



## Оригинальные работы / Original papers

© Коллектив авторов, 2025  
УДК 616.832-053.2-03 : 612.017.1  
<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-1-59-68>

Лебедев В. М.<sup>1\*</sup>, Кудрявцев И. В.<sup>2</sup>, Ирикова М. А.<sup>1,3</sup>, Серебрякова М. К.<sup>2,4</sup>, Тотолян Н. А.<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> Институт мозга человека им. Н. П. Бехтеревой Российской академии наук (ИМЧ РАН)

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12а

<sup>2</sup> Институт экспериментальной медицины

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12

<sup>3</sup> Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9

<sup>4</sup> Российский государственный педагогический университет имени А. И. Герцена

191186, Россия, Санкт-Петербург, наб. реки Мойки, д. 48

<sup>5</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

## КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКОГО РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Поступила в редакцию 20.09.2024 г.; принята к печати 25.02.2025 г.

### Резюме

**Введение.** Течение рассеянного склероза (РС) у детей и взрослых имеет множество различий, что может обуславливать необходимость разработки дифференцированного подхода к лечению заболевания в зависимости от возраста пациента, однако патогенетические основы вышеуказанных различий остаются неясны.

**Цель.** Оценка особенностей клинической картины педиатрического РС и их взаимосвязи с субпопуляционным составом цитотоксических Т-лимфоцитов (Тцит) периферической крови.

**Методы и материалы.** Основную группу составили 33 пациента с педиатрическим РС подросткового возраста. В основной группе и группе сравнения из 22 взрослых с РС оценивались клинические и МРТ-характеристики заболевания. В основной группе, а также у 28 взрослых с РС и 26 здоровых подростков, проведен анализ субпопуляций Тцит периферической крови на основании экспрессии CD45RA и CD62L и ко-экспрессии хемокиновых рецепторов CCR4, CCR6, CXCR3 и CXCR5

**Результаты.** Частота обострений и встречаемости высокоактивного и быстро прогрессирующего РС (ВАРС) при педиатрическом РС в 1,5 раза превысила аналогичные показатели у взрослых. Продемонстрирована равнозначная взаимосвязь степени выраженности мозжечковых нарушений с высокоактивным течением РС как в группе педиатрического РС, так и у взрослых. У подростков с РС отмечено значительно повышенное относительное содержание Тцит эффекторной памяти, экспрессирующих CCR6. Впервые определена связь между относительным содержанием эффекторных Тцит, экспрессирующих CCR6, и высокоактивным течением педиатрического РС ( $p = 0,04$ ). Установлено повышенное относительное содержание CCR6-позитивных терминально-дифференцированных Тцит более чем в 2,5 раза у пациентов с МР-признаками активности процесса по сравнению с периодом радиологической ремиссии ( $p = 0,01$ ). Результаты ROC-анализа показали высокую чувствительность (75,0 %) и специфичность (89,7 %) показателя CCR6+ -позитивных Тцит эффекторной памяти в прогнозировании активности течения педиатрического РС.

**Выводы.** Уровень инвалидизации имеет достоверную взаимосвязь с частотой обострений как у пациентов с педиатрическим РС, так и у взрослых, а частота обострений у пациентов с педиатрическим РС в первые годы заболевания превышает таковую у взрослых. Полученные результаты указывают на более высокую по сравнению со взрослыми активность Т-клеточного звена иммунной системы, в частности, эффекторных Тцит различных уровней дифференцировки. Показатель относительного содержания CCR6-позитивных Тцит эффекторной памяти выше 55,4 % может рассматриваться как прогностический маркер развития ВАРС при педиатрическом РС.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, педиатрический рассеянный склероз, субпопуляционный состав Т-лимфоцитов, цитотоксические Т-лимфоциты, CD45RA, CD62L

**Для цитирования:** Лебедев В. М., Кудрявцев И. В., Ирикова М. А., Серебрякова М. К., Тотолян Н. А. Клинико-иммунологические особенности течения педиатрического рассеянного склероза. *Ученые записки ПСПБГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2025;32(1):59 – 68. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-1-59-68>.

\* Автор для связи: Валерий Михайлович Лебедев, Институт мозга человека им. Н. П. Бехтеревой Российской академии наук (ИМЧ РАН), 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12а. E-mail: [lebedevvaleriy@bk.ru](mailto:lebedevvaleriy@bk.ru).

# Valeriy M. Lebedev<sup>1\*</sup>, Igor V. Kudryavtsev<sup>2</sup>, Mariia A. Irikova<sup>1,3</sup>, Maria K. Serebriakova<sup>2,4</sup>, Natalia A. Totolyan<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> N. P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences (IHB RAS)

12a, Academician Pavlov str., Saint Petersburg, Russia, 197022

<sup>2</sup> Institute of Experimental Medicine

12, Academician Pavlov str., Saint Petersburg, Russia, 197022

<sup>3</sup> Federal Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency

9, Professora Popova str., Saint Petersburg, Russia, 197022

<sup>4</sup> Herzen University

48, Moika Embankment, Saint Petersburg, Russia, 191186

<sup>5</sup> Pavlov University

6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022

## CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES OF THE PEDIATRIC MULTIPLE SCLEROSIS

Received 20.09.2024; accepted 25.02.2025

### Summary

**Introduction.** The course of multiple sclerosis (MS) in children and adults has numerous differences, which may require the development of differentiated treatment approaches depending on the patient's age. However, the pathogenetic basis of the above differences remains unclear.

The **objective** was to evaluate the clinical features of pediatric MS and their relationship with the cytotoxic T-cell (T<sub>cyt</sub>) subsets in peripheral blood.

**Methods and materials.** The main group consisted of 33 patients with pediatric MS of adolescent age. In the main group and the comparison group of 22 adults with MS, clinical and MRI characteristics of the disease were assessed. In the main group, as well as in 28 adults with MS and 26 healthy adolescents, the main T<sub>cyt</sub> subsets were identified, based on the expression of CD45RA and CD62L and co-expression of chemokine receptors CCR4, CCR6, CXCR3 and CXCR5.

**Results.** The frequency of exacerbations and occurrence of highly active and rapidly progressing MS (HAMS) in pediatric MS was 1.5 times higher than in adults. An equivalent relationship between the severity of cerebellar disorders and HAMS was demonstrated both in the pediatric MS group and in adults. Adolescents with MS showed a significantly increased relative numbers of effector memory T<sub>cyt</sub> expressing CCR6. For the first time, a relationship was determined between the effector T<sub>cyt</sub> expressing CCR6 and highly active pediatric MS ( $p = 0.04$ ). A 2.5-fold increase of the relative numbers of CCR6-positive terminally differentiated T<sub>cyt</sub> was found in patients with MRI activity compared to the patients in radiological remission ( $p = 0.01$ ). The results of ROC analysis showed high sensitivity (75.0 %) and specificity (89.7 %) of the CCR6+ -positive effector memory T<sub>cyt</sub> relative number in predicting the activity of the pediatric MS.

**Conclusions.** The disability level has a significant relationship with the frequency of exacerbations in both pediatric MS patients and adults, and the frequency of exacerbations in pediatric MS patients during the first years of the disease is higher than in adults. The obtained results demonstrate a higher activity of T-cell component of the immune system in patients with pediatric MS compared to adults, in particular, various effector T<sub>cyt</sub> subsets. The relative number of CCR6-positive effector memory T<sub>cyt</sub> above 55.4 % can be considered as a prognostic marker of HAMS in pediatric MS.

