

ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ Т- И В-КЛЕТОК ИММУННОЙ ПАМЯТИ

**© Н. А. Сохоневич, О. Г. Хазиахматова, К. А. Юрова,
В. В. Шуплецова, Л. С. Литвинова¹**

*Лаборатория иммунологии и клеточных биотехнологий Балтийского
федерального университета им. Иммануила Канта, Калининград;*

¹*электронный адрес: larisalitvinova@yandex.ru*

В обзоре систематизированы данные, характеризующие фенотипические свойства и функциональные особенности Т- и В-лимфоцитов иммунной памяти. Рассматривается организация Т-клеток иммунной памяти в популяции, которые селективно распределяются в организме в соответствии с их эффекторным потенциалом.

Ключевые слова: иммунная память, Т- и В-клетки, фенотипическая характеристика, проточная цитометрия.

Принятые сокращения: ГЦ — герминативный центр, IL — интерлейкин, T_N — наивные Т-клетки, T_{CM} — Т-клетки центральной памяти, T_{EM} — эффекторные Т-клетки памяти, T_{RM} — тканерезидентные Т-клетки памяти, T_{SCM} — стволовые клетки памяти, T_{TE} — терминально-дифференцированные эффекторы, T_{EMRA} — клетки T_{EM} , позитивные по CD45RA, T_{FH} и T_{FR} — Т-фолликулярные хелперные и регуляторные клетки соответственно.

Иммунная система обладает уникальным свойством защиты макроорганизма от всех видов потенциально опасных и инфекционных агентов, а также от аутоклонов путем их специфического распознавания и элиминации. Она обеспечивает стабильность гомеостаза и поддерживает многочисленные анатомо-функциональные связи с другими системами организма (Crotty, Ahmed, 2004; Ярилин, 2010). Как правило, иммунный ответ заключается в распознавании возбудителя или иного чужеродного материала и развертывании цепи реакций, направленных на их устранение (Ройт и др., 2000; Селедцов и др., 2010; Ярилин, 2010).

В контексте изучаемой тематики заслуживает внимания динамическая модель коэволюции между быстро изменяющимися патогенами и адаптивным иммунным ответом. Мутация возбудителя и механизмы гомеостатического ограничения лимфоцитов способствуют развитию хронической инфекции, а не быстрому клиренсу патогена. Структура хронических инфекций на стадии становления, включающая в себя ветвящиеся модели, соответствует бесполому патогенному видеообразованию, обусловленному коэволюционными взаимодействиями. В течение долгого времени этот переход создает все более хрупкую иммунную систему и приводит к катастрофической потере иммунного контроля (Schlesinger et al., 2014). В настоящее время исследования, посвященные ключевым вопросам иммунного контроля, сосредоточены на изучении молекулярных и клеточных механизмов регуляции иммунной памяти. Иммунная память — это способность иммунной системы после первичного иммунного

ответа быстро и эффективно отвечать повторно на тот же стимул (Radbruch, Thiel, 2004; Селедцов и др., 2010).

В настоящем сообщении предпринята попытка систематизировать существующие в современной литературе представления о фенотипических особенностях и эффекторном потенциале Т- и В-лимфоцитов иммунной памяти и их селективном распределении в организме.

Т-клетки разной степени дифференцировки

Оценка экспрессии поверхностных маркеров и анализ структурно-функциональных свойств Т-клеток позволяют выделять «наивные» лимфоциты и «примиренные» клетки памяти; последние появляются в результате дифференцировки активированных антигеном наивных предшественников в ходе нормального развития первичного иммунного ответа *in vivo* (рис. 1) (Селедцов и др., 2010; Литвинова и др., 2013).

Недавние исследования показывают, что наивные Т-клетки (T_N), несущие идентичные Т-клеточные рецепторы, подвергаются гетерогенной дифференциации с последующей экспанссией. Для изучения механизмов регуляции динамического равновесия клеток иммунной системы предложена полиорганская (вычислительная) модель, описывающая процессы, происходящие между лимфатическими узлами и кровью. Объединяя события на клеточном и тканевом уровнях, эта модель позволяет изучать гетерогенную дифференцировку отдельного предшественника, родственного наивным Т-клеткам,

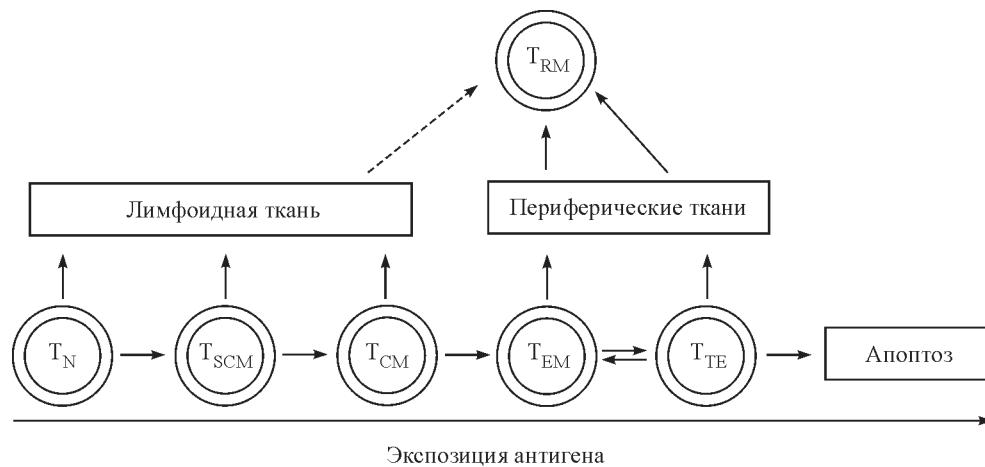


Рис. 1. Дифференцировка основных субпопуляций Т-клеток памяти: стволовых (T_{SCM}), центральных (T_{CM}), эффекторных (T_{EM}) и тканерезидентных (T_{RM}) из активированных наивных Т-клеток (T_N) в модели прогрессивной дифференцировки в зависимости от степени экспозиции антигена.

Сплошной стрелкой вверх показан известный путь дифференцировки T_{RM} из T_{EM} или T_{TE} , мигрирующих в периферические ткани (легкие, кожа, кишечник); *штриховой стрелкой вверх* — предполагаемый путь дифференцировки T_{RM} из T_{CM} лимфоидной ткани. По: Farber et al., 2014.

способного генерировать эффекторные и Т-лимфоциты памяти (Gong et al., 2014).

Клетки T_N проходят только антигенонезависимую дифференцировку в тимусе, после которой появляются в кровяном русле. Т-клетки памяти проходят антигенозависимую дифференцировку в периферических лимфоидных органах в ходе вторичного иммунного ответа (Mahnke et al., 2013; Gong et al., 2014).

