

АНАЛИЗ СУБПОПУЛЯЦИИ CD4⁺CD8⁺ ДУБЛЬ-ПОЗИТИВНЫХ Т-ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ СО ВТОРИЧНЫМИ ИММУНОДЕФИЦИТАМИ

Актанова А.А.^{1,2}, Боева О.С.¹, Скрибачева Е.О.¹, Скачков И.П.^{1,2},
Пронкина Н.В.¹, Меледина И.В.¹, Желтова О.И.¹, Круглеева О.Л.^{1,2},
Козлов В.А.¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»,
г. Новосибирск, Россия

² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
РФ, г. Новосибирск, Россия

Резюме. До недавнего времени в исследовании патогенеза заболеваний большее внимание уделяли изучению основных популяций клеток, изменению их количественных и качественных характеристик, таких как профиль экспрессии генов, секретируемые факторы, поверхностные маркеры и др. На сегодняшний день значительный интерес представляют собой так называемые минорные субпопуляции клеток, количество которых в периферической крови очень мало. Такие клетки могут являться функциональными дублерами, направлять иммунный ответ или принимать участие в регуляции иммунного ответа. Одной из таких субпопуляций являются CD4⁺CD8⁺ дубль-позитивные Т-лимфоциты, содержание которых в крови составляет не более 3%. Однако в то же время эти клетки являются преобладающей субпопуляцией среди всех тимических Т-лимфоцитов (около 75%). Периферические дубль-позитивные Т-лимфоциты – это отдельная субпопуляция Т-клеток, поскольку у них отсутствуют маркеры, характерные для незрелых Т-клеток тимуса, но присутствуют маркеры клеток памяти, молекула CD1a, а также сниженное количество TREC, что указывает на дифференцированный зрелый фенотип. При этом у этих клеток могут быть разные фенотипы и выполняемые ими функции. Однако роль CD4⁺CD8⁺ дубль-позитивных Т-лимфоцитов до настоящего момента остается неизученной. Существуют положительные корреляции увеличения дубль-позитивных Т-лимфоцитов с демографическими и антропоморфологическими признаками, такими как возраст, пол, ИМТ. Известно, что количество клеток увеличивается при различных патологических состояниях, например, мононуклеозе, вызванном вирусом Эпштейна–Барр, цитомегаловирусе, вирусе иммунодефицита человека, гепатите С, вирусе геморрагической лихорадки, онкологии, аутоиммунных и аллергических

Адрес для переписки:

Актанова Алина Александровна
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
фундаментальной и клинической иммунологии»
630099, Россия, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14.
Тел.: 8 (383) 227-01-35.
E-mail: aktanova_al@mail.ru

Address for correspondence:

Alina A. Aktanova
Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology
14 Yadrintsevskaya St
Novosibirsk
630099 Russian Federation
Phone: +7 (383) 227-01-35.
E-mail: aktanova_al@mail.ru

Образец цитирования:

А.А. Актанова, О.С. Боева, Е.О. Скрибачева,
И.П. Скачков, Н.В. Пронкина, И.В. Меледина,
О.И. Желтова, О.Л. Круглеева, В.А. Козлов
«Анализ субпопуляции CD4⁺CD8⁺ дубль-позитивных
Т-лимфоцитов периферической крови пациентов
со вторичными иммунодефицитами» // Российский
иммунологический журнал, 2025. Т. 28, № 2. С. 181-189.
doi: 10.46235/1028-7221-17036-AOC

© Актанова А.А. и соавт., 2025
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

A.A. Aktanova, O.S. Boeva, E.O. Skribacheva, I.P. Skachkov,
N.V. Pronkina, I.V. Meledina, O.I. Zheltova, O.L. Krugleeva,
V.A. Kozlov "Analysis of CD4⁺CD8⁺ double-positive T cell
subpopulations in the patients with immunodeficiencies",
Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii
Zhurnal, 2025, Vol. 28, no. 2, pp. 181-189.
doi: 10.46235/1028-7221-17036-AOC

© Aktanova A.A. et al., 2025
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-17036-AOC

заболеваниях. Таким образом, предполагается, что периферические $CD4^+CD8^+$ Т-клетки могут играть важную роль в регуляции иммунных реакций при патологических состояниях.