**Keywords:** multiple sclerosis, pediatric multiple sclerosis, T-cell subsets, cytotoxic T-cells, CD45RA, CD62L

**For citation:** Lebedev V. M., Kudryavtsev I. V., Irikova M. A., Serebriakova M. K., Totolyan N. A. Clinical and immunological features of the pediatric multiple sclerosis. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2024;31(4):59–68. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-4-59-68>.

\* **Corresponding author:** Valeriy M. Lebedev, N. P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences (IHB RAS), 12a, Academician Pavlov str., Saint Petersburg, Russia, 197376. E-mail: lebedevvaleriy@bk.ru.

### ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) — наиболее часто встречающееся хроническое демиелинизирующее заболевание, в основе которого лежит комплекс иммунопатологических и нейродегенеративных процессов, приводящих к многоочаговому и диффузному поражению центральной нервной системы (ЦНС), с последующей необратимой инвалидизацией пациентов и значительным снижением качества их жизни [1, 2]. В подавляющем большинстве случаев заболевание манифестирует в возрасте 20–40 лет [3], однако в 3–5 % случаев клиническое начало приходится на возраст до 18 лет [4]. В Российской Федерации термин «педиатрический рассеянный склероз» определяется как РС, дебютировавший в возрасте до 18 лет, в ряде стран, в связи с различием деления на возрастные группы — до 16 лет [5].

В настоящее время описаны многочисленные различия в течении рассеянного склероза у детей и взрослых, что может обуславливать необходимость разработки дифференцированного подхода к лечению заболевания в зависимости от возраста пациента. В то же время, несмотря на большое количество исследований, посвященных педиатрическому РС, патогенетические основы вышеуказанных различий остаются неясны.

Принимая во внимание, что одним из определяющих факторов развития РС играет активация цитотоксических Т-лимфоцитов (Т<sub>цит</sub>), которые присутствуют как в периферической крови, так и в очагах воспаления в ЦНС, целью исследования явилась оценка особенностей клинической картины педиатрического РС, их взаимосвязь с субпопуляционным составом Т<sub>цит</sub> периферической крови, а также определение роли Т<sub>цит</sub> в прогнозировании активности течения РС.

## МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

*Общая характеристика групп.* Для оценки клинической картины заболевания произведен сбор следующих данных: пол, возраст, длительность и частота обострений РС, соответствие критериям быстро прогрессирующего/высокоактивного рассеянного склероза (ВАРС); фаза заболевания в текущий момент; исследование неврологического статуса с оценкой по шкале функциональных систем (ФС) и расширенной шкале статуса инвалидизации (РШСИ); терапия препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС).

В категорию ВАРС включали пациентов, соответствующих критериям быстро прогрессирующего рассеянного склероза и/или резистентности к терапии ПИТРС согласно действующим на момент исследования клиническим рекомендациям по диагностике и лечению рассеянного склероза, опубликованным на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации [6].

Для оценки статуса инвалидизации использована РШСИ – русскоязычная версия шкалы EDSS (Expanded Disability Status Scale) [7], подтвердившая валидность и воспроизводимость в многоцентровом исследовании [8].

Обследовано 33 подростка с ремиттирующим течением рассеянного склероза (PPC) с медианой возраста 16 лет [15; 17], в гендерном соотношении девочки/мальчики 3,7:1, с дебютом заболевания после 11 лет (медиана возраста дебюта 15 лет [13; 16]). Диагноз устанавливался согласно критериям Мак-Дональда 2017 г. [9] и критериям Педиатрической международной исследовательской группы 2013 г. [10].

Для выявления особенностей клинической картины набрана группа сравнения из 22 взрослых пациентов с PPC, с началом заболевания в возрасте старше 20 лет. Диагноз устанавливался по критериям Мак-Дональда 2017 г. Медиана возраста пациентов составила 30,5 лет [27, 33], соотношение женщины/мужчины – 3,4:1.

Группу сравнения по субпопуляционному составу Тцит составили 28 пациентов с PPC, диагностированным согласно критериям Мак-Дональда 2010 [11] или 2017 г., с дебютом заболевания после 18 лет. Медиана возраста пациентов составила 33 года [28,5; 40,5], соотношение женщины/мужчины 2,5:1.

В качестве группы контроля по субпопуляционному составу Тцит набрано 26 здоровых подростков, медиана возраста которых составляла 14,5 лет [14; 16], в гендерном соотношении девочки/мальчики 3,3:1.

Критериями исключения являлись: терапия глюкокортикостероидами, плазмаферез или терапия внутривенными иммуноглобулинами в течение последнего месяца до обследования; острые инфекционные заболевания в течение двух недель до обследования; лечение препаратами ПИТРС второй линии в настоящее время или в анамнезе; сопутствующая

эндокринная, гинекологическая и аутоиммунная патология; беременность и период лактации.

*Инструментальное исследование.* С целью оценки радиологической картины и активности заболевания всем пациентам выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга по общепринятому протоколу, включающему режимы T1 WI, T2 WI, FLAIR, DWI, SWI, DIR, а также МРТ шейного отдела позвоночника по протоколу с использованием импульсных последовательностей T1, T2, SPAIR/STIR с применением внутривенного контрастирования при отсутствии противопоказаний и выполнением постконтрастных и отсроченных постконтрастных серий в режиме T1.

*Лабораторные исследования.* Объектом исследования служила венозная кровь больных РС и условно здоровых доноров, полученная путем пункции периферической вены и собранная в вакуумные пробирки с содержанием КЗЭДТА. Кровь для проточной цитометрии собирали и анализировали в день исследования. При подготовке биообразцов учитывали рекомендации производителей реагентов. Окраска образцов периферической крови производилась моноклональными антителами, конъюгированными с флуорохромами производства Beckman Coulter, США. Для образцов крови использовали следующую комбинацию: CD45RA-FITC (clone ALB11, cat. IM0584U, Beckman Coulter, Indianapolis, IN, USA), CD62L-PE (clone DREG56, cat. IM2214U, Beckman Coulter, Indianapolis, IN, USA), CD3-APC-Alexa Fluor 750 (clone UCHT1, cat. A94680, Beckman Coulter, Indianapolis, IN, USA), CD8a-Pacific Blue (clone HIT8a, cat. 300928, BioLegend, Inc., San Diego, CA, USA). Тцит выявляли как CD3 + CD8 + клетки в рамках лимфоцитов. В дальнейшем в рамках общего пула Тцит выделяли «наивные» клетки (CD45RA + CD62L +), Тцит центральной (CD45RA – CD62L +) и эффекторной (CD45RA – CD62L –) памяти, а также терминально-дифференцированные Тцит (CD45RA + CD62L –), как это было описано ранее [12]. После чего оценивали ко-экспрессию хемокиновых рецепторов при помощи следующего набора антител (все антитела производства BioLegend, Inc., San Diego, CA, USA): CCR4-BV510 (CD194, клон L291H4, cat. 359416), CCR6-PC7 (CD196, клон G034E3, cat. 353418), CXCR3-APC (CD183, клон G025H7, cat. 353708) и CXCR5-PerCP/Cy5.5 (CD185, клон J252D4, cat. 356910). Анализ ко-экспрессии хемокиновых рецепторов CCR4, CCR6, CXCR3 и CXCR5 проводили с применением тактики «гейтирования», основанной на иерархических дендрограммах для различных стадий созревания Тцит, описанной ранее [13].