В соответствии с экспериментальными системами и используемыми маркерами T_N и Т-клетки памяти описаны различными способами и с использованием разной номенклатуры. Например, в мышиных моделях инфекций, термин «эффектор» относится к Т-клетке, недавно активированной антигеном. У человека «эффектор» обычно означает популяцию терминально-дифференцированных Т-клеток памяти, способных к продукции провоспалительных цитокинов и немедленной цитотоксичности, с низкой пролиферативной активностью (Mahnke et al., 2013).

Согласно современным представлениям, степень дифференцировки Т-клеток памяти определяется четырь-

мя каноническими маркерами — CD45R0 (или CD45RA), CCR7, CD28 и CD95, которые позволяют идентифицировать следующие популяции Т-клеток в периферической крови здоровых людей: наивные (T_N), стволовые клетки памяти (T_{SCM}), Т-клетки центральной памяти (T_{CM}), эффекторные клетки памяти (T_{EM}), терминально-дифференцированные эффекторы (T_{TE}) или CD45RA-позитивные терминально-дифференцированные эффекторные клетки (T_{EMRA}) и транзиторные Т-клетки памяти (T_{TM}). Фенотипические и функциональные особенности наивных Т-лимфоцитов и разных субпопуляций Т-клеток памяти приведены в табл. 1 и 2.

Способность Т-клеток памяти к локализации в периферических тканях определяется экспрессией мембранные молекулы CD62L (L-селектина), отвечающей за поступление этих клеток из кровяного русла во вторичные лимфоидные органы и хемокинового рецептора CCR7 (CD197), опосредующего миграцию клеток в Т-зависимые зоны лимфоидных органов. В частности, T_N -клетки экспрессируют высокие уровни CD62L, тогда как Т-клет-

Таблица 1

Фенотипические особенности и цитокинпродуцирующая активность основных субпопуляций Т-клеток памяти

Характеристика	Циркулирующие			Резидентные	
	T_{SCM}	T_{CM}	T_{EM}	T_{RM}	T_{RM} CD103
Маркер					
CD45RA	+	—	—	—	—
CCR7	+	+	—	—	—
CD69	—	—	—	+	+
CD103	—	—	—	—	+
Цитокин					
IL-2	+++	+++	++	+/-	+/-
IFN γ	—	++	+++	+++	+++
TNF α	—	++	+++	+++	+++

Таблица 2

Фенотипические и функциональные особенности наивных Т-лимфоцитов и разных субпопуляций Т-клеток памяти

Т-клетки	Фенотип	Локализация	Функциональные особенности
T _N (наивные)	CD45RA ⁺ CD62L ⁺ CCR7 ⁺ CD27 ⁺ CD28 ⁺	Тимус, селезенка, периферическая кровь, лимфатические узлы	↑ПП, ↑продукция IL-2, ↑миграция, ЭФ нет
T _{SM} (стволовые)	CD45RA ⁺ CD45R0 ⁻ CCR7 ⁺ CD62L ⁺ CD27 ⁺ CD28 ⁺ CD95 ⁺	Периферическая кровь, селезенка	↑ПП, ↑продукция IL-2, ↑миграция, ЭФ нет
T _{CM} (центральной памяти)	CD45RO ⁺ CD62L ⁺ CCR7 ⁺ CD27 ⁺ CD28 ⁺	Лимфатические узлы, селезенка, кровь	↑ПП, ↑продукция IL-2, ↑миграция, ↓ЭФ и ↓ЦТ
T _{EM} (эффекторные)	CD45RO ⁺ CD62L ⁻ CCR7 ⁻ CD27 ⁻ CD28 ⁻	Селезенка, кровь, печень	↓ПП, ↓продукция IL-2, ↑миграция, ↑ЭФ и ↑ЦТ
T _{RM} (тканерезидентные)	CD103 ⁺ CD69 ⁺ CD62L ⁻ CD27 ⁻ Характерна экспрессия тканеспецифических хемокиновых рецепторов и интегринов	Кожа, легкие, кишечник, мозг	↓ПП, ↓продукция IL-2, ↓миграция, ↑ЭФ и ↑ЦТ
T _{EMRA} (T _{EM} -CD45RA ⁺)	CD45RA ⁺ CD62L ⁻ CCR7 ⁻ CD27 ⁻ CD28 ⁻	Кровь	↓ПП, ↓продукция IL-2, ↓миграция, ↑ЭФ и ↑ЦТ

Примечание. ПП — пролиферативный потенциал, ЭФ — эффекторные функции, ЦТ — цитотоксичность. Стрелки вверх и вниз показывают соответственно высокие и низкие значения показателя.

ки памяти разделены на субпопуляции: CD62L⁺ и CD62L⁻ (Picker et al., 1993a, 1993b; Кудрявцев, Савицкий, 2012; Mahnke et al., 2013). Кроме того, выявлены специфичные хемокиновые рецепторы и интегрины, экспрессия которых ассоциирована с миграцией Т-клеток и (или) их локализацией в лимфатических узлах (CCR7), коже (CCR4, CLA и CCR10), кишечнике (CCR9 и интегрин $\alpha 4\beta 7$), легких (CCR6) и костном мозге (интегрин $\alpha 2\beta 1$). В слизи-

стой кишечнике, тканях легкого и коже выявлено высокое содержание специфических CD103⁺ T_{RM}-клеток (Picker et al., 1993a, 1993b; Farber et al., 2014). Это привело к появлению гипотезы, согласно которой Т-клетки иммунной памяти организованы в популяции, которые селективно распределяются в организме в соответствии с их эффекторными функциями (Mahnke et al., 2013; Farber et al., 2014) (рис. 2).

