

# ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ ИНГИБИТОРНЫХ РЕЦЕПТОРОВ PD-1 И TIGIT НА CD4<sup>+</sup> И CD8<sup>+</sup>Т-ЛИМФОЦИТАХ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ЗРЕЛОСТИ

Власова В.В., Сайдакова Е.В.

*Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук – филиал ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук», г. Пермь, Россия*

**Резюме.** Т-лимфоциты являются сложной и гетерогенной популяцией клеток, играющей центральную роль в адаптивном иммунном ответе. Среди Т-клеток выделяют две крупные популяции – CD4<sup>+</sup>Т-хелперы и CD8<sup>+</sup> цитотоксические Т-лимфоциты, каждая из которых состоит из клеток разной функциональной направленности и степени зрелости. Известно, что активность Т-лимфоцитов строго регулируется различными ингибиторными рецепторами, в том числе PD-1 и TIGIT. Как правило, действие этих супрессорных молекул направлено на поддержание гомеостаза. Однако экспрессию ингибиторных рецепторов на Т-клетках также связывают с феноменом истощения. Особенности экспрессии данных супрессорных молекул на CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитах разной степени зрелости остаются малоизученными. Целью данного исследования было оценить экспрессию ингибиторных рецепторов PD-1 и TIGIT на различных субпопуляциях CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитов здоровых людей. Исследование включало 10 относительно здоровых добровольцев со средним возрастом 43 года. Идентификацию субпопуляций Т-лимфоцитов проводили методом проточной цитофлуориметрии. Среди CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>Т-клеток выделяли наивные лимфоциты (CD45R0<sup>-</sup>CCR7<sup>+</sup>), клетки центральной (CD45R0<sup>+</sup>CCR7<sup>+</sup>) и эффекторной (CD45R0<sup>+</sup>CCR7<sup>-</sup>) памяти или терминально-дифференцированные эффекторы (CD45R0<sup>-</sup>CCR7<sup>-</sup>), на поверхности которых оценивали экспрессию ингибиторных рецепторов PD-1 и TIGIT. Было установлено, что экспрессия супрессорных молекул PD-1 и TIGIT на Т-лимфоцитах здоровых людей в значительной степени определяется стадией их дифференцировки. Так, в пуле наивных CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитов содержание клеток, несущих рецепторы PD-1 и TIGIT было существенно меньше, чем в более зрелых субпопуляциях ( $p < 0,05$ ). Принадлежность к CD4<sup>+</sup> или CD8<sup>+</sup>Т-клеткам также существенно влияла на характер экспрессии ингибиторных рецепторов. Установлено, что CD8<sup>+</sup>Т-лимфоциты отличаются от CD4<sup>+</sup>Т-клеток значительно большей долей TIGIT-позитивных элементов ( $p < 0,01$ ). Важно отметить, что ингибиторный рецептор TIGIT присутствовал на подавляющем большинстве CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитов памяти и терминально-дифференцированных эффекторов, что не соответствует профилю экспрессии PD-1. Полученные результаты расширяют представление об особенностях экспрессии ингибиторных рецепторов на Т-клетках и подчеркивают необходимость пересмотра подходов к интерпретации данных в контексте функционального истощения.

**Ключевые слова:** CD4<sup>+</sup>Т-клетки, CD8<sup>+</sup>Т-клетки, наивные клетки, клетки центральной памяти, клетки эффекторной памяти, терминальные эффекторы, PD-1, TIGIT

## Адрес для переписки:

Власова Виолетта Викторовна  
Институт экологии и генетики микроорганизмов  
Уральского отделения Российской академии наук  
614081, Россия, г. Пермь, ул. Голева, 13.  
Тел.: 8 (342) 280-83-34.  
Факс: 8 (342) 280-92-11.  
E-mail: violetbaudelaire73@gmail.com

## Address for correspondence:

Violetta V. Vlasova  
Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms  
13 Golev St  
Perm  
614081 Russian Federation  
Phone: +7 (342) 280-83-34.  
Fax: +7 (342) 280-92-11.  
Email: violetbaudelaire73@gmail.com