Для лизиса эритроцитов применяли безотмывочную технологию на базе раствора VersaLyse (cat. N A09777, Beckman Coulter, США) с добавлением IOTest 3 Fixative Solution (cat. N A07800, Beckman Coulter, США) в соотношении 975,25 мкл. Анализ образцов проводили на проточном цитофлуориметре Navios™

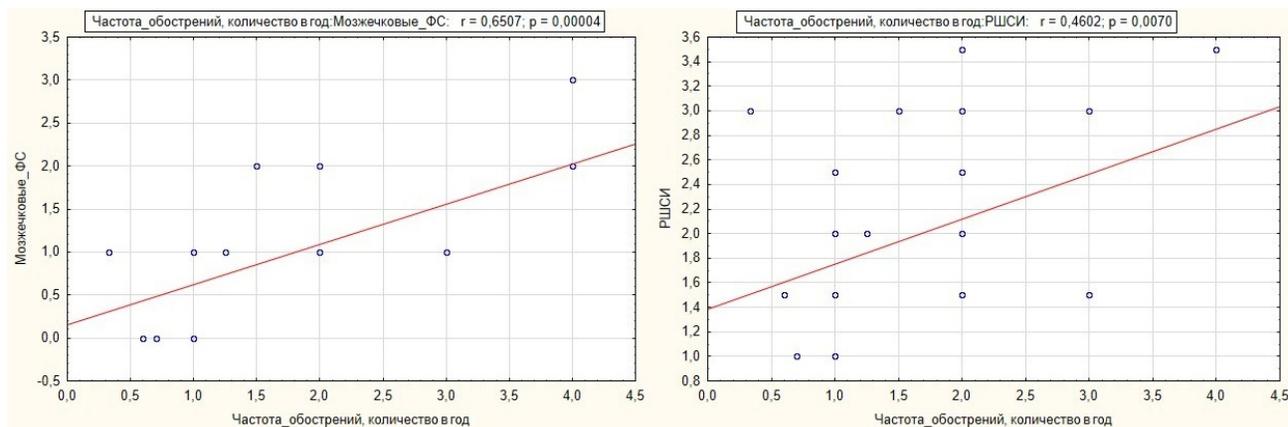


Рис. 1. Зависимость выраженности мозжечковых нарушений и уровня инвалидизации по расширенной шкале статуса инвалидизации (РШСИ) от частоты обострений у пациентов с педиатрическим рассеянным склерозом (коэффициент ранговой корреляции Спирмена)

Fig. 1. Dependence of the severity of cerebellar ataxia and the degree of disability according to the Expanded Disability Status Scale (EDSS) on the frequency of exacerbations in patients with pediatric multiple sclerosis (Spearman's rank correlation coefficient)

(Beckman Coulter, США), оснащенном тремя диодными лазерами 405, 488 и 638 нм. Полученные с цитофлуориметра данные обрабатывали при помощи программного обеспечения Navios Software v.1.2 и Kaluza™ v.1.2 (Beckman Coulter, США).

**Статистический анализ.** Статистический анализ и визуализация полученных данных проведены с использованием ПО Statistica 14.0 (StatSoft, США), MedCalc v.15.2.2 (MedCalc Software, Бельгия). Результаты для количественных переменных приводили в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q0,25 – Q0,75]. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена, связь между признаками считалась сильной при значениях  $r \geq 0,7$ , умеренной – при значениях  $0,3 - 0,69$ , при уровне  $p = 0,05$ . При анализе качественных показателей сравнение частоты встречаемости в группах и анализ таблиц сопряженности проводился с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона или точного критерия Фишера. Сравнение количественных показателей, в том числе относительного содержания субпопуляций Тцит, проводили при помощи U-критерия Манна – Уитни (U-критерий). При множественных сравнениях для повышения точности выводов дополнительно применялся метод поправки Бонферрони. Для оценки прогностической роли относительного содержания субпопуляций Тцит в отношении вероятности развития ВАРС при педиатрическом РС был проведен ROC-анализ с определением порогового значения показателей с оптимальным уровнем чувствительности и специфичности.

Набор пациентов и процедуры исследования проводились в период с марта 2021 г. по май 2023 г. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ИМЧ РАН (протокол б/н от 26.11.2020 г.), все пациенты подписали добровольное информированное согласие на проведение процедур исследования. Для участников младше 18 лет также получали согласие законного представителя.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**Клиническая характеристика обследованных пациентов.** В группе пациентов с педиатрическим РС медиана длительности заболевания составила 1 год [1; 2]. 15 пациентов (45 %) терапию ПИТРС не получали, 18 получали терапию интерфероном бета-1а в дозе 22 или 44 мкг в зависимости от возраста, медиана длительности терапии составила 1 год (1; 2).

В группе взрослых с РС медиана длительности заболевания составила 5 лет [1; 7]. 13 пациентов (59 %) получали ПИТРС 1-й линии – препараты группы интерферонов или глатирамера ацетат. 9 пациентов (41 %) ранее не получали терапию ПИТРС.

Медиана частоты обострений в группе пациентов с педиатрическим РС составила 1,5 обострения в год [1; 2], и была достоверно выше ( $p = 0,002$ , U-критерий), чем в группе взрослых пациентов с РС, в которой она составляла 1,0 обострения в год [0; 7; 1]. Для сравнения активности течения рассеянного склероза в первые годы заболевания у подростков и взрослых отдельно была проанализирована частота обострений в подгруппе взрослых пациентов с длительностью заболевания до 5 лет ( $n = 9$ , медиана длительности 1 год [1; 4]), в которой она также оказалась достоверно ниже ( $p = 0,01$ , U-критерий), чем у пациентов с педиатрическим РС – 1,0 обострения в год [0; 8; 1]. Доля пациентов с ВАРС в группе пациентов с педиатрическим РС составляла 37 % пациентов и была выше, чем в группе взрослых пациентов с РС (23 %), однако малый размер выборки не позволял оценить статистическую значимость различий.

Подростки с РС были менее инвалидизированы, чем взрослые ( $p = 0,02$ , U-критерий), что можно объяснить меньшей длительностью заболевания в группе пациентов с педиатрическим РС ( $p < 0,001$ , U-критерий). Медиана инвалидизации по шкале РШСИ пациентов с педиатрическим РС составила

