиск TCR, ответственных за развитие положительного эффекта Трег-терапии, а также поиск ассоциаций между TCR и аллельными вариантами MHC, для разработки персональной терапии для каждого пациента с БАС.

Причины, вызывающие снижение доли и функциональности Трег в периферической крови и, вероятно, в ЦСЖ [84] пациентов с БАС остаются неизвестными. В ряде работ одновременно со

снижением представленности Трег наблюдали повышение доли NK- и NKT-клеток в периферической крови пациентов [80, 85]. У мышей, несущих мутантную супероксиддисмутазу (генетическая модель БАС) и у пациентов с БАС, было обнаружено проникновение NK-клеток в спинной мозг. Кроме того, у мышей было обнаружено зависимость от NK-клеток и IFN γ снижение проникновения Трег в спинной мозг и экспрессии мРНК *Foxp3* — ключевого транскрипционного фактора Трег [86]. К сожалению, авторы данной работы ограничились изучением NK-клеток, принадлежащих к неспецифической иммунной системе, несмотря на то, что использовали антитела к CD3 для негативной сортировки NK-клеток и антитела к неспецифическому для NK/NKT маркеру NK1.1 [87] для удаления NK-клеток. Последнее не позволяет утверждать, что NKT-клетки не участвуют в обнаруженном эффекте. Таким образом, несмотря на то, что БАС и ХВДП являются разными патологиями, изменения в уровне некоторых подтипов Т-клеток очень схожи и это может указывать на некоторый общий элемент в развитии этих патологий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем обзоре мы рассмотрели несколько неврологических заболеваний, каждое из которых фактически является также группой заболеваний с внешне схожей симптоматикой. Хотя в случае рассмотренных невропатий существуют универсальные терапевтические подходы, способные улучшить состояние пациентов, накопленные данные о патогенезе этих заболеваний говорят о том, что излечение, с высокой вероятностью, возможно только при персонализированном иммунологическом подходе. Суммированные нами данные говорят о том, что СГБ, ХВДП и БАС, несмотря на большие различия в патогенезе, имеют общий элемент в патогенезе, который адресует к характерным изменениям в специфическом иммунитете. Эти изменения включают в себя либо появление аутоиммунных Т- и/или В-клеток (СГБ, ХВДП) либо подавление функции Трег-клеток и увеличение числа NKT-клеток (ХВДП, БАС). В любом случае речь идет о клетках, обладающих специфичностью к аутоантигенам, и, в зависимости, от патологии это могут быть как про- так и противовоспалительные клетки. Скорее всего, разработка диагностики и терапии рассмотренных заболеваний потребует длительного накопления иммунологических данных, включая аллельные варианты не только MHC, но и CD1, данных о микробиоте пациентов, и, конечно, данных об ассоциациях между последовательностью TCR и MHC. Эти данные должны в себя включать, по всей видимости, не только последовательности, но и принадлежность Т-клетки к од-

ной из субпопуляций для более легкой идентификации клеток, на которые должна быть направлена терапия.

Возникший в нашем обзоре аспект, касающийся трансформации Трег клеток и, если говорить более широко, изменение фенотипа Т-клеток, может указывать на некий общий механизм развития рецидивов заболеваний, включая не только ХВДП, но и рассеянный склероз и множество других заболеваний, не относящихся к нервной системе. Возможно, что одним из аспектов старения является медленное накопление аутоиммунных Т-клеток с неустойчивым фенотипом, которые при изменении гормонального фона или других факторов в организме может приводить к развитию нескольких очагов воспаления и увеличению нагрузки на иммунную систему и организм, усугубляя тем самым течение патологии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа поддержана грантом Автономной некоммерческой организаций “Московский центр инновационных технологий в здравоохранении” 0408-1/22 (договор 0408-1/22-1НИР).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Этическое одобрение. Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием животных в качестве объектов.