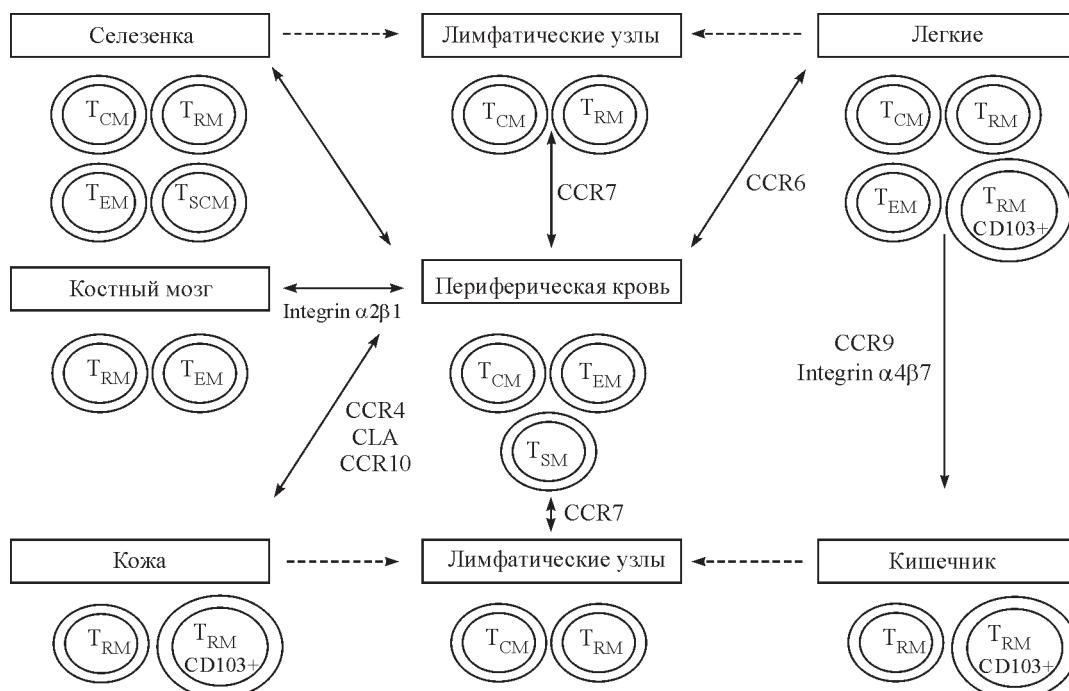


Рис. 2. Основные и дополнительные пути миграции субпопуляций Т-клеток памяти (T_{SCM}, T_{CM}, T_{EM} и T_{RM}) и их распределение в разных тканях.

Сплошными стрелками показано направление рециркуляции субпопуляций Т-клеток памяти между периферическим кровотоком и тканями; штриховыми стрелками — рециркуляция субпопуляций Т-клеток памяти из тканей через лимфатические сосуды в периферический кровоток. Вдоль стрелок перечислены специфические хемокиновые рецепторы и (или) интегрины, экспрессия которых ассоциирована с миграцией Т-клеток памяти и (или) их локализацией в лимфатических узлах (CCR7), коже (CCR4, CLA и CCR10), кишечнике (CCR9 и интегрин $\alpha 4\beta 7$), легких (CCR6) и костном мозге (интегрин $\alpha 2\beta 1$). По: Farber et al., 2014.

Выявление популяций Т-клеток с помощью проточной цитометрии

Для выявления популяций Т-клеток с использованием проточной цитометрии применяют разные подходы, основанные на комбинации антител. Первый подход основан на оценке уровней экспрессии CD45RA и (или) CD45R0 и CD62L (Segundo et al., 2010; Кудрявцев, Савицкий, 2012). В этом случае фенотип T_N -клеток можно описать как $CD45RA^+CD45R0^-CD62L^+$, T_{CM} -клеток — $CD45RA^-CD45R0^+CD62L^+$, T_{EM} -клеток — $CD45RA^-CD45R0^-CD62L^-$, а T_{EMRA} -клеток (иногда их называют еще CD45RA-позитивные эффекторные клетки памяти или терминально-дифференцированные эффекторные клетки памяти) — $CD45RA^+CD45R0^-CD62L^-$.

Второй подход базируется на выявлении экспрессии хемокинового рецептора CCR7 (CD197) вместо CD62L (Yoon et al., 2006). Клетки CCR7 $^+$ - T_{CM} обладают способностью мигрировать во вторичные лимфоидные ткани (Sallusto et al., 1999). Клетки T_{EM} , негативные по CCR7, проявляют быстрые, мощные эффекторные функции *ex vivo*, их хоуминг ориентирован в периферические лимфоидные и нелимфоидные органы и ткани (Sallusto et al., 1999).

Третий подход предполагает определение уровней экспрессии CD27 и CD28 (вместо CD62L или CD197) в комбинации с CD45RA и (или) CD45R0 (Takata et al., 2012). В этом случае T_N -клетки имеют фенотип CD27 $^+$ CD28 $^+$ CD45RA $^+$, T_{CM} -клетки — CD27 $^+$ CD28 $^+$ CD45RA $^-$, T_{EM} -клетки — CD27 $^-$ CD28 $^-$ CD45RA $^-$, а T_{EMRA} -клетки — CD27 $^-$ CD28 $^-$ CD45RA $^+$ (De Graaf, 2011).

В настоящее время предпринимаются попытки унифицировать классификацию Т-клеток по степени их дифференцировки и функциональным особенностям с разработкой общих стандартов и нормативных показателей по их основным популяциям (Maecker et al., 2012) (табл. 2).

Экспрессия CD4 $^+$ и CD8 $^+$ -Т-клетками поверхностных молекул CCR7, CD62L, CD27 и CD28 определяет функциональные свойства Т-клеток (Sallusto et al., 1999; Mahnke et al., 2012; Farber et al., 2014). В частности, Т-клетки CCR7/CD62L $^-$ CD28 $^+$ находятся в периферической крови здоровых лиц (Okada et al., 2008) или макак-резусов (Pricker et al., 2006) и представляют собой популяцию «переходных» клеток памяти. Эти клетки более дифференцированы, чем T_{CM} , и аналогичны T_{EM} с точки зрения фенотипа (Okada et al., 2008) и величины экспансии в ответ на цитокин IL-15 *in vivo* (Picker et al., 2006; Lugli et al., 2010). IL-15 также увеличивает популяцию T_{EM} -клеток, которые повторно экспрессируют CD45RA (клетки T_{TE} или T_{EMRA}) (Lugli et al., 2010). T_{TE} -клетки с маркерами CD45RA $^+$ CCR7 $^-$ чаще обнаруживаются в популяции CD8 $^+$ -клеток (Sallusto et al., 1999). Клетки с фенотипом CCR7/CD62L $^-$, как правило, негативны по CD27 и CD28 и имеют самые короткие теломеры среди Т-лимфоцитов (Romero et al., 2007). T_{TE} экспрессируют маркеры старения, в том числе KLRG-1 (Henson, Akbar, 2009), CD57 (Brenchley et al., 2003) и фосфорилированные гистоны H2AX (Di Mitri et al., 2011), имеют низкий пролиферативный и функциональный потенциал (Brenchley et al., 2003), что указывает на их терминальную дифференцировку.

Циркулирующие Т-клетки здоровых доноров находятся в основном в состоянии покоя, лишь небольшая их доля в периферической крови (как правило, менее 1 %) активно обновляется (пролиферирует). Вывод сделан на основании экспрессии этими клетками ядерного антигена Ki-67 (Hazenberg et al., 2000), который экспрессируется

пролиферирующими клетками независимо от фазы клеточного цикла (Li et al., 2012; Литвинова и др., 2014). *In vivo* клетки Ki-67 $^+$ — это лимфоциты с фенотипом T_{EM} (Hazenberg et al., 2000; Gattinoni et al., 2011). Экспрессия Ki-67, как правило, ассоциирована с экспрессией маркеров активации HLA-DR и CD38. T_N -клетки не экспрессируют Ki-67 (Gattinoni et al., 2011).