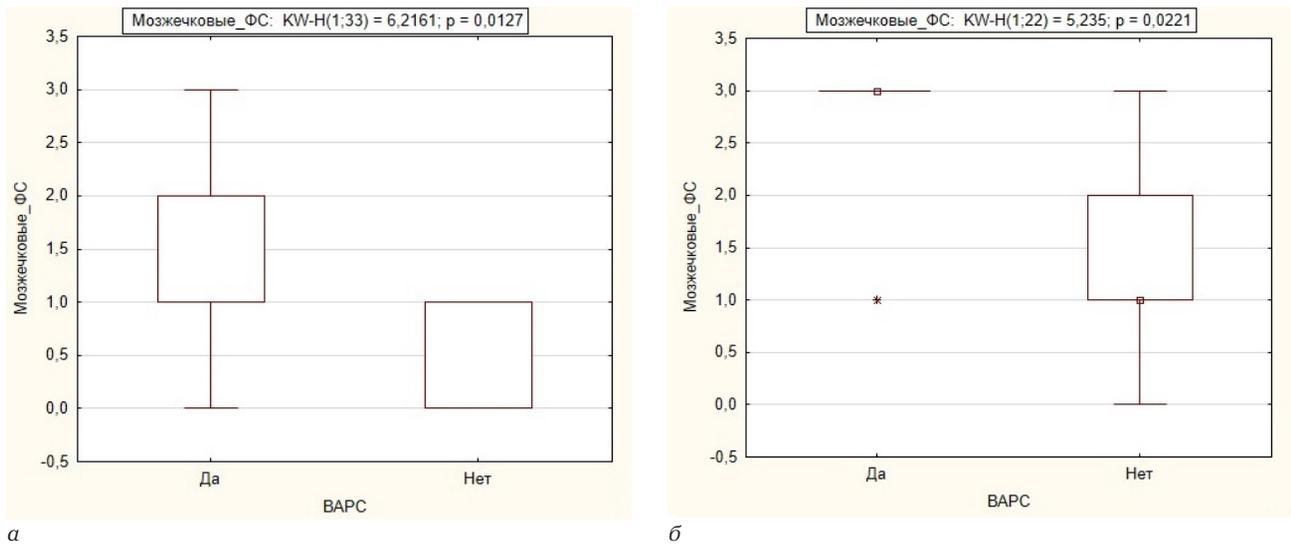


Рис. 2. Зависимость выраженности мозжечковой недостаточности от соответствия пациента критериям высокоактивного/быстро прогрессирующего рассеянного склероза и/или резистентности к терапии препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ВАРС), в педиатрической популяции (а) и у взрослых (б) (U-критерий Манна – Уитни)  
 Fig. 2. Dependence of the severity of cerebellar ataxia on the patient's compliance with the criteria for highly active multiple sclerosis and/or resistance to disease-modifying therapy in the pediatric population (a) and in adults (b) (Mann – Whitney U test)

1,5 балла [1,5; 2,5], у взрослых пациентов – 2,25 балла [1,5; 3,5]. Наибольший вклад в инвалидизацию у пациентов с педиатрическим РС вносят чувствительные ( $r=0,87$ ,  $p<0,001$ ), мозжечковые ( $r=0,55$ ,  $p<0,001$ ) и пирамидные нарушения ( $r=0,47$ ,  $p=0,006$ ). У подростков с РС выявлена умеренная положительная корреляция частоты обострений с уровнем инвалидизации по шкале мозжечковых ФС ( $r=0,65$ ,  $p<0,001$ ), в меньшей степени уровнем инвалидизации по РШСИ ( $r=0,46$ ,  $p=0,007$ ) (рис. 1). При этом у пациентов с ВАРС степень выраженности мозжечковых нарушений была выше как в группе пациентов с педиатрическим РС ( $r=0,46$ ,  $p=0,01$ ), так и у взрослых пациентов с РС ( $r=0,50$ ,  $p=0,02$ ) (рис. 2). Во всех вышеуказанных случаях исследование корреляционной взаимосвязи проводилось с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

**Результаты лабораторного обследования.** В группе взрослых пациентов с РС для сравнения по субпопуляционному составу лимфоцитов медиана длительности заболевания составила 2 года [1; 5], медиана инвалидизации – 2,0 балла по РШСИ [1,5; 3,0].

При сравнении относительного содержания различных субпопуляций Тцит в периферической крови между группами использовался U-критерий Манна – Уитни. Для повышения точности выводов в данном случае дополнительно применялся метод поправки Бонферрони на множественную проверку гипотез. Основные изменения касались популяции эффекторных Т-клеток памяти. Выявлен сниженный уровень Тцит эффекторной памяти, секретирующих интерферон-гамма (Тцит 1 типа, Тс1) у пациентов с педиатрическим РС по сравнению с остальными группами. У подростков с РС в популяции Тцит отмечено значительно

повышенное относительное содержание Тцит с фенотипом CD45RA – CD62L – цитотоксических Т-лимфоцитов эффекторной памяти (ЕМ Тцит), экспрессирующих CCR6. Также выявлено значительно сниженное относительное содержание терминально-дифференцированных Тцит с фенотипом CD45RA + CD62L – (ТЕМРА Тцит), экспрессирующих CCR4, в группе пациентов с педиатрическим РС (рис. 3).

**Связь клинических и лабораторных данных.** Пациенты с педиатрическим РС были разделены на две группы на основании соответствия критериям ВАРС. В каждой группе была определена медиана относительного содержания Тцит эффекторной памяти, экспрессирующих CCR6 (таблица), уровень которых в группе ВАРС оказался достоверно выше ( $p=0,04$ , U-критерий) (рис. 4, а). Дополнительно было проведено исследование значимости данного показателя для прогноза развития ВАРС у пациентов с педиатрическим РС с применением ROC-анализа (рис. 5). Результаты анализа позволяют сделать вывод, что значение относительного содержания цитотоксических CCR6-позитивных Т-лимфоцитов эффекторной памяти более 55,4 % от общего количества Тцит эффекторной памяти может свидетельствовать о высоком риске развития ВАРС при педиатрическом РС (чувствительность 75,0 %, специфичность 89,7 %, AUC 0,795,  $p=0,001$ ).

Кроме того, с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена была выявлена достоверная взаимосвязь ( $r=0,45$ ,  $p=0,01$ ) между уровнем относительного содержания терминально-дифференцированных Тцит, экспрессирующих CCR6 +, с МР-активностью процесса у пациентов с педиатрическим РС (рис. 4, б).

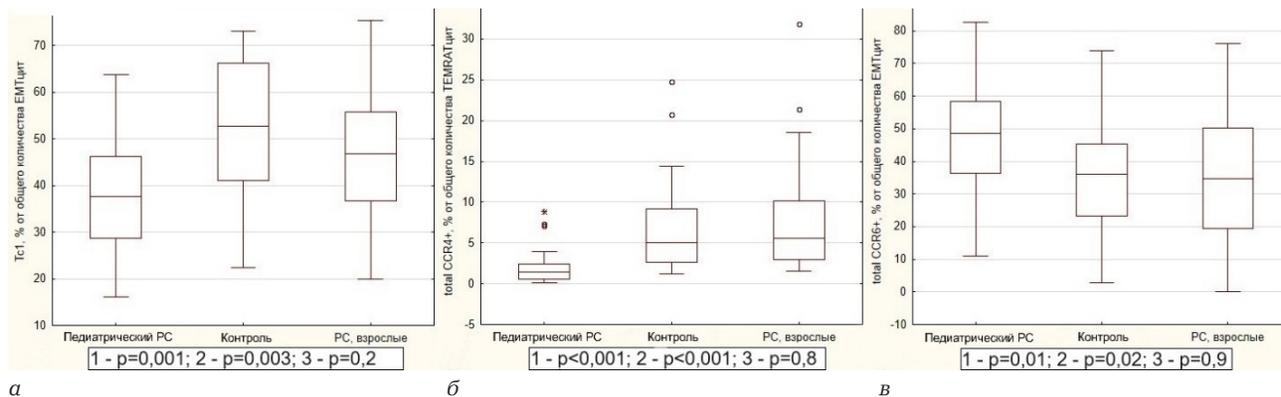


Рис. 3. Относительное содержание цитотоксических Т-лимфоцитов эффекторной памяти, секретирующих интерферон-гамма (Тс1) (а), терминально-дифференцированных цитотоксических Т-лимфоцитов (TEMRA Тцит), экспрессирующих CCR4 (б), и цитотоксических Т-лимфоцитов эффекторной памяти (EM Тцит), экспрессирующих CCR6 (в) в обследованных группах (U-критерий Манна – Уитни, с применением метода поправки Бонферрони на множественную проверку гипотез): 1 – значение р между группой пациентов с педиатрическим РС и группой контроля; 2 – значение р между группой пациентов с педиатрическим РС и взрослыми с РС; 3 – значение р между группой взрослых с РС и группой контроля