## Образец цитирования:

В.В. Власова, Е.В. Сайдакова «Особенности экспрессии ингибиторных рецепторов PD-1 и TIGIT на CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитах различной степени зрелости» // Российский иммунологический журнал, 2024. Т. 27, № 3. С. 553-558.  
doi: 10.46235/1028-7221-16619-TEP

© Власова В.В., Сайдакова Е.В., 2024  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

## For citation:

V.V. Vlasova, E.V. Saidakova “The expression patterns of the inhibitory receptors PD-1 AND TIGIT on CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T lymphocytes at different stages of differentiation”, Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2024, Vol. 27, no. 3, pp. 553-558.  
doi: 10.46235/1028-7221-16619-TEP

© Vlasova V.V., Saidakova E.V., 2024  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16619-TEP

# THE EXPRESSION PATTERNS OF THE INHIBITORY RECEPTORS PD-1 AND TIGIT ON CD4<sup>+</sup> AND CD8<sup>+</sup>T LYMPHOCYTES AT DIFFERENT STAGES OF DIFFERENTIATION

Vlasova V.V., Saidakova E.V.

*Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Perm Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation*

**Abstract.** T lymphocytes are a highly diverse group of cells that play a pivotal role in the adaptive immune response. The T cell population consists of two subsets: CD4<sup>+</sup>T-helper cells and CD8<sup>+</sup> cytotoxic T lymphocytes, each comprising cells with varying functionality and maturity levels. Inhibitory receptors such as PD-1 and TIGIT tightly regulate T lymphocyte functions to maintain immune homeostasis. However, the presence of inhibitory receptors on T cells is also associated with exhaustion. The specific characteristics of inhibitory receptor expression on CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup>T lymphocyte subsets are not fully understood. This study aimed to assess the expression of inhibitory receptors PD-1 and TIGIT on different subsets of CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup>T lymphocytes in healthy individuals. The study involved 10 relatively healthy volunteers, averaging 43 years. T lymphocyte subsets were identified using flow cytometry. CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup>T cells were classified as naive (CD45R0<sup>-</sup>CCR7<sup>+</sup>), central memory (CD45R0<sup>+</sup>CCR7<sup>+</sup>), effector memory (CD45R0<sup>+</sup>CCR7<sup>-</sup>), or terminally differentiated effectors (CD45R0<sup>-</sup>CCR7<sup>-</sup>) followed by analysis of PD-1 and TIGIT expression. The study showed that the expression of suppressor molecules PD-1 and TIGIT on T lymphocytes in healthy individuals is closely linked to their differentiation stage. The presence of cells carrying PD-1 and TIGIT receptors was significantly lower in naive T lymphocytes compared to more mature subsets ( $p < 0.05$ ). Affiliation with CD4<sup>+</sup> or CD8<sup>+</sup>T cells also significantly influenced the nature of inhibitory receptor expression. CD8<sup>+</sup>T lymphocytes had more TIGIT-positive elements than CD4<sup>+</sup>T cells ( $p < 0.01$ ). Moreover, unlike PD-1, TIGIT was found on most memory and terminally differentiated effector CD8<sup>+</sup>T lymphocytes. These findings improve our understanding of how inhibitory receptors regulate T cell functions and emphasize the need to reconsider how we interpret data in the context of T lymphocyte exhaustion.

*Keywords:* CD4<sup>+</sup>T cells, CD8<sup>+</sup>T cells, naïve cells, central memory cells, effector memory cells, terminally differentiated effector cells, PD-1, TIGIT

Работа выполнена в рамках государственного задания 124021900006-5 («Исследование функциональной активности лейкоцитов и клеток опухолевых линий в условиях хронических инфекций и под влиянием соединений химического и биологического происхождения») с использованием оборудования ЦКП «Исследования материалов и вещества» ПФИЦ УрО РАН.