Т-клетки памяти CD45RA $^-$ CD8 $^+$, экспрессирующие CD27, продуцируют IL-2 и IFN γ , но не имеют киллерной активности (поэтому называются клетками памяти). Т-клетки CD45RA $^-$ CD27 $^-$ CD8 $^+$ продуцируют в основном цитокины IFN γ и TNF α (но не IL-2) и обладают способностью к непосредственной цитотоксической активности *ex vivo* (являются эффекторами) (Hamann et al., 1997).

CD4 $^+$ - и CD8 $^+$ -Т-клетки памяти, позитивные по CCR7, вырабатывают много IL-2, но мало других эффекторных цитокинов, таких как IL-4, IL-5 и IFN- γ , в то время как негативные по CCR7 Т-лимфоциты экспрессируют высокие уровни IL-4 (CD8 $^+$ -клетки), IL-5 (CD4 $^+$ -клетки) и (или) IFN γ (CD4 $^+$ - и CD8 $^+$ -Т-клетки) и содержат гранулы перфорина для реализации механизмов цитотоксичности (Sallusto et al., 1999).

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* показано, что менее дифференцированные Т-клетки памяти обладают большей способностью к длительному существованию по сравнению с терминально-дифференцированными. Так, клетки T_{CM} имеют повышенный пролиферативный потенциал, способны к самообновлению и мультипотентны по сравнению с клетками T_{EM} (Mahnke et al., 2013). T_{CM} , кроме того, сохраняют профиль экспрессии генов, связанных с защитой от апоптоза, т. е. имеют повышенные уровни IL-7R (Holmes et al., 2005) или транскрипционного фактора STAT5a и более низкие уровни проапоптотического белка Bim (Riou et al., 2007). *In vitro* лимфоциты CD4 $^+$ - T_{CM} мало способны как к спонтанному, так и к CD95-индукционному апоптозу по сравнению с клетками CD4 $^+$ - T_{EM} (Riou et al., 2007). У клеток T_{CM} более длинные теломеры, чем у T_{EM} , *in vitro* T_{CM} способны генерировать T_{EM} (но не наоборот) (Sallusto et al., 1999). T_{CM} способны поддерживать и реконструировать иммунную память в большей степени, чем T_{EM} (Tanel et al., 2009).

Стволовые Т-клетки памяти (T_{SCM})

Множество исследований, проведенных на мышах, нечеловекообразных приматах и позже на людях, утвердило понимание того, что T_{CM} — это ранние дифференцированные прогениторы, способные к одновременному самообновлению и производству более дифференцированного потомства (Sallusto et al., 2004; Stemberger et al., 2009; Buchholz et al., 2013; Mahnke et al., 2013; Mueller et al., 2013). Предполагали, что T_{CM} способны поддерживать популяцию долгоживущих Т-клеток памяти подобно стволовым клеткам (Stemberger et al., 2009). Тем не менее было высказано предположение о существовании небольшой популяции клеток, обладающей большими регенерационными свойствами.

У человека и макак-резусов были идентифицированы Т-клетки с некоторыми свойствами стволовых клеток, называемые T_{SCM} (Gattinoni et al., 2011; Lugli et al., 2013). Эти антиген-специфические клетки включают в себя относительно редкую популяцию клеток памяти, имеющих в основном фенотип наивных клеток (CD45RA $^+$ CD45R0 $^-$ CCR7 $^+$ CD62L $^+$ CD27 $^+$ CD28 $^+$) и сверхэкспрессирующих

CD95, что характерно для популяции клеток памяти (Lugli et al., 2007).

Клетки T_{SCM} обладают способностью к самоподдержанию *in vitro*: при стимуляции anti-CD3/CD28 они демонстрируют более высокую активность в отношении сохранения оригинального фенотипа, чем T_{CM} (Gattinoni et al., 2011). Согласно недавним данным (Lugli et al., 2013), у макак, зараженных обезьяноподобным вирусом иммунодефицита (SIV), активированные T_{SCM} экспрессировали более высокие уровни Bcl2, MCL1 и LEF1 (свидетельство способности к самообновлению), чем клетки T_{CM} и T_{EM} . Кроме того, T_{SCM} обладают большей мультипотентностью, поскольку способны к генерации всех популяций клеток памяти, включая T_{CM} (Gattinoni et al., 2011; Lugli et al., 2013). Найдены четкие доказательства того, что T_{SCM} предшествуют клеткам T_{CM} (Mahnke et al., 2013). Несмотря на то что клеткам T_{SCM} присуща функциональная активность клеток памяти, они сохраняют профиль экспрессии генов, характерных для клеток T_N , а также их закономерности и распределение в естественных условиях рециркуляции. Интересно, что популяция, способная воспроизвести пул T_{SCM} , не найдено (Gattinoni et al., 2011; Lugli et al., 2013; Mahnke et al., 2013).

Показано (Cieri et al., 2013), что T_{SCM} накапливаются в ранние сроки после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и имеют промежуточный фенотип между клетками T_N и T_{CM} . Генетически модифицированные T_{SCM} , трансплантированные иммунодефицитным мышам, по способности к экспансии и дифференцировке в эффекторные клетки, опосредующие мощную ксеногенную реакцию трансплантации против хозяина, превосходят в несколько раз другие Т-лимфоциты памяти (Cieri et al., 2013).

Тканерезидентные Т-клетки памяти (T_{RM})

Помимо центральных (T_{CM}) и эффекторных (T_{EM}) Т-клеток иммунной памяти выделяют популяцию нециркулирующих, тканерезидентных Т-клеток памяти (T_{RM}) (Mahnke et al., 2013; Shin, Iwasaki, 2013). T_{RM} являются ключевым звеном при защите слизистых поверхностей, эпителиальных барьеров, а также других лимфоидных и нелимфоидных органов от внедрения патогенов (Mueller et al., 2013; Turner, Farber, 2014). Для T_{RM} -клеток мышей и человека характерна экспрессия CD69. Предполагают, что T_{RM} слизистых оболочек образуются из рекрутированных T_{EM} или T_{TE} , для которых характерна экспрессия хемокиновых рецепторов, определяющих их миграцию в ткани (CCR4, CCR6, CCR9 и CCR10). Сохранение T_{RM} в периферических тканях, как полагают, опосредовано ингибированием их выхода через рецепторы S1PR1 и за счет межклеточных взаимодействий, опосредованных экспрессией интегринов. Самоподдержание и гомеостаз T_{RM} в слизистых тканях зависит от наличия многих факторов — цитокинов, конstitutивного воспаления низкого уровня и сохранения антигена на месте (Turner, Farber, 2014).

Роль CD4⁺- и CD8⁺-популяций T_{RM} активно обсуждается (Cauley, Lefrançois, 2013; Mueller et al., 2013; Turner, Farber, 2014). Многие исследования были сосредоточены на приоритетной роли CD8⁺- T_{RM} в местных защитных реакциях. Однако накапливается все больше сведений о клетках CD4⁺- T_{RM} , которые дифференцируются в тканях из рекрутированных T_{TE} в ответ на местное воспаление или инфекцию. Предполагают, что такая компартментаци-

лизация Т-клеток памяти в определенных участках ткани может обеспечить оптимальный дизайн для будущих стратегий вакцинации (Turner, Farber, 2014).