Fig. 3. Relative number of effector memory cytotoxic T-cells secreting interferon-gamma (Tc1) (a), terminally differentiated cytotoxic T-cells (TEMRA Tcyt) expressing CCR4 (b), and effector memory cytotoxic T-cells (EM Tcyt) expressing CCR6 (v) in the examined groups (Mann – Whitney U test, using the Bonferroni correction for multiple hypothesis testing): 1 – p-value between the group of patients with pediatric MS and the control group; 2 – p-value between the group of patients with pediatric MS and adults with MS; 3 – p-value between the group of adults with MS and the control group

**Сравнительный анализ относительного содержания цитотоксических Т-лимфоцитов эффекторной памяти, экспрессирующих CCR6 (CCR6+ EMТцит), у пациентов с педиатрическим рассеянным склерозом, на основании соответствия критериям высокоактивного рассеянного склероза (ВАРС) (U-критерий Манна – Уитни)**

**Relative number of effector memory cytotoxic T-cells expressing CCR6 (CCR6+ EMТcyt) in patients with pediatric multiple sclerosis based on compliance with the criteria for highly active multiple sclerosis (Mann – Whitney U test)**

	Подростки с РС, соответствующие критериям ВАРС, n = 12	Подростки с РС, не соответствующие критериям ВАРС, n = 21	Значение р
Относительное содержание CCR6 + EMТцит, % от общего количества EMТцит	58,5 [39,5, 72,3]	43,9 [36,4, 52,3]	0,04

Пр и м е ч а н и е: данные представлены в следующем виде: медиана [25-й перцентиль, 75-й перцентиль].

Участие цитотоксических Т-лимфоцитов в патогенезе РС находит обоснование не первое десятилетие [14 – 18]. По мере совершенствования клеточных и молекулярных методов исследований появляются новые научные аргументы Т-клеточных механизмов развития и активности РС. Многочисленные исследования показали, что Тцит, подобно Т-хелперам 17 типа, способны вырабатывать широкий спектр провоспалительных цитокинов, нарушающих функцию гематоэнцефалического барьера, что делает его проницаемым для иммунных клеток, циркулирующих в периферической крови [19]. В одном из исследований было продемонстрировано, что в периферической крови, цереброспинальной жидкости и очагах демиелинизации пациентов с РС выявлялось лишь несколько клонов Тцит, определенных на основании анализа строения CDR3 участка Т-клеточного рецептора (ТсR) [14]. При этом вышеуказанная олигоклональность клеток была характерна только для Тцит, тогда как субпопуляционный состав Т-хелперов во всех исследованных тканях был весьма гетерогенен. Примечательно, что большинство клонов CD3 + CD8 + клеток, обнаруживаемых в составе

очагов демиелинизации, обычно представлены в значительной степени и в периферической крови пациентов с рассеянным склерозом [20].

Особый интерес для исследования представляют эффекторные Тцит. Данная популяция клеток несет на своей поверхности большое число различных адгезионных молекул и хемокиновых рецепторов, отвечающих за миграцию в очаги воспаления, что позволяет рассматривать эффекторные и терминально-дифференцированные Тцит в качестве ведущих игроков в патогенезе рассеянного склероза [15]. Кроме того, сохраняется интерес к спектру хемокиновых рецепторов, экспрессирующихся на поверхности вышеупомянутых субпопуляций Тцит, а также их роли в процессах регуляции миграции и дифференцировки Т-клеток. Показано, что CCR6-позитивные Тцит, продуцирующие IL-17, участвуют в патогенезе рассеянного склероза [19]. Данный вывод основан на наблюдении, что подавляющее большинство CD4 + и CD8 + Т-клеток, обнаруженных в периваскулярных пространствах активных очагов демиелинизации, вырабатывали IL-17, что показано при помощи иммуногистологических исследований и

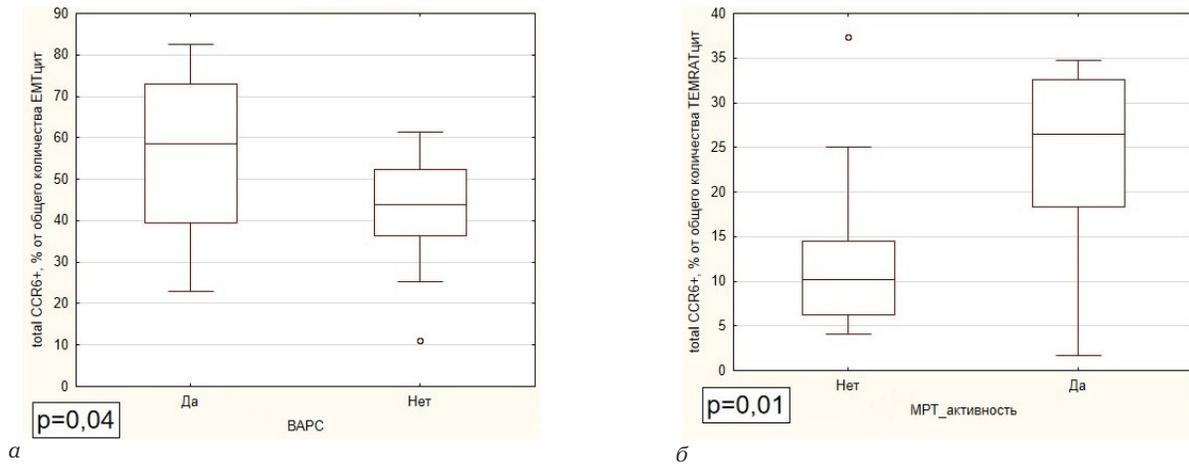


Рис. 4. Взаимосвязь клинической (а) и радиологической (б) активности педиатрического рассеянного склероза с относительным содержанием эффекторных цитотоксических Т-лимфоцитов, экспрессирующих CCR6 (CCR6 + ЕМТцит и ТЕМРАТцит соответственно) (U-критерий Манна – Уитни)

Fig. 4. Relationship between clinical (a) and radiological (b) disease activity of pediatric multiple sclerosis with the relative number of effector cytotoxic T-cells expressing CCR6 (CCR6 + ЕМТcyt and ТЕМРАТcyt, respectively) (Mann – Whitney U test)

метода гибридизации *in situ*. Напротив, неактивные очаги поражения содержали лишь небольшое количество Т-клеток, продуцирующих IL-17 [19]. Более того, V. Annibaldi et al. (2011) выявили значительное увеличение количества CD161high CD8 + Т-клеток в периферической крови пациентов с рассеянным склерозом [16]. Эта подгруппа CD8 + Т-клеток включает большую часть CCR6-позитивных эффекторных Т-клеток памяти с провоспалительными свойствами. Интересно, что CCR6 также участвует в трансмиграции Т-клеток в интактную ЦНС через сосудистые сплетения [21].