## Введение

Центральная роль в адаптивном иммунном ответе принадлежит Т-лимфоцитам. Эти клетки представляют собой гетерогенную популяцию, включающую CD4<sup>+</sup>T-хелперы и цитотоксические CD8<sup>+</sup>T-лимфоциты. И те, и другие содержат клетки различной степени зрелости: наивные лимфоциты, клетки центральной и эффекторной памяти, терминально-дифференцированные эффекторы. Субпопуляции Т-клеток обладают разным спектром эффекторных функций — от продукции цитокинов до уничтожения инфицированных клеток, — что позволяет им обеспечивать защиту организма от внутриклеточных и внеклеточных патогенов [8].

Эффекторные действия Т-лимфоцитов могут быть разрушительны для здоровых тканей организма, поэтому функции Т-клеток, как правило, строго регулируются. Одним из механизмов контроля выступают ингибиторные рецепторы — группа молекул (PD-1, TIGIT, Lag-3, Tim-3, CTLA-4, CD160, LAIR1 и др.), способных подавлять или замедлять биохимические реакции и сигнальные пути, связанные с активацией, пролиферацией и эффекторными функциями Т-клеток [10, 11]. Среди супрессорных молекул наиболее изучен рецептор программируемой клеточной гибели 1 (англ. Programmed death-1 — PD-1). Сигнал, поступающий от PD-1 при его взаимодействии с лигандами (PD-L1 или PD-L2), подавляет пролиферацию, продукцию цитокинов и цитолитическую функцию Т-лимфоцитов, а также повышает их чувствительность к апоптозу [5]. Механизм действия ингибиторного рецептора TIGIT (англ. T cell immunoglobulin and ITIM domain — Т-клеточный иммуноглобулин и тирозинсодержащий ингибиторный мотив иммунорецепторов) также активно изучается. Этот рецептор реализует свои эффекты через пода-

вление экспрессии молекул, входящих в состав T-клеточного рецептора, и препятствие прохождению ко-стимулирующего сигнала от CD226 [3]. Какой бы механизм ни был задействован, ключевая функция ингибиторных рецепторов заключается в поддержании гомеостаза и иммунологической толерантности [12].

Вместе с тем экспрессию ингибиторных рецепторов на клетках связывают с феноменом истощения T-лимфоцитов. Под иммунным истощением понимают процесс постепенной утраты T-клетками способности производить цитокины и делиться [14]. Самым распространенным маркером, используемым для определения истощенных T-клеток, является PD-1. Возможность применения других супрессорных молекул, например TIGIT, для идентификации истощенных T-клеток находится в стадии апробации. Предварительные исследования показали, что число T-клеток, экспрессирующих рецепторы PD-1 и TIGIT, повышается при онкологических и аутоиммунных заболеваниях, а также хронических инфекциях [11, 15]. Тем не менее мало известно о том, как эти ингибиторные рецепторы экспрессируются в норме. В частности, отсутствуют данные о том, как данные молекулы экспрессируются на CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>T-лимфоцитах, принадлежащих к различным субпопуляциям. Кроме того, открытым остается вопрос о том, как соотносятся профили экспрессии TIGIT и наиболее распространенного маркера – PD-1 – в T-клетках здоровых людей.

**Целью настоящей работы** была оценка экспрессии ингибиторных рецепторов PD-1 и TIGIT на CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>T-лимфоцитах, относящихся к различным субпопуляциям.

## Материалы и методы

План исследования был утвержден этическим комитетом (рег. № IRB00008964). Каждый обследованный подписал форму информированного согласия. В исследование были включены 10 относительно здоровых добровольцев средним возрастом 43 года (37,0–45,8 лет), половина обследуемых были женщинами.