Информированное согласие. Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей в качестве объектов исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Супонева Н.А., Наумова Е.С., Гнедовская Е.В. // Нервно-мышечные болезни. 2016. V. 6. № 1. P. 44–53.
2. Malaspina A., Puentes F., Amor S. // Int. Immunol. 2015. V. 27. № 3. P. 117–129.
3. Хакимова А.Р., Попова Н., Якупов Э. // Вестник современной клинической медицины. 2014. V. 7. № 2. P. 183–187.
4. Кантимирова Е., Шнайдер Н. // Вестник КБ № 51. 2009. V. 3. № 7. P. 24–27.
5. Бакулин И.С., Закройщикова И.В., Супонева Н.А., Захарова М.Н. // Нервно-мышечные болезни. 2017. V. 7. № 3. P. 10–20.
6. Roggenbuck J.J., Boucraut J., Delmont E., Conrad K., Roggenbuck D. // Ann. Transl. Med. 2018. V. 6. № 17. P. 337–337.
7. Krause K., Wulf M., Sommer P., Barkovits K., Vorgerd M., Marcus K., Eggers B. // Diagnostics. 2021. V. 11. № 9. P. 1522.
8. Bourque P.R., Brooks J., Warman-Chardon J., Breiner A. // J. Neurol. 2020. V. 267. № 3. P. 746–751.
9. Zarif H., Nicolas S., Guyot M., Hosseiny S., Lazzari A., Canali M.M., Cazareth J., Brau F., Golzner V., Dourneau E., Maillaut M., Luci C., Paquet A., Lebrigand K., Arguel M.J., Daoudlarian D., Heurteaux C., Glaichenhaus N., Chabry J., Guyon A., Petit-Paitel A. // Brain. Behav. Immun. 2018. V. 69. P. 235–254.
10. Bassing C.H., Swat W., Alt F.W. // Cell. 2002. V. 109. P. S45–55.
11. Bhattacharyya N.D., Feng C.G. // Front. Immunol. 2020. V. 11. P. 624.
12. Abualrous E.T., Sticht J., Freund C. // Curr. Opin. Immunol. 2021. V. 70. P. 95–104.
13. Radwan J., Babik W., Kaufman J., Lenz T.L., Winternitz J. // Trends Genet. 2020. V. 36. № 4. P. 298–311.
14. Naito T., Okada Y. // Semin. Immunopathol. 2022. V. 44. № 1. P. 15–28.
15. Wo J., Zhang F., Li Z., Sun C., Zhang W., Sun G. // Front. Immunol. 2020. V. 11. P. 2740.
16. Vantourout P., Hayday A. // Nat. Rev. Immunol. 2013. 132. V. 13. № 2. P. 88–100.
17. Sijts E.J.A.M., Kloetzel P.M. // Cell Mol. Life Sci. 2011. V. 68. № 9. P. 1491–1502.
18. Veroni C., Aloisi F. // Front. Immunol. 2021. V. 12. P. 665718.
19. Fransen N.L., Hsiao C.C., Van Der Poel M., Engelenburg H.J., Verdaasdonk K., Vincenten M.C.J., Remmerswaal E.B.M., Kuhlmann T., Mason M.R.J., Hamann J., Smolders J., Huitinga I. // Brain. 2020. V. 143. № 6. P. 1714–1730.
20. Smolders J., Heutinck K.M., Fransen N.L., Remmerswaal E.B.M., Hombrink P., ten Berge I.J.M., van Lier R.A.W., Huitinga I., Hamann J. // Nat. Commun. 2018. V. 9. № 1.
21. Wang S., Zhang H., Xu Y. // Neurol. Res. 2016. V. 38. № 6. P. 495–503.
22. Lee W., Lee G.R. // Exp. Mol. Med. 2018. V. 50. № 3.
23. Lopes Pinheiro M.A., Kooij G., Mizze M.R., Kamermans A., Enzmann G., Lyck R., Schwaninger M., Engelhardt B., de Vries H.E. // Biochim. Biophys. Acta. 2016. V. 1862. № 3. P. 461–471.
24. Zhou K., Zhong Q., Wang Y.-C., Xiong X.-Y., Meng Z.-Y., Zhao T., Zhu W.-Y., Liao M.-F., Wu L.-R., Yang Y.-R., Liu J., Duan C.-M., Li J., Gong Q.-W., Liu L., Yang M.-H., Xiong A., Wang J., Yang Q.-W. // J. Cereb. Blood Flow Metab. 2017. V. 37. № 3. P. 967–979.
25. Laumet G., Edralin J.D., Chiang A.C.A., Dantzer R., Heijnen C.J., Kavelaars A. // Neuropsychopharmacology. 2018. V. 43. № 13. P. 2597–2605.
26. Prat A., Biernacki K., Antel J.P. // J. Autoimmun. 2005. V. 24. № 2. P. 119–124.
27. Radjavi A., Smirnov I., Derecki N., Kipnis J. // Mol. Psychiatry. 2014. V. 19. № 5. P. 531–533.
28. Wu Z., Zhang J., Nakanishi H. // J. Neuroimmunol. 2005. V. 167. № 1–2. P. 90–98.
29. Mao Y., Yin S., Zhang J., Hu Y., Huang B., Cui L., Kang N., He W. // Cell. Mol. Immunol. 2016. V. 13. № 2. P. 217–228.
30. Almeida J.S., Casanova J.M., Santos-Rosa M., Tarazona R., Solana R., Rodrigues-Santos P. // Int. J. Mol. Sci. 2023. V. 24. № 3. P. 2743.