Представленная работа является первым комплексным клинико-патогенетическим исследованием, определяющим взаимосвязь между клиническими и иммунобиологическими особенностями педиатрического рассеянного склероза в сравнении со взрослой популяцией пациентов с РС и контрольной группой. Впервые у пациентов с педиатрическим РС наряду с исследованием субпопуляционного состава Тцит периферической крови проведено исследование экспрессии хемокиновых рецепторов (CCR4, CCR6, CXCR3 и CXCR5) на Тцит различных этапов дифференцировки, выявленных на основании CD45RA и CD62L.

По результатам настоящего исследования частота обострений у пациентов с педиатрическим РС по сравнению со взрослыми и частота ВАРС в группе педиатрического РС в 1,5 раза превысила аналогичные показатели в группе взрослых. При этом различия между группами по частоте обострений РС сохраняли статистическую значимость независимо от разницы в длительности заболевания. Это подтверждает описанную ранее тенденцию к более активному течению РС у детей и подростков [22 – 24]. Продемонстрирована равнозначная взаимосвязь степени выраженности мозжечковых нарушений с высокоактивным течением рассеянного склероза как в группе педиа-

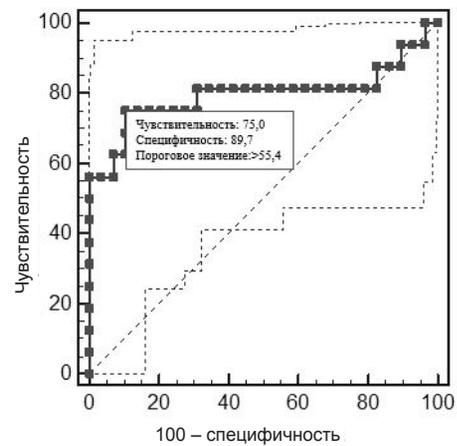


Рис. 5. Результаты ROC-анализа относительного содержания цитотоксических CCR6-позитивных Т-лимфоцитов эффекторной памяти в отношении риска развития высокоактивного течения рассеянного склероза (ВАРС) у пациентов с педиатрическим рассеянным склерозом (РС). Размер площади под кривой ROC-анализа и высокие показатели чувствительности и специфичности свидетельствуют о высокой прогностической значимости показателя в отношении развития ВАРС при педиатрическом РС

Fig. 5. Results of ROC analysis of the relative number of cytotoxic CCR6-positive effector memory T-cells in relation to the risk of highly active multiple sclerosis (HAMS) in patients with pediatric multiple sclerosis (MS). The size of the area under the ROC curve and high sensitivity and specificity indices indicate high prognostic significance of the indicator in relation to the highly active pediatric MS

трического РС, так и у взрослых пациентов с РС. Кроме того, показана зависимость между частотой обострений заболевания и степенью выраженности мозжечковой недостаточности, а также уровнем инвалидизации по РШСИ. Все вышесказанное указывает на сопоставимый риск инвалидизации и утраты трудоспособности подростков и взрослых, в том числе при ВАРС, что не согласуется и является в определенной степени вызовом имеющимся данным литературы [25, 26].

Ранее было продемонстрировано вовлечение Тцит первого типа, продуцирующих интерферон-гамма, в патогенез РС [27]. Показано, что в очагах демиелинизации количество CD8+ лимфоцитов в 50 раз превышает содержание CD4+ клеток [28], в том числе популяций Тцит, секретирующих интерферон-гамма [29]. В нашей работе выявлен сниженный уровень Тцит первого типа в периферической крови у пациентов с педиатрическим РС, что может быть связано с усиленной миграцией данной популяции клеток в их эффекторную зону в ЦНС.

Впервые определена связь между относительным содержанием эффекторных Тцит, экспрессирующих CCR6, и высокоактивным течением педиатрического РС, что с учетом более высокого относительного содержания этой популяции клеток у пациентов с педиатрическим РС может объяснять более высокую частоту встречаемости ВАРС в группе подростков по сравнению со взрослыми. Кроме того, установлено повышенное относительное содержание CCR6-позитивных терминально-дифференцированных Тцит более чем в 2,5 раза у пациентов с МР-признаками активности процесса по сравнению с периодом радиологической ремиссии. Результаты ROC-анализа показали высокую чувствительность и специфичность показателя CCR6+ -позитивных Тцит эффекторной памяти в прогнозировании активности течения педиатрического РС. Повышение уровня эффекторных CCR6+ CD8+ Т-клеток может являться одним из факторов, определяющих различия в клинической картине РС у подростков и взрослых. Нами показана высокая значимость определения уровней EM и TEMRA CCR6+ CD8+ Т-клеток крови для клинической лабораторной диагностики, так как уровень этих клеток может рассматриваться как новый маркер активности РС, хотя это требует дальнейших исследований.

Тем не менее, исследование имеет ряд возможных ограничивающих факторов. Так, исследование проведено на малых выборках, что связано с орфанной встречаемостью педиатрического рассеянного склероза. Как было указано выше, длительность заболевания в группе взрослых пациентов была достоверно выше ( $p < 0,001$ ), что может оказывать влияние на субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови. Однако у обследованных нами взрослых пациентов в первые 3 года заболевания частота обострений и встречаемости ВАРС достоверно не отличалась от периода последующего наблюдения ( $p = 0,5$  и  $p = 0,8$  соответственно), что позволяет сделать предположение об отсутствии значимых различий в активности патологического процесса в первые годы заболевания и на этапе проведения исследования в группе взрослых с РС.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Уровень инвалидизации имеет достоверную взаимосвязь с частотой обострений как у взрослых

пациентов с РС, так и у пациентов с педиатрическим РС, а частота обострений у пациентов с педиатрическим РС в первые годы заболевания превышает частоту обострений у взрослых. Клинико-иммунологические особенности педиатрического РС указывают на более высокую по сравнению со взрослыми активность Т-клеточного звена иммунной системы, в частности, эффекторных клеток памяти различных уровней дифференцировки. Показатель относительного содержания CCR6-позитивных цитотоксических Т-лимфоцитов выше порогового значения 55,4% может рассматриваться как прогностический маркер развития ВАРС у пациентов с педиатрическим РС.

## Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

## Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

## Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

## Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

## Благодарности

Данная работа выполнена при финансовой поддержке плановой темы НИР ФГБНУ «Института экспериментальной медицины» FGWG-2025 – 0004 (per. № 1022041101001-1).

## Acknowledgments

This work was carried out with the financial support of the planned research topic of the Federal State Budgetary Scientific Institution «Institute of Experimental Medicine» FGWG-2025 – 0004 (reg. N1022041101001-1).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е. И., Бойко А. Н., Столяров И. Д. Рассеянный склероз. Москва : Реал Тайм, 2009.
2. Гусев Е. И. Рассеянный склероз. Клиническое руководство / под ред. Е. И. Гусева, И. А. Завалишина, А. Н. Бойко. Москва : Реал Тайм, 2011.
3. Ghezzi A., Baroncini D., Zaffaroni M., Comi G. Pediatric versus adult MS: similar or different? // Multiple Sclerosis and Demyelinating Disorders. – 2017. – Vol. 2, № 5. – P. 1–14. <https://doi.org/10.1186/s40893-017-0022-6>.
4. Jeong A., Oleske D., Holman J. Epidemiology of Pediatric-Onset Multiple Sclerosis: A Systematic Review of the Literature // J Child Neurol. – 2019. – Vol. 34, № 12. – P. 705–712. <https://doi.org/10.1177/0883073819845827>.
5. Ельчанинова Е. Ю., Смагина И. В. Педиатрический рассеянный склероз // Неврологический журнал. – 2017. – Т. 22, № 2. – С. 64–71. <https://doi.org/10.18821/1560-9545-2017-22-2-64-71>.