Забор крови осуществляли натошак из локтевой вены в пробирки типа Vacutainer, содержащие этилендиаминтетрауксусную кислоту (Weihai Hongyu Medical Devices Co Ltd, Китай). Мононуклеарные клетки выделяли путем центрифугирования двукратно разведенной раствором фосфатно-солевого буфера Дульбекко (DPBS, Gibco, США) периферической крови в градиенте плотности Диаколл (1,077 г/мл, ООО «Диаэм», Россия). Изолированные мононуклеарные лейкоциты отмывали в растворе DPBS и подвергали контролируемому замораживанию в среде, содержащей 90% эмбриональной телячьей сыворотки (Biowest,

Франция) и 10% диметилсульфоксида (AppliChem, Германия). Затем пробы помещали в жидкий азот для длительного хранения. Перед проведением исследования клетки размораживали.

Идентификацию T-лимфоцитов проводили на проточном цитофлюориметре CytoFLEX S (Beckman Coulter, США) с использованием моноклональных анти-CD3-BV605, анти-CD4-PE, анти-CD8-BV510, анти-CCR7-PE/Cy7 (BioLegend, США), анти-CD45R0-APC-eFluor™780 (Thermo Fisher Scientific, США) антител и витального красителя Zombie UV Fixable Viability Kit (BioLegend, США). В пулах CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>T-лимфоцитов выделяли наивные (CD45R0-CCR7<sup>+</sup>) элементы, клетки центральной (CD45R0<sup>+</sup>CCR7<sup>+</sup>) и эффекторной (CD45R0<sup>+</sup>CCR7<sup>-</sup>) памяти, терминально-дифференцированные эффекторы (CD45R0-CCR7<sup>-</sup>). Экспрессию ингибиторных рецепторов PD-1 и TIGIT оценивали с использованием анти-PD-1-PB (BioLegend, США) и анти-TIGIT-AF488 (Thermo Fisher Scientific, США) антител соответственно.

Проведение статистических расчетов и построение графиков осуществляли с использованием программного обеспечения Statistica 6. Данные представлены в виде медиан, интерквартильных размахов (25–75 перцентиль) и 10–90 %-ных интервалов. Достоверность различий между группами устанавливали на основе U-критерия Манна–Уитни.

## Результаты и обсуждение

Анализ субпопуляционного состава CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>T-лимфоцитов здоровых субъектов показал следующее. Среди CD4<sup>+</sup>T-клеток 56,3% (37,0–61,7%) относились к наивным лимфоцитам; 1,0% (0,5–4,2%) к терминально-дифференцированным T-клеткам; 36,5% (28,0–47,8%) и 9,1% (6,6–12,5%) к клеткам центральной и эффекторной памяти соответственно. Популяция CD8<sup>+</sup>T-лимфоцитов на 24,8% (20,8–45,9%) состояла из наивных клеток, на 31,9% (24,6–45,9%) из терминально-дифференцированных лимфоцитов, на 11,3% (7,6–17,5%) и 20,1% (15,3–27,4%) из клеток центральной и эффекторной памяти. Полученные данные согласуются со сведениями, представленными в литературе [7].

Доля клеток, экспрессирующих PD-1, в двух популяциях T-лимфоцитов была примерно одинаковой ( $p > 0,05$ ) и составила 9,0% (6,7–14,3%) для CD4<sup>+</sup>T-клеток и 12,6% (6,0–19,8%) для CD8<sup>+</sup>T-лимфоцитов. Относительное количество TIGIT-позитивных клеток, напротив, существенно различалось: среди CD8<sup>+</sup>T-лимфоцитов оно составило 56,1% (34,4–66,6%), а среди CD4<sup>+</sup>T-клеток – 18,1% (15,6–22,5%;  $p < 0,01$ ). В обеих популяциях T-лимфоцитов доля клеток, экспресси-

рующих TIGIT, превышала относительное число PD-1-позитивных элементов ( $p < 0,01$ ).