31. Illés Z., Kondo T., Newcombe J., Oka N., Tabira T., Yamamura T. // *J. Immunol.* 2000. V. 164. № 8. P. 4375–4381.
32. Terrazzano G., Bruzzaniti S., Rubino V., Santopaolo M., Palatucci A.T., Giovazzino A., La Rocca C., de Candia P., Puca A., Perna F., Procaccini C., De Rosa V., Porcellini C., De Simone S., Fattorusso V., Porcellini A., Mozzillo E., Troncone R., Franzese A., Ludvigsson J., Matarese G., Ruggiero G., Galgani M. // *Nat. Metab.* 2020. V. 2. № 2. P. 142–152.
33. Heming M., Schulte-Mecklenbeck A., Brix T., Wolbert J., Ruland T., Klotz L., Meuth S.G., Gross C.C., Wiendl H., Meyer Zu Hörste G. // *Front. Immunol.* 2019. V. 10. № MAR. P. 515.
34. Schulte-Mecklenbeck A., Kleffner I., Beuker C., Wirth T., Hartwig M., Schmidt-Pogoda A., Klotz L., Hansen W., Wiendl H., Meuth S.G., Gross C.C., and Minnerup J. // *Eur. J. Neurol.* 2019. V. 26. № 6. P. 919–926.
35. Mix E., Olsson T., Correale J., Kostulas V., Link H. // *Scand. J. Immunol.* 1990. V. 31. № 4. P. 493–501.
36. Pappalardo J.L., Zhang L., Pecsok M.K., Perlman K., Zografou C., Raddassi K., Abulaban A., Krishnaswamy S., Antel J., van Dijk D., Hafler D.A. // *Sci. Immunol.* 2020. V. 5. № 51.
37. Carrithers M.D., Visintin I., Kang S.J., Janeway C.A. // *Brain.* 2000. V. 123. № 6. P. 1092–1101.
38. Kivisäkk P., Trebst C., Liu Z., Tucky B.H., Sørensen T.L., Rudick R.A., Mack M., Ransohoff R.M. // *Clin. Exp. Immunol.* 2002. V. 129. № 3. P. 510–518.
39. Гапешин Р.А., Баранцевич Е.Р., Руденко Д.И., Посохина О.В., Стучевская Т.Р. // *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова* 2019. V. 26. № 1. P. 9–19.
40. Lehmann H.C., Burke D., Kuwabara S. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2019. V. 90. № 9. P. 981–987.
41. Doneddu P.E., Bianchi E., Cocito D., Manganelli F., Fazio R., Filosto M., Mazzeo A., Cosentino G., Cortese A., Jann S., Clerici A.M., Antonini G., Siciliano G., Luigetti M., Marfia G.A., Briani C., Lauria G., Rosso T., Cavaletti G., Carpo M., Benedetti L., Beghi E., Liberatore G., Santoro L., Peci E., Tronci S., Cotti Piccinelli S., Toscano A., Piccolo L., Verrengia E.P., Leonardi L., Schirinzi E., Mataluni G., Ruiz M., Dacci P., Nobile-Orazio E. // *Eur. J. Neurol.* 2020. V. 27. № 1. P. 136–143.
42. Doneddu P.E., Cocito D., Manganelli F., Fazio R., Briani C., Filosto M., Benedetti L., Bianchi E., Jann S., Mazzeo A., Antonini G., Cosentino G., Marfia G.A., Cortese A., Clerici A.M., Carpo M., Schenone A., Siciliano G., Luigetti M., Lauria G., Rosso T., Cavaletti G., Beghi E., Liberatore G., Santoro L., Spina E., Peci E., Tronci S., Ruiz M., Cotti Piccinelli S., Verrengia E.P., Gentile L., Leonardi L., Mataluni G., Piccolo L., Nobile-Orazio E. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2020. V. 91. № 10. P. 1092–1099.
43. Rodríguez Y., Rojas M., Pacheco Y., Acosta-Ampudia Y., Ramírez-Santana C., Monsalve D.M., Gershwin M.E., Anaya J.M. // *Cell. Mol. Immunol.* 2018. V. 15. № 6. P. 547.