6. Клинические рекомендации Рассеянный склероз. Всероссийское общество неврологов. 2022. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/739\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/739_1) (дата обращения: 13.09.2024).

7. Kurtzke J. F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS) // *Neurology*. – 1983. – Vol. 33, № 11. – P. 1444–1444. <https://doi.org/10.1212/wnl.33.11.1444>.

8. Степанова А. Д., Евдосенко Е. П., Шумилина М. В. и др. Валидация расширенной шкалы статуса инвалидизации (РСШИ) на русском языке для пациентов с рассеянным склерозом в Российской Федерации // *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. – 2023. – Т. 45, № 1. – С. 41–49. <https://doi.org/10.17116/medtech20234501141>.

9. Thompson A. J., Banwell B. L., Barkhof F. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria // *Lancet Neurol*. – 2018. – Vol. 17, № 2. – P. 162–173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2).

10. Krupp L. B., Tardieu M., Amato M. P. et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions // *Mult Scler*. – 2013. – Vol. 19, № 10. – P. 1261–7. <https://doi.org/10.1177/1352458513484547>.

11. Polman C. H., Reingold S. C., Banwell B. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria // *Ann Neurol*. – 2011. – Vol. 69, № 2. – P. 292–302. <https://doi.org/10.1002/ana.22366>.

12. Кудрявцев И. В., Борисов А. Г., Волков А. Е. и др. Анализ уровня экспрессии CD56 и CD57 цитотоксическими Т-лимфоцитами различного уровня дифференцировки // *Тихоокеанский медицинский журнал*. – 2015. – Т. 2, № 60. – С. 30–35.

13. Kudryavtsev I. V., Arsentieva N. A., Korobova Z. R. et al. Heterogenous CD8+ T Cell Maturation and ‘Polarization’ in Acute and Convalescent COVID-19 Patients // *Viruses*. – 2022. – Vol. 14, № 9. – P. 1906. <https://doi.org/10.3390/v14091906>.

14. Skulina C., Schmidt S., Dornmair K. et al. Multiple sclerosis: brain-infiltrating CD8+ T cells persist as clonal expansions in the cerebrospinal fluid and blood // *PNAS*. – 2004. – Vol. 101, № 8. – P. 2428–2433.

15. Серебрякова М. К., Ильвес А. Г., Лебедев В. М. и др. Субпопуляционный состав цитотоксических Т-лимфоцитов периферической крови и спинномозговой жидкости при рассеянном склерозе // *Российский иммунологический журнал*. – 2023. – Т. 26, № 2. – С. 149–160. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1533-CTC>.

16. Annibaldi V., Ristori G., Angelini D. F. et al. CD161(high) CD8+T cells bear pathogenetic potential in multiple sclerosis // *Brain*. – 2011. – Vol. 134, № 2. – P. 542–54. <https://doi.org/10.1093/brain/awq354>.

17. Mexhitaj I., Nyrenda M. H., Li R. et al. Abnormal effector and regulatory T cell subsets in paediatric-onset multiple sclerosis // *Brain*. – 2019. – Vol. 142, № 3. – P. 617–632. <https://doi.org/10.1093/brain/awz017>.

18. Saxena A., Martin-Blondel G., Mars L. T., Liblau R. S. Role of CD8 T cell subsets in the pathogenesis of multiple sclerosis // *FEBS Lett*. – 2011. – Vol. 585, № 23. – P. 3758–63. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2011.08.047>.

19. Tzartos J. S., Friese M. A., Craner M. J. et al. Interleukin-17 production in central nervous system-infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis // *Am. J. Pathol*. – 2008. – Vol. 172, № 1. – P. 146–155.

20. Planas R., Metz I., Martin R., Sospedra M. Detailed characterization of T cell receptor repertoires in multiple sclerosis brain lesions // *Front. Immunol*. – 2018. – Vol. 9. – P. 509. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00509>.

21. Reboldi A., Coisne C., Baumjohann D. et al. C-C chemokine receptor 6-regulated entry of TH-17 cells into the CNS through the choroid plexus is required for the initiation

of EAE // *Nat Immunol*. – 2009. – Vol. 10, № 5. – P. 514–23. <https://doi.org/10.1038/ni.1716>.

22. Yeh E. A., Chitnis T., Krupp L. et al. Pediatric multiple sclerosis // *Nat Rev Neurol*. – 2009. – Vol. 5, № 11. – P. 621–31. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.158>.

23. Gorman M. P., Healy B. C., Polgar-Turcsanyi M., Chitnis T. Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis // *Arch Neurol*. – 2009. – Vol. 66, № 1. – P. 54–9. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2008.505>.

24. Huppke B., Ellenberger D., Rosewich H. et al. Clinical presentation of pediatric multiple sclerosis before puberty // *Eur J Neurol*. – 2014. – Vol. 21, № 3. – P. 441–6. <https://doi.org/10.1111/ene.12327>.

25. Menascu S., Khavkin Y., Zilkha-Falb R. et al. Clinical and transcriptional recovery profiles in pediatric and adult multiple sclerosis patients // *Ann Clin Transl Neurol*. – 2021. – Vol. 8, № 1. – P. 81–94. <https://doi.org/10.1002/acn3.51244>.

26. Duignan S., Brownlee W., Wassmer E. et al. Paediatric multiple sclerosis: a new era in diagnosis and treatment // *Dev Med Child Neurol*. – 2019. – Vol. 61, № 9. – P. 1039–1049. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14212>.

27. Salehi Z., Doosti R., Beheshti M. et al. Differential Frequency of CD8+ T Cell Subsets in Multiple Sclerosis Patients with Various Clinical Patterns // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, № 7. – P. e0159565. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159565>.

28. Hauser S. L., Bhan A. K., Gilles F. et al. Immunohistochemical analysis of the cellular infiltrate in multiple sclerosis lesions // *Annals of neurology*. – 1986. – Vol. 19, № 6. – P. 578–87. <https://doi.org/10.1002/ana.410190610>.

29. Zang Y. C., Li S., Rivera V. M. et al. Increased CD8+ cytotoxic T cell responses to myelin basic protein in multiple sclerosis // *J Immunol*. – 2004. – Vol. 172, № 8. – P. 5120–7. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.172.8.5120>.

## REFERENCES

1. Gusev E. I., Boiko A. N., Stolyarov I. D. Multiple Sclerosis. Moscow: Real Taim; 2009. (In Russ.).

2. Gusev E. I. Multiple Sclerosis. Clinical guidance. Gusev E. I., Zavalishin I. A., Boiko A. N., eds. Moscow: Real Taim; 2011. (In Russ.).

3. Ghezzi A., Baroncini D., Zaffaroni M., Comi G. Pediatric versus adult MS: similar or different? // *Multiple Sclerosis and Demyelinating Disorders*. 2017;2(5):1–14. <https://doi.org/10.1186/s40893-017-0022-6>.

4. Jeong A., Oleske D., Holman J. Epidemiology of Pediatric-Onset Multiple Sclerosis: A Systematic Review of the Literature // *J Child Neurol*. 2019;34(12):705–712. <https://doi.org/10.1177/0883073819845827>.

5. El'chaninova E. Yu., Smagina I. V. Pediatric multiple sclerosis // *Neurologicheskiy Zhurnal (Neurological Journal)*. 2017;22(2):64–71. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/1560-9545-2017-22-2-64>.