Уровень экспрессии ингибиторных рецепторов на CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>T-лимфоцитах различной степени зрелости существенно отличался. При этом в обеих субпопуляциях наблюдались схожие паттерны. Так, минимальное содержание PD-1-позитивных элементов было отмечено в наивных лимфоцитах (рис. 1). Среди T-клеток памяти доля PD-1<sup>+</sup> элементов была повышена относительно наивных и терминально-дифференцированных эффекторов и достигала максимума в пуле T-лимфоцитов эффекторной памяти. Клетки центральной памяти содержали меньше PD-1<sup>+</sup> элементов, чем T-лимфоциты эффекторной памяти. В пуле CD4<sup>+</sup>T-клеток, в отличие от CD8<sup>+</sup>T-лимфоцитов, эти различия достигли уровня статистической значимости. Терминально-дифференцированные T-клетки, при их сравнении с клетками эффекторной памяти, содержали меньше PD-1-позитивных элементов. В популяции CD4<sup>+</sup>T-лимфоцитов терминально-дифференцированные T-клетки не отличались от клеток центральной памяти долей PD-1<sup>+</sup> элементов. Напротив, в пуле CD8<sup>+</sup>T-лимфоцитов содержание PD-1<sup>+</sup> клеток среди терминально-дифференцированных эффекторов было ниже, чем среди лимфоцитов центральной памяти.

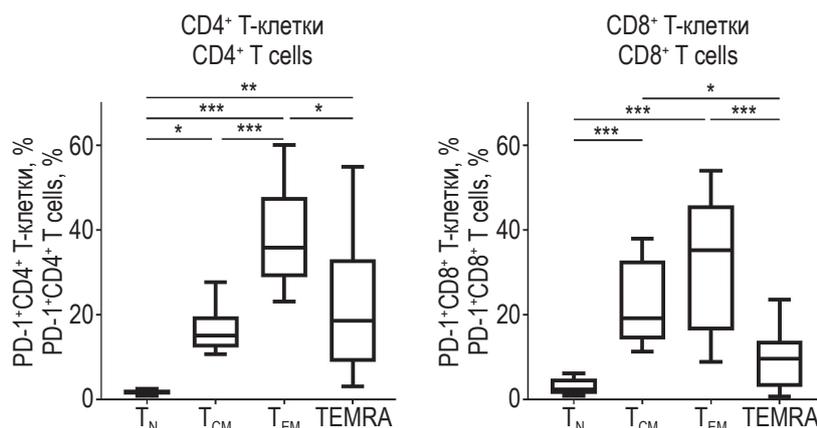
Относительное количество T-клеток, экспрессирующих TIGIT, существенно зависело не только от стадии их дифференцировки, но и от принадлежности к CD4<sup>+</sup> или CD8<sup>+</sup> субпопуляции (рис. 2). Наивные лимфоциты всегда характеризовались наименьшим содержанием TIGIT-позитивных элементов. В более высокодифференцированных субпопуляциях их количество возрастало. Наибольшее содержание TIGIT-позитивных CD4<sup>+</sup>T-клеток было отмечено среди лимфоцитов центральной и эффекторной памяти. В субпопуляции терминально-дифференцированных CD4<sup>+</sup>T-лимфоцитов относительное количество TIGIT<sup>+</sup> клеток существенно снижалось, приближаясь к значениям, характерным для наивных CD4<sup>+</sup>T-лимфоцитов. Напротив, среди CD8<sup>+</sup>T-лимфоцитов экспрессия молекул TIGIT в субпопуляциях клеток памяти и терминально-дифференцированных элементах была одинаково высока, достигая максимума в пуле последних. В среднем более 60% клеток в каждой из субпопуляций клеток памяти и терминально-дифференцированных эффекторов экспрессировали TIGIT.

Полученные данные демонстрируют, что у здоровых субъектов экспрессия ингибиторных рецепторов PD-1 и TIGIT на CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>T-лимфоцитах существенно зависит от стадии дифференцировки клеток. Этот факт необходимо учитывать при анализе данных, особенно в контексте истощения T-лимфоцитов. Вероят-

нее всего, что у здоровых лиц наличие большой доли T-лимфоцитов памяти, несущих на своей мембране ингибиторные рецепторы, служит для регуляции иммунных реакций и поддержания гомеостаза и не свидетельствует о развитии истощения. Данные о том, что у здоровых людей T-клетки, экспрессирующие супрессорные молекулы, способны активно функционировать, были представлены ранее. Так, было показано, что цитотоксическая активность CD8<sup>+</sup>T-лимфоцитов прямо коррелирует с относительным количеством TIGIT<sup>+</sup> клеток в популяции [1].