44. Huang C., Zhang Y., Deng S., Ren Y., Lu W. // *Front. Neurol.* 2020. V. 11.
45. Никитин С.С., Супонев А.А., Пирадов М.А., Павлов Э.В., Куренков А.Л. // *Клиническая неврология.* 2009. № 2. P. 30–35.
46. Koga M., Yuki N., Tsukada Y., Hirata K., Matsumoto Y. // *J. Neuroimmunol.* 2003. V. 141. № 1–2. P. 112–117.
47. Hagen K.M., Ousman S.S. // *Front. Aging Neurosci.* 2021. V. 12.
48. Sindern E., Oreja-Guevara C., Raulf-Heimsoth M., Baur X., Malin J.P. // *J. Neurol. Sci.* 1997. V. 151. № 1. P. 29–34.
49. Schneider-Hohendorf T., Schwab N., Üçeyler N., Göbel K., Sommer C., Wiendl H. // *Neurology.* 2012. V. 78. № 6. P. 402–408.
50. Mausberg A.K., Dorok M., Stettner M., Müller M., Hartung H.P., Dehmel T., Warnke C., Zu Hörste G.M., Kieseier B.C. // *Neurology.* 2013. V. 80. № 3. P. 296–303.
51. Klehmet J., Staudt M., Ulm L., Unterwalder N., Meisel A., Meisel C. // *J. Neuroimmunol.* 2015. V. 283. P. 17–22.
52. Sanvito L., Makowska A., Gregson N., Nemni R., Hughes R.A.C. // *Autoimmunity.* 2009. V. 42. № 8. P. 667–677.
<https://doi.org/10.3109/08916930903140907>
53. Staudt M., Diederich J.M., Meisel C., Meisel A., Klehmet J. // *BMC Neurol.* 2017. V. 17. № 1.
54. Diederich J.M., Staudt M., Meisel C., Hahn K., Meinl E., Meisel A., Klehmet J. // *Front. Neurol.* 2018. V. 9. № MAR.
55. Chi L.J., Wang H.B., Wang W.Z. // *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2008. V. 13. № 1. P. 54–63.
56. Van den Bergh P.Y.K., van Doorn P.A., Hadden R.D.M., Avau B., Vankrunkelsven P., Allen J.A., Attarian S., Blomkwist-Markens P.H., Cornblath D.R., Eftimov F., Goedee H.S., Harbo T., Kuwabara S., Lewis R.A., Lunn M.P., Nobile-Orazio E., Querol L., Rajabally Y.A., Sommer C., Topaloglu H.A. // *Eur. J. Neurol.* 2021. V. 28. № 11. P. 3556–3583.
57. Winer J., Hughes S., Cooper J., Ben-Smith A., Savage C. // *J. Neurol.* 2002. V. 249. № 5. P. 616–621.
58. Schmidt B., Toyka K.V., Kiefer R., Full J., Hartung H.-P., Pollard J. // *Muscle Nerve.* 1996. V. 19. № 4. P. 474–487.
59. Bosboom W.M.J., Van Den Berg L.H., De Boer L., Van Son M.J., Veldman H., Franssen H., Logtenberg T., Wokke J.H.J. // *Neurology.* 1999. V. 53. № 4. P. 837–845.
60. Селицкий М.М. // *Международный неврологический журн.* 2017. V. 4. № 90. P. 77–83.
61. Karin N. // *Front. Immunol.* 2020. V. 11. P. 976.
62. Zlotnik A., Yoshie O. // *Immunity.* 2012. V. 36. № 5. P. 705–716.
63. Csurhes P.A., Sullivan A.A., Green K., Pender M.P., McCombe P.A. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2005. V. 76. № 10. P. 1431–1439.
64. Radjavi A., Smirnov I., Kipnis J. // *Brain. Behav. Immun.* 2014. V. 35. P. 58–63.
65. Bombeiro A.L., Lima B.H. de M., Bonfanti A.P., de Oliveira A.L.R. // *Mol. Immunol.* 2020. V. 121. P. 81–91.
66. Hoechst B., Gamrekelashvili J., Manns M.P., Greten T.F., Korangy F. // *Blood.* 2011. V. 117. № 24. P. 6532–6541.
67. Nguyen K.D., Vanichsarn C., Nadeau K.C. // *Eur. J. Immunol.* 2008. V. 38. № 7. P. 2034–2045.