6. Klinicheskie rekomendacii Rasseyanjy skleroz. Vserossijskoe obshchestvo nevrologov. 2022. (In Russ.). URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/739\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/739_1) (accessed 13.09.2024).

7. Kurtzke J. F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS) // *Neurology*. 1983;33(11):1444–1444. <https://doi.org/10.1212/wnl.33.11.1444>.

8. Stepanova A. D., Evdoshenko E. P., Shumilina M. V. et al. Validation of Russian-language version of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) for patients with multiple sclerosis in the Russian Federation. *Medical Technologies // Assessment and Choice*. 2023;(1):41–49. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/medtech20234501141>.

9. Thompson A. J., Banwell B. L., Barkhof F. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald

criteria // *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162–173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2).

10. Krupp L. B., Tardieu M., Amato M. P. et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions // *Mult Scler.* 2013;19(10):1261–7. <https://doi.org/10.1177/1352458513484547>.

11. Polman C. H., Reingold S. C., Banwell B. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria // *Ann Neurol.* 2011;69(2):292–302. <https://doi.org/10.1002/ana.22366>.

12. Kudryavtsev I. V., Borisov A. G., Volkov A. E. et al. CD56 and CD57 expression by distinct populations of human cytotoxic T lymphocytes // *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal.* 2015;2(60):30–35. (In Russ.).

13. Kudryavtsev I. V., Arsentieva N. A., Korobova Z. R. et al. Heterogenous CD8+ T Cell Maturation and ‘Polarization’ in Acute and Convalescent COVID-19 Patients // *Viruses.* 2022;14(9):1906. <https://doi.org/10.3390/v14091906>.

14. Skulina C., Schmidt S., Dormmair K. et al. Multiple sclerosis: brain-infiltrating CD8+ T cells persist as clonal expansions in the cerebrospinal fluid and blood // *PNAS.* 2004;101(8):2428–2433.

15. Serebriakova M. K., Ilves A. G., Lebedev V. M. et al. Cytotoxic T cell subsets in peripheral blood and cerebrospinal fluid from patients with multiple sclerosis // *Russian Journal of Immunology.* 2023;26(2):149–160. (In Russ.). <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1533-CTC>.

16. Annibaldi V., Ristori G., Angelini D. F. et al. CD161(high)CD8+T cells bear pathogenetic potential in multiple sclerosis // *Brain.* 2011;134(2):542–54. <https://doi.org/10.1093/brain/awq354>.

17. Mexhitaj I., Nyirenda M. H., Li R. et al. Abnormal effector and regulatory T cell subsets in paediatric-onset multiple sclerosis // *Brain.* 2019;142(3):617–632. <https://doi.org/10.1093/brain/awz017>.

18. Saxena A., Martin-Blondel G., Mars L. T., Liblau R. S. Role of CD8 T cell subsets in the pathogenesis of multiple sclerosis // *FEBS Lett.* 2011;585(23):3758–63. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2011.08.047>.

19. Tzartos J. S., Friese M. A., Craner M. J. et al. Interleukin-17 production in central nervous system-infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis // *Am. J. Pathol.* 2008;172(1):146–155.

20. Planas R., Metz I., Martin R., Sospedra M. Detailed characterization of T cell receptor repertoires in multiple sclerosis brain lesions // *Front. Immunol.* 2018;9:509. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00509>.

21. Reboldi A., Coisne C., Baumjohann D. et al. C-C chemokine receptor 6-regulated entry of TH-17 cells into the CNS through the choroid plexus is required for the initiation of EAE // *Nat Immunol.* 2009;10(5):514–23. <https://doi.org/10.1038/ni.1716>.

22. Yeh E. A., Chitnis T., Krupp L. et al. Pediatric multiple sclerosis // *Nat Rev Neurol.* 2009;5(11):621–31. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2009.158>.

23. Gorman M. P., Healy B. C., Polgar-Turcsanyi M., Chitnis T. Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis // *Arch Neurol.* 2009;66(1):54–9. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2008.505>.

24. Huppke B., Ellenberger D., Rosewich H. et al. Clinical presentation of pediatric multiple sclerosis before puberty // *Eur J Neurol.* 2014;21(3):441–6. <https://doi.org/10.1111/ene.12327>.

25. Menascu S., Khavkin Y., Zilkha-Falb R. et al. Clinical and transcriptional recovery profiles in pediatric and adult multiple sclerosis patients // *Ann Clin Transl Neurol.* 2021;8(1):81–94. <https://doi.org/10.1002/acn3.51244>.

26. Duignan S., Brownlee W., Wassmer E. et al. Paediatric multiple sclerosis: a new era in diagnosis and treatment // *Dev Med Child Neurol.* 2019;61(9):1039–1049. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14212>.

27. Salehi Z., Doosti R., Beheshti M. et al. Differential Frequency of CD8+ T Cell Subsets in Multiple Sclerosis Patients with Various Clinical Patterns // *PLoS One.* 2016;11(7):e0159565. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159565>.

28. Hauser S. L., Bhan A. K., Gilles F. et al. Immunohistochemical analysis of the cellular infiltrate in multiple sclerosis lesions // *Annals of neurology.* 1986;19(6):578–87. <https://doi.org/10.1002/ana.410190610>.

29. Zang Y. C., Li S., Rivera V. M. et al. Increased CD8+ cytotoxic T cell responses to myelin basic protein in multiple sclerosis // *J Immunol.* 2004;172(8):5120–7. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.172.8.5120>.

### Информация об авторах

**Лебедев Валерий Михайлович**, зав. отделением неврологии, младший научный сотрудник, Институт мозга человека им. Н. П. Бехтерева Российской академии наук (ИМЧ РАН) (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-3358-5768; **Кудрявцев Игорь Владимирович**, кандидат биологических наук, зав. лабораторией клеточной иммунологии, Институт экспериментальной медицины (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7204-7850; **Ирикова Мария Алексеевна**, кандидат медицинских наук, врач функциональной диагностики, Институт мозга человека им. Н. П. Бехтерева Российской академии наук (ИМЧ РАН) (Санкт-Петербург, Россия), младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы, Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8924-5300; **Серебрякова Мария Константиновна**, научный сотрудник лаборатории клеточной иммунологии, Институт экспериментальной медицины (Санкт-Петербург, Россия), Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-2596-4220; **Тотолян Наталья Агафоновна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), Институт мозга человека им. Н. П. Бехтерева Российской академии наук (ИМЧ РАН) (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6715-8203.

### Information about authors

**Lebedev Valeriy M.**, Head of the Department of Neurology, Junior Research Fellow, N. P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences (IHB RAS) (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-3358-5768; **Kudryavtsev Igor V.**, Cand. of Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Cellular Immunology, Institute of Experimental Medicine (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7204-7850; **Irikova Mariia A.**, Cand. of Sci. (Med.), Doctor of Functional Diagnostics, N. P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences (IHB RAS) (Saint Petersburg, Russia), Federal Research Fellow of the Research Department of Neuroinfections and Organic Pathology of the Nervous System, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8924-5300; **Serebriakova Mariia K.**, Research Fellow of the Laboratory of Cellular Immunology, Institute of Experimental Medicine (Saint Petersburg, Russia), Herzen University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-2596-4220; **Totolyan Natalia A.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), N. P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences (IHB RAS) (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6715-8203.