Экспрессии ингибиторного рецептора TIGIT на CD8<sup>+</sup>T-клетках следует уделить пристальное внимание. Наши исследования показали, что данная супрессорная молекула представлена на более чем 60% CD8<sup>+</sup>T-лимфоцитов памяти здоровых доноров. Участники исследования не сообщали об онкологических или хронических инфекционных заболеваниях. Поэтому данную особенность едва ли можно связать с истощением. Более того, характер экспрессии TIGIT на CD8<sup>+</sup>T-лимфоцитах существенно отличался от такового PD-1. Можно предположить, что экспрессия TIGIT прямо связана с фенотипом CD8<sup>+</sup>T-лимфоцитов памяти. Ранее было показано, что для формирования и поддержания CD8<sup>+</sup>T-клеток памяти необходима экспрессия транскрипционного фактора эомезодермина (EOMES) [9]. В популяциях CD8<sup>+</sup>T-лимфоцитов памяти доля клеток, экспрессирующих EOMES, превышает 40% и возрастает в направлении клетки центральной памяти → клетки эффекторной памяти → терминально-дифференцированные эффекторы [6]. EOMES, связываясь с промотором гена, кодирующего TIGIT, способен усиливать его экспрессию [4]. В популяции CD4<sup>+</sup>T-лимфоцитов EOMES экспрессируют меньшинство клеток. Из вышесказанного следует, что отличия в экспрессии молекулы TIGIT CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>T-клетками памяти могут быть обусловлены различными транскрипционными программами.

Среди CD8<sup>+</sup>T-клеток максимальное содержание TIGIT-позитивных элементов было отмечено в субпопуляции терминально-дифференцированных лимфоцитов. При этом доля TIGIT<sup>+</sup> клеток в пуле терминально-дифференцированных CD8<sup>+</sup>T-лимфоцитов во много раз превышала показатели терминально-дифференцированных CD4<sup>+</sup>T-клеток. Различия в экспрессии этой супрессорной молекулы могут быть связаны с разными эффекторными потенциалами двух субпопуляций. Доля терминально-дифференцированных клеток в популяции CD8<sup>+</sup>T-лимфоцитов составила почти 32%. Такие лимфоциты продуцируют цитотоксические факторы, такие как перфорин и гранзимы, а также провоспалительные цитокины, в том числе IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-6 [2]. Высокий эффекторный потенциал этих

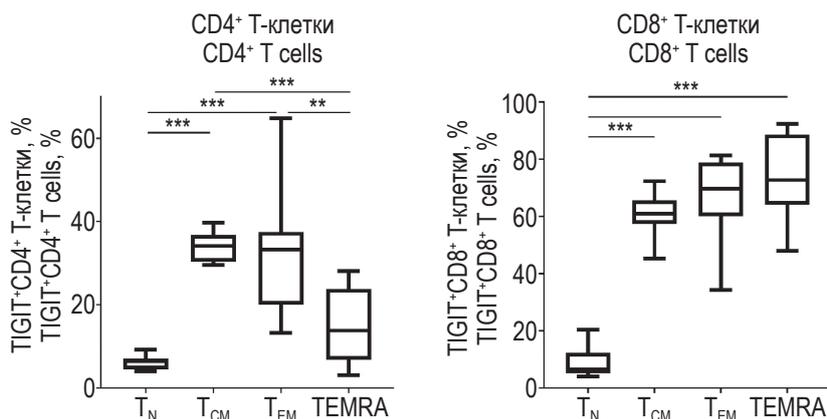


**Рисунок 1. Особенности экспрессии ингибиторного рецептора PD-1 в популяциях CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитов относительно здоровых доноров**

Примечание. Представлены медианы (горизонтальные линии внутри прямоугольников), интерквартильные размахи (прямоугольники) и 10-90%-ые перцентили (вертикальные отрезки); \* – p < 0,05; \*\* – p < 0,01; \*\*\* – p < 0,001 (U-критерий Манна-Уитни).