В-клетки иммунной памяти

Как уже упоминалось ранее, отличительной чертой адаптивного иммунного ответа является генерация долговременной защиты после первичного воздействия патогена. Гуморальный адаптивный ответ представлен устойчивыми титрами антител, долгоживущими В-клетками памяти и плазматическими клетками (Shlomchik, Weisel, 2012).

Процесс дифференцировки В-клеток чрезвычайно зависит от микроокружения и условий антигенной стимуляции. В связи с этим В-клетки памяти представляют собой гетерогенную клеточную популяцию. В-клеточную память подразделяют на естественную и адаптивную, на Т-зависимую и Т-независимую, на изотип-переключенную и изотип-непереключенную, на мутированную и немутированную (Sanz et al., 2008). Естественные В-клетки памяти (natural memory B cells) дифференцируются из наивных В-клеток в основном в маргинальных зонах лимфоидных органов и экспрессируют немутированные иммуноглобулины. Их функциональная активность не зависит от Т-лимфоцитов (Dorner et al., 2009; Fournier et al., 2012).

В отличие от естественных В-клеток памяти дифференцировка адаптивных В-лимфоцитов памяти является Т- и антигенозависимой и происходит в герминативных центрах (ГЦ) лимфоидной ткани (Hamel et al., 2012; Shlomchik, Weisel, 2012).

ГЦ — уникальная структура, которая формируется в течение иммунного ответа на многие антигенные стимулы и на ранних стадиях ответа заселяется активированными антиген-специфическими В- и Т-клетками. По своей сути ГЦ — это пункт интенсивной пролиферации В-клеток и их гибели (Schmidlin et al., 2009; Chan et al., 2012; Shlomchik, Weisel, 2012). В-клетки в ГЦ подвергаются соматической гипермутации и переключению с изотипа на изотип; дарвиновский процесс эффективно выбирает В-клетки с более высокой способностью к выживанию и экспансии. В-клетки в ГЦ активируются и приобретают уникальный транскрипционный профиль, после чего они готовы к дифференцировке в В-лимфоциты памяти или в плазматические клетки (Sanz et al., 2008; Dorner et al., 2009; Shlomchik, Weisel, 2012). Механизмы, определяющие направление дифференцировки В-клеток в ГЦ в сторону В-клеток памяти или плазматических клеток, а также потенциальные источники этих типов клеток активно обсуждаются. Предполагают, что ГЦ подвергается временному переключению, которое изменяет направление дифференцировки от В-клеток памяти к плазматическим клеткам, в то время как иммунный ответ прогрессирует. При этом ключевая роль отводится В-клеточному рецептору (BCR) (Shlomchik, Weisel, 2012).

Данные современных исследований свидетельствуют о том, что зародышевый центр (ГЦ) может участвовать в патогенезе аутоиммунных заболеваний. События, происходящие в ГЦ (селекция В-клеток с высоким сродством, их пролиферация и дифференцировка в плазматические клетки), зависят от Т-клеток, в частности от Т-фолликулярных хеллеров (T_{FH}). Последние характеризуются высокой экспрессией транскрипционного фактора BCL-6,

поверхностными молекулами CD40-лиганд, CXCR 5, ICOS и др., а также продукцией цитокинов IL-21, IL-6, IL-10 и др. Неконтролируемая генерация T_{FH} -клеток в ГЦ или на периферии может привести к формированию аутоиммунной реакции. Недавние исследования продемонстрировали, что повышение числа T_{FH} в периферической крови больных и в лимфоидных тканях мышей с красной волчанкой или ревматоидным артритом играет важную роль в гиперпродукции патологических аутоантител (Zhang et al., 2013).

Показано, что мышиные В-клетки из зародышевых центров (IGB-клетки), индуцированные *in vitro* из наивных В-клеток, становятся плазматическими клетками и produцируют антитела (IgG) в течение более чем 1 мес в костном мозге необлученных реципиентов (Moutai et al., 2014). При адаптивном трансфере эти клетки эффективно подавляют метастазы меланомы в легких в экспериментальных моделях, продлевая выживаемость реципиентов. Этими же авторами разработана новая система культивирования (FAIS), позволяющая выборочно увеличивать число антиген-специфических клеток, в основе которой лежит высокая чувствительность IGB-клеток к Fas-индукционной гибели клеток, опосредованная отсутствием контакта между рецепторами к антигену и мембранными связанными антигенами (Moutai et al., 2014).

Фенотипические и функциональные отличия В-клеток памяти от наивных предшественников мало изучены. Наивные В-клетки и В-клетки памяти имеют разный профиль цитокиновой продукции. Наивные В-клетки в большей степени производят фактор TNF и лимфотоксин, а В-клетки памяти — IL-10. Различия между этими клетками затрагивают и их антигенпрезентирующие свойства (Sanz et al., 2008). Как и в случае с Т-клеточным ответом, высокий уровень первичного гуморального ответа не гарантирует исходного уровня вторичного ответа. Есть данные, согласно которым пневмококковые липопротеины (лиганды для Toll-подобных рецепторов) способны усиливать первичный гуморальный (антительный) ответ у зараженных детей, оказывая в то же время негативное действие на вторичный иммунный ответ, развивающийся у ранее вакцинированных подростков (Zhang et al., 2010).

Ранее поверхность молекула CD27 считалась универсальным маркером В-клеток памяти человека. Относительно недавно была выявлена субпопуляция В-лимфоцитов памяти, негативная по CD27. CD27-В-клеткам отводят существенную роль в патогенезе красной волчанки и при некоторых вирусных инфекциях (Sanz et al., 2008). Популяция В-клеток памяти является гетерогенной по экспрессии маркеров CD38, CD21, CD24, CD19, B220, FCRH4 и CD25. Разная экспрессия поверхностных маркеров В-клетками памяти находит отражение в их функциональной активности. Так, В-клетки $CD27^+CD25^+$ секретируют больше IL-10 и меньше IL-2, чем В-клетки $CD27^-CD25^-$ (Sanz et al., 2008).

Одним из маркеров, связанных с функциональной активностью В-клеток памяти, является молекула CD73, катализирующая преобразование внеклеточных нуклеозидов в аденоzin (Peng et al., 2008). Высокая экспрессия молекулы CD73 регистрируется на В-клетках иммунной памяти крыс и усиливается у В-лимфоцитов и T_{FH} в ГЦ после иммунизации, однако отсутствует на плазматических клетках и плазмобластах. Предполагают, что CD73-зависимый аденоzinовый сигналинг играет ключевую роль в зрелом ГЦ и необходим для создания долго-

живущего компартмента плазматических клеток, что подтверждает роль CD73 в гуморальном иммунитете (Conter et al., 2014).