Нами была проведена оценка относительного количества $CD4^+CD8^+$ дубль-позитивных Т-лимфоцитов при вторичных иммунодефицитах в различных группах в зависимости от возраста, пола и наличия некоторых критериев, таких как золотистый стафилококк, дефицит витамина D, лямблиоз кишечной или смешанной формы, положительный результат ПЦР на вирусную инфекцию, а также статуса реконвалесцента новой короновирусной инфекции. Мы получили достоверно значимое увеличение количества $CD4^+CD8^+$ Т-клеток как у мужчин, так и у женщин, также менялось количество клеток в зависимости от возраста, при этом ни один из выбранных критериев не был индикатором изменений количества этих клеток. Необходимо более детальное изучение роли субпопуляций дубль-позитивных Т-лимфоцитов не только при иммунопатологиях, но и в норме, поскольку данные клетки могут быть важным звеном в регуляции иммунного ответа и поддержания иммунитета.

Ключевые слова: $CD4^+CD8^+$ дубль-позитивные клетки, дубль-позитивные Т-лимфоциты, вторичный иммунодефицит, вирусная инфекция, регуляция иммунного ответа

ANALYSIS OF $CD4^+CD8^+$ DOUBLE-POSITIVE T CELL SUBPOPULATIONS IN THE PATIENTS WITH IMMUNODEFICIENCIES

Aktanova A.A.^{a,b}, Boeva O.S.^a, Skribacheva E.O.^a, Skachkov I.P.^{a,b}, Pronkina N.V.^a, Meledina I.V.^a, Zheltova O.I.^a, Krugleeva O.L.^{a,b}, Kozlov V.A.^a

^a Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

^b Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Abstract. Until recently, the studies of pathogenetic mechanisms of different diseases were focused on evaluation of the major cell populations, changes in their quantitative and qualitative characteristics, such as gene expression profile, secreted factors, surface markers, etc. Nowadays, the minor cell subpopulations, their low amounts in peripheral blood are of considerable interest. These cells may function in variable ways, by polarizing the immune response, or participating in regulation of the immune reactions. One of such minor subpopulations is presented by $CD4^+CD8^+$ double-positive T lymphocytes which comprise up to 3%, of blood lymphocyte contents. However, these cells are a predominant subpopulation among all T cells in thymus (about 75%). Peripheral double-positive T lymphocytes are a special subpopulation of T cells, because they have no markers characteristic of immature T cells of the thymus, but they bear memory cells antigens, e.g., the CD1a molecule, and a reduced amount of TREC, thus indicating a differentiated mature phenotype. At the same time, these cells may have different phenotypes and functions performed by them. However, the role of $CD4^+CD8^+$ double-positive T lymphocytes have not been well studied. There are positive correlations between an increase in double-positive T lymphocytes and demographic and anthropomorphological characteristics, such as age, gender, body mass index. It is known that the contents of this cell subpopulation increases in various pathological conditions, for example, in mononucleosis caused by the Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, human immunodeficiency virus, hepatitis C, hemorrhagic fever virus, like as in oncological, autoimmune and allergic diseases. Thus, the peripheral $CD4^+CD8^+$ T cells are assumed to play an important role in regulating immune responses under pathological conditions. We assessed the relative number of $CD4^+CD8^+$ double-positive T lymphocytes in immunodeficiencies in different groups depending on age, gender, and certain diagnostic markers, i.e., detection of *Staphylococcus aureus*, vitamin D deficiency, intestinal or mixed giardiasis, a positive PCR result for a viral infection, and the status of a COVID-19 convalescence. We obtained a statistically significant increase of $CD4^+CD8^+$ T cell numbers in both men and women, and the number of cells was also changed depending on age, but the selected criteria did not reflect the numerical changes of these cells. A more detailed study on the role of double-positive T lymphocyte subpopulations is necessary, both in immune disorders, and under normal health conditions, because $CD4^+CD8^+$ double-positive T lymphocytes can be an significant tool of immune response regulation and sustainability of immunity.

Keywords: $CD4^+CD8^+$ double positive T cells, double-positive T lymphocytes, viral infections, immunodeficiency, immune regulation

Работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы (НИР) № 0415-2024-0010.