Figure 1. The expression of the inhibitory receptor PD-1 in CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup>T lymphocyte populations from healthy donors

Note. The medians are represented by horizontal lines inside the rectangles, the interquartile ranges by the rectangles, and the 10-90% percentiles by vertical lines; \* , p < 0.05; \*\* , p < 0.01; \*\*\* , p < 0.001 (Mann–Whitney U test).



**Рисунок 2. Особенности экспрессии ингибиторного рецептора TIGIT в популяциях CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитов относительно здоровых доноров**

Примечание. Представлены медианы (горизонтальные линии внутри прямоугольников), интерквартильные размахи (прямоугольники) и 10-90%-ные перцентили (вертикальные отрезки); \*\* – p < 0,01; \*\*\* – p < 0,001 (U-критерий Манна-Уитни).

Figure 2. The expression of the inhibitory receptor TIGIT in CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup>T lymphocyte populations from healthy donors

Note. The medians are represented by horizontal lines inside the rectangles, the interquartile ranges by the rectangles, and the 10-90% percentiles by vertical lines; \*\* , p < 0.01; \*\*\* , p < 0.001 (Mann–Whitney U test).

клеток, вероятно, обуславливает необходимость строгого контроля со стороны ингибиторных рецепторов. В популяции CD4<sup>+</sup>Т-лимфоцитов здоровых субъектов содержание терминально-дифференцированных клеток, согласно полученным нами данным, низкое и в среднем составляет 1%. При этом о функциях терминально-дифференцированных CD4<sup>+</sup>Т-клеток известно немного. К настоящему моменту известно, что часть терминально-дифференцированных

CD4<sup>+</sup>Т-лимфоцитов, выделяемая по экспрессии GPR56, продуцирует цитотоксические молекулы и IFN $\gamma$  [13]. Однако вклад этой субпопуляции в реализацию иммунного ответа до конца не определен.

## Закключение

Таким образом, экспрессия ингибиторных рецепторов PD-1 и TIGIT на Т-клетках здоровых людей во многом определяется стадией их

дифференцировки и принадлежностью к CD4<sup>+</sup> или CD8<sup>+</sup>T-лимфоцитам. Можно выделить две основные закономерности. Во-первых, наивные T-клетки в среднем экспрессируют супрессорные молекулы значительно слабее, чем более зрелые субпопуляции. Во-вторых, для CD8<sup>+</sup>T-лимфоцитов характерен уникальный профиль экспрессии ингибиторного рецептора TIGIT. По-видимому, экспрессия этой молекулы на CD8<sup>+</sup>T-

клетках памяти не является признаком сниженной функциональности, но отражает высокую степень зрелости цитотоксических лимфоцитов. Полученные сведения расширяют представление о роли ингибиторных рецепторов в регуляции функций T-клеток и подчеркивают необходимость пересмотра подходов к интерпретации данных об экспрессии супрессорных молекул в контексте функционального истощения.