Найден ключевой фактор — IL-21, способный модулировать процессы в ГЦ, определяя направление дифференцировки В-клеток (Reynaud et al., 2012; Zotos et al., 2012; Yang et al., 2013). Как уже упоминалось, IL-21, необходимый для формирования ГЦ, синтезируется клетками T_{FH} , несущими CD4. Однако центральная роль IL-21 в формировании ГЦ выражается более всего в генерации клеток T_{FH} , а не В-лимфоцитов. Для оптимальной продукции IL-21 необходима экспрессия на T_{FH} -клетках индуциальной костимуляторной молекулы (ICOS), имеющей 19 % гомологии с CD28. Показано, что костимуляторная активность IL-21 для дифференцировки T_{FH} проявляется на уровне Т-клеточного рецептора через сигналосому — сигнальную молекулу Vav1 (Vogelzang et al., 2008).

Показано, что высокие уровни IL-21 селективно увеличивают дифференцировку клеток T_{FH} , одновременно угнетая способность Т-фолликулярных регуляторных клеток (T_{FR}) подавлять активность T_{FH} и В-лимфоцитов. Авторы предполагают, что IL-21 нарушает баланс T_{FR}/T_{FH} , способствуя развитию аутоиммунных реакций в ГЦ у мышей BXD2. В то же время IL-21 рассматривают в качестве перспективной терапевтической мишени при системной красной волчанке благодаря его способности регулировать дифференцировку плазматических клеток (Deng et al., 2014).

Заключение

Подводя итог вышесказанному, следует отметить, что современные представления о разных популяциях иммунокомпетентных клеток формируются на основе оценки экспрессии их поверхностных маркеров. Клетки приобретают свои свойства благодаря функциональной роли, которую несет каждый рецептор. Анализ экспрессии таких молекул, как CD45RA (R0), CCR7, CD28 и CD95, позволяет выявить различные степени дифференцировки Т-клеток памяти. Хемокиновые рецепторы CD62L, CCR7, CD103 и CLA определяют миграцию и последующую селективную локализацию клеток в организме в соответствии с их функциями (рис. 1). Так, основную защиту слизистых поверхностей, эпителиальных барьеров, а также других лимфоидных и нелимфоидных органов обеспечивает популяция не циркулирующих клеток, а клеток T_{RM} . Идентифицированы стволовые T_{SCM} -клетки, обладающие способностью поддерживать популяцию долгоживущих Т-клеток, генерируя все популяции Т-клеток. Являясь антиген-специфичными, T_{SCM} сохраняют способность к самовоспроизведению и профиль экспрессии генов, характерных для T_N -клеток. В-клетки памяти отличаются от наивных клеток-предшественниц цитокиновым профилем и антигенпрезентирующими свойствами. В связи с этим выявление новых и систематизация существующих представлений о фенотипических характеристиках и функциональных особенностях Т- и В-клеток иммунной памяти позволят наиболее полно оценить их роль в процессах клеточного гомеостаза и формировании патологии.

Работа выполнена при финансовой поддержке государственных работ «Организация проведения научных исследований» (№ 603).