Введение

Ранее считалось, что экспрессия корцепторов CD4 и CD8 являлась взаимоисключающей на зрелых Т-лимфоцитах и CD4⁺CD8⁺ дубль-позитивные Т-лимфоциты (ДПТЛ) были не более чем стадией созревания Т-клеток в тимусе. Однако на сегодняшний день известно, что ДПТЛ – это гетерогенная группа клеток с разным уровнем экспрессии корцепторов и с различными вариантами цепей молекулы CD8. Различают следующие фенотипы: CD4⁺CD8⁺CD3⁺TCRαβ^{lo}CD69⁺CD5^{lo} и CD4⁺CD8⁺CD3⁺TCRαβ^{hi}CD69⁺CD5⁺ (преимущественно локализируются в корковом слое тимуса), CD4^{Bright}CD8^{dim+}, CD4^{Bright}CD8αα^{dim+} [1, 2, 7], CD4^{Bright}CD8αα^{dim+}, CD4⁺CD8αβ⁺ [12] с различной локализацией их в организме человека. Так, например, ДПТЛ в норме в качестве минорной субпопуляции от общего пула Т-лимфоцитов обнаруживаются на периферии: печень (5,5%), кишечник (~14%), лимфоидная ткань, кожа, кровь (3%) и как мажорная – в тимусе до 75% [1, 7]. Исходя из этого, существуют центральная и периферическая теории происхождения ДПТЛ, связанные либо с преждевременным выходом незрелых лимфоцитов из тимуса, либо с активацией цитотоксических или хелперных Т-лимфоцитов. Предполагается, что клетки с фенотипом CD4⁺CD8αβ⁺ имеют тимическое происхождение, так как на данных клетках отсутствует экспрессия гена TdT (продукт гена – терминальная дезоксирибонуклеотидилтрансфераза – это ДНК-полимераза, экспрессируемая в незрелых, пре-В-, пре-Т-лимфоцитах), CD1 и снижается экспрессия фактора RAG-1 (ген 1, активирующий рекомбинацию), что характерно только для клеток, подвергающихся отрицательной селекции в тимусе – одного из этапов созревания клеток [12]. Также при сочетанной экспрессии факторов транскрипции Runx3 и ThPOK, которые строго регулируют направление дифференцировки, соответственно, в CD8⁺ или CD4⁺Т-лимфоциты, в тимусе будет сохраняться дубль-позитивность этих клеток с последующей возможностью выхода ДПТЛ на периферию. Однако экспериментальные работы *in vitro* в большей степени подтверждают приобретение корцепторов непосредственно на периферии, так молекула CD4 экспрессируется на CD8⁺ клетках (фитогемагглютинин, IL-4, ретиноевая кислота, TGF-β) или CD8 на CD4⁺ клетках (стафилококковый энтеротоксин, анти-CD3 моноклональное антитело, анти-CD28 моноклональное антитело, TGF-β, IL-7 и IFNγ) при стимуляции

различными веществами [7, 8]. При этом роль и функция данных клеток вне зависимости от их происхождения до сих пор не изучена. Гипотетически, исходя из того, какой рецептор CD8 или CD4 на клетке будет иметь подавляющую плотность и уровень экспрессии, фенотипически различные ДПТЛ будут либо осуществлять цитолиз, либо участвовать в регуляции иммунного ответа, синтезируя различные растворимые факторы типа интерферонов, интерлейкинов (например, IL-2, IL-4, IL-10), фактора некроза опухоли [1, 6]. Так, например, исследования на мышах показали, что CD4⁺CD8αα⁺ клетки могут выполнять регуляторные функции продуцируя противовоспалительные цитокины IL-10 и TGF-β, а также IFNγ. Среди всех фенотипов ДПТЛ выделяют и тот, который продуцирует перфорин-гранзим, при этом содержание данных цитотоксических белков было выше или сопоставимо с таковым в клетках CD8⁺, что позволяет предположить, что популяция дубль-позитивных клеток может привести к быстрому лизису инфицированных вирусом клеток [3]. Таким образом, представленная информация позволяет предположить, что CD4⁺CD8⁺ дубль-позитивные-Т-клетки могут играть важную роль в регуляции иммунных реакций патологических состояниях. Интересно, что при патологии данная субпопуляция клеток также локализуется в различных органах и тканях, особенно инфицированных вирусом (ВИЧ, гепатит, ВЭБ, COVID-19) [7, 10, 11]. Сообщается, что увеличение количества ДПТЛ наблюдается при аутоиммунных заболеваниях, паразитозах, онкологии, например при лимфоме Ходжкина, Т-клеточной лимфоме, раке молочной железы, гепатоцеллюлярной карциноме, меланоме и др., при atopических заболеваниях [2, 5, 13, 14, 15]. При изучении патогенезов данных заболеваний за последние годы фокус внимания исследователей переключился на изучение минорных субпопуляций, их количества, пластичности, механизмов вовлечения в иммунный ответ. Поскольку количество ДПТЛ меняется при аллергических, аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваниях, то следует полагать, что и при еще одном патологическом состоянии иммунной системы – иммунодефицитах (ИД), мы можем наблюдать изменения количества этих клеток. ИД – то генетически детерминированное (первичный ИД – ПИД) или приобретенное (вторичный ИД – ВИД) состояние иммунной системы, при котором в силу разных причин имеются нарушения иммунологической реактивности, обусловленные выпадением одного или нескольких звеньев иммунного аппарата или тесно взаимодействующих с ним неспецифических факторов