## Список литературы / References

1. Blazkova J., Huiting E.D., Boddapati A.K., Shi V., Whitehead E.J., Justement J.S., Correlation between TIGIT expression on CD8<sup>+</sup> T cells and higher cytotoxic capacity. *J. Infect. Dis.*, 2021, Vol. 224, no. 9, pp. 1599-1604.
2. Callender L.A., Carroll E.C., Bober E.A., Akbar A.N., Solito E., Henson S.M. Mitochondrial mass governs the extent of human T cell senescence. *Aging Cell*, 2020, Vol. 19, no. 2, e13067. doi: 10.1111/accel.13067.
3. Ge Z., Peppelenbosch M.P., Sprengers D., Kwekkeboom J. TIGIT, the next step towards successful combination immune checkpoint therapy in cancer. *Front. Immunol.*, 2021, Vol. 12, 699895. doi: 0.3389/fimmu.2021.699895
4. Jia B., Zhao C., Rakszawski K.L., Claxton D.F., Ehmann W.C., Rybka W.B., Mineishi S., Wang M., Shike H., Bayerl M.G., Sivik J.M., Schell T.D., Drabick J.J., Hohli R.J., Zheng H. Eomes<sup>+</sup>T-betlow CD8<sup>+</sup> T cells are functionally impaired and are associated with poor clinical outcome in patients with acute myeloid leukemia. *Cancer Res.*, 2019, Vol. 79, no. 7, pp. 1635-1645.
5. Jubel J.M., Barbati Z.R., Burger C., Wirtz D.C., Schildberg F.A. The Role of PD-1 in acute and chronic infection. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 487. doi: 10.3389/fimmu.2020.00487.
6. Knox J.J., Cosma G.L., Betts M.R., McLane L.M. Characterization of T-bet and eomes in peripheral human immune cells. *Front. Immunol.*, 2014, Vol. 5, 217. doi: 10.3389/fimmu.2014.00217.
7. Koch S., Larbi A., Derhovanessian E., Ozcelik D., Naumova E., Pawelec G. Multiparameter flow cytometric analysis of CD4 and CD8 T cell subsets in young and old people. *Immun. Ageing*, 2008, Vol. 5, 6. doi: 10.1186/1742-4933-5-6.
8. Lanzavecchia A., Sallusto F. Dynamics of T lymphocyte responses: intermediates, effectors, and memory cells. *Science*, 2000, Vol. 290, no. 5489, pp. 92-97.
9. Li G., Yang Q., Zhu Y., Wang H.R., Chen X., Zhang X., T-Bet and eomes regulate the balance between the effector/central memory T cells versus memory stem like T cells. *PLoS One*, 2013, Vol. 8, no. 6, e67401. doi: 10.1371/journal.pone.0067401.
10. Long E.O. Regulation of immune responses through inhibitory receptors. *Annu. Rev. Immunol.*, 1999, Vol. 17, pp. 875-904.
11. Odorizzi P.M., Wherry E.J. Inhibitory receptors on lymphocytes: insights from infections. *J. Immunol.*, 2012, Vol. 188, no. 7, pp. 2957-2965.
12. Rumpret M., Drylewicz J., Ackermans L.J.E., Borghans J.A.M., Medzhitov R., Meyaard L. Functional categories of immune inhibitory receptors. *Nat. Rev. Immunol.*, 2020, Vol. 20, no. 12, pp. 771-780.
13. Tian Y., Babor M., Lane J., Schulten V., Patil V.S., Seumois G., Unique phenotypes and clonal expansions of human CD4 effector memory T cells re-expressing CD45RA. *Nat. Commun.*, 2017, Vol. 8, no. 1, 1473. doi: 10.1038/s41467-017-01728-5.
14. Wherry E.J., Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. *Nat. Rev. Immunol.*, 2015, Vol. 15, no. 8, pp. 486-499.
15. Zhao J., Li L., Yin H., Feng X., Lu Q. TIGIT: An emerging immune checkpoint target for immunotherapy in autoimmune disease and cancer. *Int. Immunopharmacol.*, 2023, Vol. 120, 110358. doi: 10.1016/j.intimp.2023.110358.

### Авторы:

**Власова В.В.** — младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии, Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук — филиал ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук», г. Пермь, Россия

**Сайдакова Е.В.** — д.б.н., заведующая лабораторией молекулярной иммунологии, Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук — филиал ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук», г. Пермь, Россия

### Authors:

**Vlasova V.V.**, Junior Research Associate, Laboratory of Molecular Immunology, Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Perm Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation

**Saidakova E.V.**, PhD, MD (Biology), Head, Laboratory of Molecular Immunology, Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Perm Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation

Поступила 22.03.2024

Отправлена на доработку 06.04.2024

Принята к печати 17.04.2024

Received 22.03.2024

Revision received 06.04.2024

Accepted 17.04.2024