Список литературы

- Кудрявцев И. В., Савицкий В. П. 2012. Многоцветный анализ основных субпопуляций Т-хелперов и цитотоксических Т-клеток методом проточной цитофлуориметрии. Рос. иммунол. журн. 6 (3) : 94—97. (Kudryavtsev I. V., Savitskiy V. P. 2012. Multicolor analysis of the major subpopulations of T-helper and cytotoxic T-cells by flow cytometry. Rossiyskiy Immunologicheskiy Zhurnal. 6 (3) : 94—97.)
- Литвинова Л. С., Гуцол А. А., Сохоневич Н. А., Кофанова К. А. 2013. Эффекты иммунорегуляторных цитокинов (IL-2, IL-7 и IL-15) на процессы активации, пролиферации и апоптотической гибели Т-клеток иммунной памяти *in vitro*. Цитология. 55 (8) : 566—571. (Litvinova L. S., Gutsol A. A., Sokhoneych N. A., Kofanova K. A. 2013. Effects of immunoregulatory cytokines (IL-2, IL-7 and IL-15) on the activation, proliferation and apoptotic death of T cells of immune memory *in vitro*. Tsitologiya. 55 (8) : 566—571.)
- Литвинова Л. С., Гуцол А. А., Сохоневич Н. А., Шуплецова В. В., Кофанова К. А., Хазиахматова О. Г., Каигородова Е. В., Гончаров А. Г. 2014. Основные поверхностные маркеры функциональной активности Т-лимфоцитов. Мед. иммунол. 6 (1) : 7—26. (Litvinova L. S., Gutsol A. A., Sokhoneych N. A., Shupletsova V. V., Kofanova K. A., Khaziakhmatova O. G., Kaygorodova E. V., Goncharov A. G. 2014. Major surface markers functional activity of T-lymphocytes. Meditsinskaya Immunologiya. 6 (1) : 7—26.)
- Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. 2000. Иммунология. М.: Мир. 592 с. (Royt A., Brostoff Dzh., Meyl D. 2000. Immunology. Moscow: Mir. 592 p.)
- Селедцов В. И., Литвинова Л. С., Кириенкова Е. В., Шуплецова В. В., Гуцол А. А., Селедцова И. А. 2010. Клеточные механизмы генерации иммунологической памяти. Цитокины и воспаление. 9 (4) : 9—15. (Seledtsov V. I., Litvinova L. S., Kirienkova E. V., Shupletsova V. V., Gutsol A. A., Seledtsova I. A. 2010. Cellular mechanisms of generation of immunological memory. Tsitokiny i Vospalenie. 9 (4) : 9—15.)
- Ярилин А. А. 2010. Иммунология. Учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа. 752 с. (Yarilin A.A. 2010. Immunology. Textbook. Moscow: GEOTAR-Media. 752 p.)
- Brenchley J. M., Karandikar N. J., Betts M. R., Ambrozak D. R., Hill B. J., Crotty L. E., Casazza J. P., Kuruppu J., Migueles S. A., Connors M., Roederer M., Douek D. C., Koup R. A. 2003. Expression of CD57 defines replicative senescence and antigen-induced apoptotic death of CD8⁺-T cells. Blood. 101 : 2711—2720.
- Buchholz V. R., Gräf P., Busch D. H. 2013. The smallest unit: effector and memory CD8(+) T cell differentiation on the single cell level. Front Immunol. 4 : <http://www.readcube.com/articles/10.3389/fimmu.2013.00031>.
- Cauley L. S., Lefrançois L. 2013. Guarding the perimeter: protection of the mucosa by tissue-resident memory T cells. Mucosal. Immunol. 6 : 14—23.
- Chan T. D., Brink R. 2012. Affinity-based selection and the germinal center response. Immunol. Rev. 247 : 11—23.
- Cieri N., Camisa B., Coccia F., Forcato M., Oliveira G., Provasi E., Bondanza A., Bordignon C., Peccatori J., Ciceri F., Lupo-Stanghellini M. T., Mavilio F., Mondino A., Bicciato S., Recchia A., Bonini C. 2013. IL-7 and IL-15 instruct the generation of human memory stem T cells from naive precursors. Blood. 121 : 573—584.
- Conter L. J., Song E., Shlomchik M. J., Tomayko M. M. 2014. CD73 expression is dynamically regulated in the germinal center and bone marrow plasma cells are diminished in its absence. PLoS One. 9 (3) : <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0092009/>
- Crotty S., Ahmed R. 2004. Immunological memory in humans. Seminars in Immunology. 16 : 197—203.
- De Graaf M. T., Smitt P. A., Luitwieler R. L., van Velzen C., van den Broek P. D., Kraan J., Gratama J. W. 2011. Central memory CD4+ T cells dominate the normal cerebrospinal fluid. Cytometry B. Clin. Cytom. 80 : 43—50.
- Deng X. M., Yan S. X., Wei W. 2014. IL-21 acts as a promising therapeutic target in systemic lupus erythematosus by regulating plasma cell differentiation. Cell Mol. Immunol.: <http://www.nature.com/cmi/journal/vaop/ncurrent/full/cmi201458a.html>
- Di Mitri D., Azevedo R. I., Henson S. M., Libri V., Ridgell N. E., Macaulay R., Kipling D., Soares M. V., Battistini L., Akbar A. N. 2011. Reversible senescence in human CD4+CD45RA+ CD27-memory T cells. J. Immunol. 187 : 2093—2100.
- Dörner T., Jacobi A. M., Lipsky P. E. 2009. B cells in autoimmunity. Arthritis Res. Ther. 11 : 247—260.
- Farber D. L., Yudanin N. A., Restifo N. P. 2014. Human memory T cells: generation, compartmentalization and homeostasis. Nat. Rev. Immunol. 14 : 24—35.
- Fournier E. M., Velez M. G., Leahy K., Swanson C. L., Rubtsov A. V., Torres R. M., Pelanda R. 2012. Dual-reactive B cells are autoreactive and highly enriched in the plasmablast and memory B cell subsets of autoimmune mice. Exp. Med. 209 : 1797—1812.
- Gattinoni L., Lugli E., Ji Y., Pos Z., Paulos C. M., Quigley M. F., Almeida J. R., Gostick E., Yu Z., Carpenito C., Wang E., Douek D. C., Price D. A., June C. H., Marincola F. M., Roederer M., Restifo N. P. 2011. A human memory T cell subset with stem cell-like properties. Nat. Med. 17 (10) : 1290—1297.
- Gong C., Linderman J. J., Kirschner D. 2014. Harnessing the heterogeneity of T cell differentiation fate to fine-tune generation of effector and memory T cells. Front. Immunol. 5 : <http://journal.frontiersin.org/Journal/10.3389/fimmu.2014.00057/full>
- Hamann D., Baars P. A., Rep M. H., Hooibrink B., Kerkhoff-Garde S. R., Klein M. R., van Lier R. A. 1997. Phenotypic and functional separation of memory and effector human CD8+ T cells. J. Exp. Med. 186 (9) : 1407—1418.
- Hamel K. M., Liarski V. M., Clark M. R. 2012. Germinal center B-cells. Autoimmunity. 45 : 333—347.
- Hazenberg M. D., Stuart J. W., Otto S. A., Borleffs J. C., Boucher C. A., de Boer R. J., Miedema F., Hamann D. 2000. T-cell division in human immunodeficiency virus (HIV)-1 infection is mainly due to immune activation: a longitudinal analysis in patients before and during highly active antiretroviral therapy (HAART). Blood. 95 : 249—255.
- Henson S. M., Akbar A. N. 2009. KLRLG1—more than a marker for T cell senescence. Age (Dordr). 31 : 285—291.
- Holmes S., He M., Xu T., Lee P. P. 2005. Memory T cells have gene expression patterns intermediate between naive and effector. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 102 : 5519—5523.
- Li X., Miao H., Henn A., Topham D. J., Wu H., Zand M. S., Mosmann T. R. 2012. Ki-67 expression reveals strong, transient influenza specific CD4 T cell responses after adult vaccination. Vaccine. 30 : 4581—4584.
- Lugli E., Dominguez M. H., Gattinoni L., Chattopadhyay P. K., Bolton D. L., Song K., Klatt N. R., Brenchley J. M., Vaccari M., Gostick E., Price D. A., Waldmann T. A., Restifo N. P., Franchini G., Roederer M. 2013. Superior T memory stem cell persistence supports long-lived T cell memory. J. Clin. Invest. 123 : 594—599.
- Lugli E., Goldman C. K., Perera L. P., Smedley J., Pung R., Yovandich J. L., Creekmore S. P., Waldmann T. A., Roederer M. 2010. Transient and persistent effects of IL15 on lymphocyte homeostasis in nonhuman primates. Blood. 116 : 3238—3248.
- Lugli E., Pinti M., Nasi M., Troiano L., Ferraresi R., Mussi C., Salvioli G., Patsekina V., Robinson J. P., Durante C., Cocchi M., Cossarizza A. 2007. Subject classification obtained by cluster analysis and principal component analysis applied to flow cytometric data. Cytometry A. 71 : 334—344.
- Maecker H. T., McCoy J. P., Nussenblatt R. 2012. Standardizing immunophenotyping for the human immunology project. Nat. Rev. Immunol. 12 : 191—200.
- Mahnke Y. D., Beddall M. H., Roederer M. 2012. OMIP-013 : differentiation of human T-cells. Cytometry A. 81 : 935—936.
- Mahnke Y. D., Brodie T. M., Sallusto F., Roederer M., Lugli E. 2013. The who's who of T-cell differentiation: human memory T-cell subsets. Eur. J. Immunol. 43 : 2797—2809.
- Moutai T., Yamana H., Nojima T., Kitamura D. 2014. A novel and effective cancer immunotherapy mouse model using antigen-specific B cells selected *in vitro*. PLoS ONE. 9 (3). Available at: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0092732>