защиты организма, приводящие к снижению резистентности к инфекционным заболеваниям. Однако практически отсутствует информация в литературных источниках касательно количества ДПТЛ и их патогномичной роли при ИД, поэтому представляет собой значительный интерес проанализировать данную субпопуляцию клеток при данной иммунопатологии.

Материалы и методы

В основу работы положен ретроспективный анализ медицинской документации 120 пациентов в возрасте от 20 до 90 лет, проходивших лечение в иммунологическом отделении клиники иммунопатологии НИИФКИ за 2022 г. На момент поступления в клинику каждому из пациентов проводился анализ иммунологических показателей с помощью проточной цитометрии. Для проведения исследования были выделены две группы: пациенты-мужчины ($n = 60$, средний возраст $44,5 \pm 14,7$) и женщины ($n = 60$, средний возраст $47,9 \pm 17,2$). В группах учитывались следующие показатели: наличие диагноза вторичного структурного, комбинированного или функционального иммунодефицита, обусловленного наличием очагов хронической инфекции и/или нарушением нейрогенной регуляции и/или метаболической дисфункции, перманентное течение (D89.8), относительное количество $CD4^+CD8^+$ дубль-позитивных лимфоцитов, возраст пациентов, сопутствующие заболевания, дефицит витаминов. К сопутствующим заболеваниям относили инфекции, паразитозы, атопические заболевания, метаболические синдромы по типу нарушения белково-углеводного или жирового обмена. Из исследования исключались пациенты с наличием вторичного иммунодефицита, развившегося на фоне онкологии или ВИЧ-инфекции, а также с наличием установленного диагноза первичного иммунодефицита. В исследовании также выделялись отдельные подгруппы среди мужчин и женщин по следующим часто встречающимся критериям: 1. наличие золотистого стафилококка в зеве, подтвержденного микробиологическим исследованием мазка; 2. реконвалесценты новой коронавирусной инфекции (НКВИ) и/или наличие постковидного синдрома (U09.9 – состояние после COVID-19); 3. наличие дефицита витамина Д, 4. наличие лямблиоза кишечной или смешанной формы, 5. наличие ПЦР⁺ вирусной инфекции.

1-я группа – мужчины, из 60 пациентов 3 имели диагноз «первичный иммунодефицит» и 2 – «вторичный иммунодефицит», 1 на фоне множественной миеломы IgG/капДа/ст. SS и 1 на фоне ВИЧ-инфекции. Из 56 пациентов только

15 мужчин имели повышенный уровень ДПТЛ. Подгруппы:

1.1. 11 пациентов с носительством золотистого стафилококка, из них 4 имели повышенное количество ДПТЛ.

1.2. 12 пациентов имели статус реконвалесцента НКВИ и/или постковидный синдром, при этом относительное количество ДПТЛ находилось в пределах референсных значений.

1.3. у 28 пациентов обнаруживался лямблиоз (15 чел.) и/или дефицит витамина Д (15), из них 9 пациентов имели повышенный уровень ДПТЛ в крови (3 из них – дефицит вит. D, 7 – с лямблиозом).

1.4. 24 пациента имели ПЦР⁺ на вирусную инфекцию, из них 8 вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), 2 – вирусный гепатит В (ВГВ), 2 – вирусный гепатит С (ВГС), 7 – вирус простого герпеса (ВПГ), 4 – вирус герпеса 6-го типа (ВГ6), 1 – вирус папилломы человека (ВПЧ).