68. Ihara F., Sakurai D., Takami M., Kamata T., Kunii N., Yamasaki K., Iinuma T., Nakayama T., Motohashi S., Okamoto Y. // *Cancer Immunol. Immunother.* 2019. V. 68. № 12. P. 1935–1947.
69. Бакулин И.С., Закройщикова И.В., Супонева Н.А., Захарова М.Н. // *Нервно-мышечные болезни.* 2017. V. 7. № 3. P. 10–20.
70. Закройщикова И.В., Бакулин И.С., Супонева Н.А., Захарова М.Н. // *Неврологический журн.* 2018. № 1. P. 27–33.
71. Grassano M., Calvo A., Moglia C., Sbaiz L., Brunetti M., Barberis M., Casale F., Manera U., Vasta R., Canosa A., D'Alfonso S., Corrado L., Mazzini L., Dalgard C., Karra R., Chia R., Traynor B., Chiò A. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2022. V. 93. № 11. P. 1190–1193.
72. McCombe P.A., Lee J.D., Woodruff T.M., Henderson R.D. // *Front. Neurol.* 2020. V. 11. P. 279.
73. Beers D.R., Zhao W., Neal D.W., Thonhoff J.R., Thome A.D., Faridar A., Wen S., Wang J., Appel S.H. // *Sci. Rep.* 2020. V. 10. № 1.
74. Beers D.R., Thonhoff J.R., Faridar A., Thome A.D., Zhao W., Wen S., Appel S.H. // *Ann. Neurol.* 2022. V. 92. № 2. P. 195–200.
75. Rolfes L., Schulte-Mecklenbeck A., Schreiber S., Vielhaber S., Herty M., Marten A., Pfeuffer S., Ruck T., Wiendl H., Gross C.C., Meuth S.G., Boentert M., Pawlitzki M. // *Brain Commun.* 2021. V. 3. № 3.
76. Giovannelli I., Heath P., Shaw P.J., Kirby J. // *Amyotroph. Lateral Scler. Frontotemporal Degener.* 2020. V. 21. № 5–6. P. 435–444.
77. Sheean R.K., McKay F.C., Cretney E., Bye C.R., Perera N.D., Tomas D., Weston R.A., Scheller K.J., Djouma E., Menon P., Schibeci S.D., Marmash N., Yerbury J.J., Nutt S.L., Booth D.R., Stewart G.J., Kiernan M.C., Vucic S., Turner B.J. // *JAMA Neurol.* 2018. V. 75. № 6. P. 681–689.
78. Liu E., Karpf L., Bohl D. // *Front. Mol. Neurosci.* 2021. V. 14.
79. Beers D.R., Henkel J.S., Zhao W., Wang J., Huang A., Wen S., Liao B., Appel S.H. // *Brain.* 2011. V. 134. № 5. P. 1293.
80. Gustafson M.P., Staff N.P., Bornschlegl S., Butler G.W., Maas M.L., Kazamel M., Zubair A., Gastineau D.A., Windebank A.J., Dietz A.B. // *PLoS One.* 2017. V. 12. № 7.
81. Thome A.D., Thonhoff J.R., Zhao W., Faridar A., Wang J., Beers D.R., Appel S.H. // *Front. Immunol.* 2022. V. 13.