- Mueller S. N., Gebhardt T., Carbone F. R., Heath W. R. 2013. Memory T cell subsets, migration patterns, and tissue residence. *Annu. Rev. Immunol.* 31 : 137—161.
- Okada R., Kondo T., Matsuki F., Takata H., Takiguchi M. 2008. Phenotypic classification of human CD4+ T cell subsets and their differentiation. *Int. Immunol.* 20 : 1189—1199.
- Peng Z., Fernandez P., Wilder T., Yee H., Chiriboga L., Chan E. S., Cronstein B. N. 2008. Ecto-5'-nucleotidase (CD73)-mediated extracellular adenosine production plays a critical role in hepatic fibrosis. *FASEB J.* 22 : 2263—2272.
- Picker L. J., Reed-Inderbitzin E. F., Hagen S. I., Edgar J. B., Hansen S. G., Legasse A., Planer S., Piatak M., Lifson J. D., Mai-no V. C., Axthelm M. K., Villinger F. 2006. IL-15 induces CD4 effector memory T cell production and tissue emigration in nonhuman primates. *J. Clin. Invest.* 116 : 1514—1524.
- Picker L. J., Treer J. R., Ferguson-Darnell B., Collins P. A., Bergstresser P. R., Terstappen L. W. 1993a. Control of lymphocyte recirculation in man. II. Differential regulation of the cutaneous lymphocyte-associated antigen, a tissue-selective homing receptor for skin-homing T cells. *J. Immunol.* 150 : 1122—1136.
- Picker L. J., Treer J. R., Ferguson-Darnell B., Collins P. A., Buck D., Terstappen L. W. 1993b. Control of lymphocyte recirculation in man. I. Differential regulation of the peripheral lymph node homing receptor L-selectin on T cells during the virgin to memory cell transition. *J. Immunol.* 150 : 1105—1121.
- Radbruch A., Thiel A. 2004. Cell therapy for autoimmune diseases: does it have a future? *Ann. Rheum. Dis.* 63 (Suppl. 2) : 96—101.
- Reynaud C. A., Descatoire M., Dogan I., Huetz F., Weller S., Weill J. C. 2012. IgM memory B cells: a mouse/human paradox. *Cell Mol. Life Sci.* 69 (10) : 1625—1634.
- Riou C., Yassine-Diab B., Van Grevenynghe J., Somogyi R., Grelle L. D., Gagnon D., Gimmig S., Wilkinson P., Shi Y., Cameron M. J., Campos-Gonzalez R., Balderas R. S., Kelvin D., Sekaly R. P., Haddad E. K. 2007. Convergence of and cytokine signalling leads to FOXO3a phosphorylation and drives the survival of CD4+ central memory T cells. *J. Exp. Med.* 204 : 79—91.
- Romero P., Zippelius A., Kurth I., Pittet M. J., Touvrey C., Ian-cu E. M., Cortesey P., Devervre E., Speiser D. E., Rufé N. 2007. Four functionally distinct populations of human effector-memory CD8+ T lymphocytes. *J. Immunol.* 178 : 4112—4119.
- Sallusto F., Geginat J., Lanzavecchia A. 2004. Central memory and effector memory T cell subsets: function, generation, and maintenance. *Annu. Rev. Immunol.* 22 : 745—763.
- Sallusto F., Lenig D., Forster R., Lipp M., Lanzavecchia A. 1999. Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions. *Nature.* 401 : 708—712.
- Sanz I., Wei C., Lee F. E., Anolik J. 2008. Phenotypic and functional heterogeneity of human memory B cells. *Semin. Immunol.* 20 : 67—82.
- Schlesinger K. J., Stromberg S. P., Carlson J. M. 2014. Coevolutionary immune system dynamics driving pathogen speciation. *PLoS ONE.* 9 : <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0102821>
- Schmidlin H., Diehl S. A., Blom B. 2009. New insights into the regulation of human B-cell differentiation. *Trends Immunol.* 30 : 277—285.
- Segundo D. S., Fernández-Fresnedo G., Gago M., Bearés I., Ruiz-Criado J., González M., Ruiz J. C., Gómez-Alamillo C., López-Hoyos M., Arias M. 2010. Kidney transplant recipients show an increase in the ratio of T-cell effector memory/central memory as compared to nontransplant recipients on the waiting list. *Transplant. Proc.* 42 : 2877—2879.
- Shin H., Iwasaki A. 2013. Tissue-resident memory T cells. *Immunol. Rev.* 255 : 165—181.
- Shlomchik M. J., Weisel F. 2012. Germinal center selection and the development of memory B and plasma cells. *Immunol. Rev.* 247 : 52—63.
- Stemberger C., Neuenhahn M., Gebhardt F. E., Schiemann M., Buchholz V. R., Busch D. H. 2009. Stem cell-like plasticity of naive and distinct memory CD8+ T cell subsets. *Semin. Immunol.* 21 : 62—68.
- Takata H., Naruto T., Takiguchi M. 2012. Functional heterogeneity of human effector CD8+ T cells. *Blood.* 119 : 1390—1398.
- Tanel A., Fonseca S. G., Yassine-Diab B., Bordi R., Zeidan J., Shi Y., Benne C., Sékaly R. P. 2009. Cellular and molecular mechanisms of memory T-cell survival. *Expert. Rev. Vaccines.* 8 : 299—312.
- Turner D. L., Farber D. L. 2014. Mucosal resident memory CD4 T cells in protection and immunopathology. *Front. Immunol.* 5 (331): <http://www.readcube.com/articles/10.3389/IMMU.2014.00331>.
- Vogelzang A., McGuire H. M., Yu D., Sprent J., Mackay C. R., King C. 2008. A fundamental role for interleukin-21 in the generation of T follicular helper cells. *Immunity.* 29 : 127—137.
- Yang X., Yang J., Chu Y., Wang J., Guan M., Zhu X., Xue Y., Zou H. 2013. T follicular helper cells mediate expansion of regulatory B cells via IL-21 in Lupus-prone MRL/lpr mice. *PLoS ONE.* 8: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0062855>.
- Yoon J. W., Gollapudi S., Pahl M. V., Vaziri N. D. 2006. Naive and central memory T-cell lymphopenia in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 70 : 371—376.
- Zhang Q., Bagrade L., Clarke E., Paton J. C., Nunez D. A., Finn A. 2010. Bacterial lipoproteins differentially regulate human primary and memory CD4+ T and B cell responses to pneumococcal protein antigens through Toll-like receptor 2. *J. Infect. Dis.* 201 : 1753—1763.
- Zhang X., Ing S., Fraser A., Chen M., Khan O., Zakem J., Davis W., Quinet R. 2013. Follicular helper T cells: new insights into mechanisms of autoimmune diseases. *Ochsner J.* 13 : 131—139.
- Zotos D., Tarlinton D. M. 2012. Determining germinal centre B cell fate. *Trends Immunol.* 33 : 281—288.

Поступила 11 II 2015

PHENOTYPIC CHARACTERIZATION AND FUNCTIONAL FEATURES OF MEMORY T- AND B-CELLS

N. A. Sokhnevich, O. G. Khaziakhmatova, K. A. Yurova, V. V. Shupletsova, L. S. Litvinova¹

Laboratory for Immunology and Cell Biotechnologies of
Immanuel Kant Baltic Federal Institute, Kaliningrad;
¹e-mail: larisalitvinova@yandex.ru

In this review, we systematized the data that characterize phenotypic properties and functional features of T- and B-lymphocytes of immune memory. We examine the organization of T-cells of immune memory in a population, and their selective distribution in the organism according to their effector potential.

Key words: immune memory, T- and B-cells, phenotypic characterization, flow cytometry.