82. Thonhoff J.R., Beers D.R., Zhao W., Pleitez M., Simpson E.P., Berry J.D., Cudkowicz M.E., Appel S.H. // *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflammation.* 2018. V. 5. № 4.
83. Thonhoff J.R., Berry J.D., Macklin E.A., Beers D.R., Mendoza P.A., Zhao W., Thome A.D., Triolo F., Moon J.J., Paganoni S., Cudkowicz M., Appel S.H. // *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflammation.* 2022. V. 9. № 6.
84. Yazdani S., Seitz C., Cui C., Lovik A., Pan L., Piehl F., Pawitan Y., Kläppe U., Press R., Samuelsson K., Yin L., Vu T.N., Joly A.L., Westerberg L.S., Evertsson B., Ingre C., Andersson J., Fang F. // *Nat. Commun.* 2022. V. 13. № 1.
85. Rentzos M., Evangelopoulos E., Sereti E., Zouvelou V., Marmara S., Alexakis T., Evdokimidis I. // *Acta Neurol. Scand.* 2012. V. 125. № 4. P. 260–264.
86. Garofalo S., Cocozza G., Porzia A., Inghilleri M., Raspa M., Scavizzi F., Aronica E., Bernardini G., Peng L., Ransohoff R.M., Santoni A., Limatola C. // *Nat. Commun.* 2020. V. 11. № 1.
87. Berzins S.P., McNab F.W., Jones C.M., Smyth M.J., Godfrey D.I. // *J. Immunol.* 2006. V. 176. № 7. P. 4059–4065.

T-Cell Aspects of Some Neurological Diseases

A. A. Kvichansky^a and A. P. Bolshakov^a

^a*Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

Polyneuropathies are a heterogeneous group of immune-mediated diseases, among which Guillain–Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy are the most frequent. On the contrary, amyotrophic lateral sclerosis is most often considered as a disease, whose development is practically not associated with changes in the function of the immune system. This review summarizes the latest data on changes in the T-lymphocyte subpopulations and their function in the blood and cerebrospinal fluid in the aforementioned diseases. These data suggest that regulatory T cells and NKT cells may play an important role in the development of the discussed pathologies. We stress the necessity of accumulation and analysis of data on T-cell subpopulations, as well as the sequence of T-cell receptors, HLA, and CD1 in patients for the development of approaches to the diagnosis and possible therapy of these diseases.

Keywords: T-lymphocyte, amyotrophic lateral sclerosis, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, Guillain–Barré syndrome