2-я группа – женщины, из 60 пациентов 3 имели диагноз «первичный иммунодефицит», 2 – вторичный иммунодефицит: 1 на фоне хронического лимфолейкоза стадия А по Vinet без показаний к терапии, 1 на фоне множественной миеломы с секрецией легких цепей лямбда-типа в сочетании с AL-амилоидозом с преимущественным поражением почек. Из 57 пациентов только 18 женщин имели повышенный уровень ДПТЛ. Подгруппы:

2.1. 9 пациентов с носительством золотистого стафилококка, из них 5 имели повышенное количество ДПТЛ.

2.2. 17 пациентов имели статус реконвалесцента НКВИ и/или постковидный синдром, при этом относительное количество ДПТЛ находилось в пределах референсных значений, за исключением 2 пациентов.

2.3. у 24 пациентов обнаруживался лямблиоз (15 чел.) и/или дефицит витамина Д (14), из них 9 пациентов имели повышенный уровень ДПТЛ в крови (наоборот, 7 из них – дефицит вит. D, 3 – с лямблиозом).

2.4. 27 пациентов имели ПЦР⁺ на вирусную инфекцию, из них 1 – вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), 1 – вирусный гепатит В (ВГВ), 1 – вирусный гепатит С (ВГС), 19 вирус простого герпеса (ВПГ), 4 – вирус герпеса 6-го типа (ВГ6), 1 – вирус папилломы человека (ВПЧ), 3 – вирус варицелла-зостер (ВЗ).

В выборке отсутствовали пациенты, у которых значения количества ДПТЛ было равным 0.

Анализ результатов и статистическую обработку данных проводили в программе GraphPad Prism 9.0.0 с использованием one-way ANOVA и критерия Манна–Уитни. Результаты представле-

ны в виде медианы, нижнего квартиля и верхнего квартиля – Ме ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$). Различия считали достоверно значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Из всех пациентов с ВИД, которым проводилось исследование дубль-позитивных Т-лимфоцитов, в среднем около 29,2% имели повышенный уровень этих клеток (26,7% у мужчин, 32,1% у женщин). При этом повышение относительного количества ДПТЛ было статистически значимо, как в группах мужчин (рис. 1А), так и женщин (рис. 1Б), однако достоверных различий по количеству ДПТЛ у мужчин и женщин не было обнаружено (рис. 1В). Хотя в литературных источниках имеются данные о половом диморфизме в отношении ДПТЛ условно-здоровых доноров, так, например, у женщин количество ДПТЛ было выше, чем у мужчин [6]. На наш взгляд отсутствие таких изменений обусловлено наличием у пациентов иммунопатологии, обусловленной наличием очагов хронической инфекции. Далее мы продемонстрировали, что в зависимости от возраста у женщин и мужчин с ВИД количество ДПТЛ различалось. Так, например, у женщин достоверно значимо увеличилось содержание ДПТЛ в крови в возрастной группе от 20 до 30 лет

по сравнению с другими возрастными периодами (рис. 2А), а у мужчин же наблюдалась тенденция, при которой значения ДПТЛ было выше в возрасте от 30 до 40 лет ($p = 0,06$) (рис. 2Б). Интересно, что в норме с возрастом количество ДПТЛ в периферической крови, наоборот, увеличивается [4], хотя у пациентов мы видим другое распределение ДПТЛ со сдвигом значительного количества клеток в сторону молодого возраста. Возможно, данная субпопуляция клеток в большей степени вовлечена в процессы иммунорегуляции при патологии.

Поскольку среди пациентов с ВИД имеются пациенты с повышенным количеством ДПТЛ в периферической крови, мы выявили наиболее общие и часто встречающиеся признаки у данных пациентов, которые могли бы повлиять на изменение содержания ДПТЛ. Однако, что у мужчин, что у женщин, дефицит витамина D, обсеменение золотистым стафилококком и ассоциированные с ним заболевания ротоглотки, лямблиоз, постковидный синдром и статус реконвалесцента НКВИ не являются индикаторами изменения количества клеток, как повышенные, так и нормальные значения $CD4^+CD8^+$ дубль-позитивных клеток встречаются примерно с одинаковой частотой в этих группах, что требует более тщательного отбора критериев у пациентов.

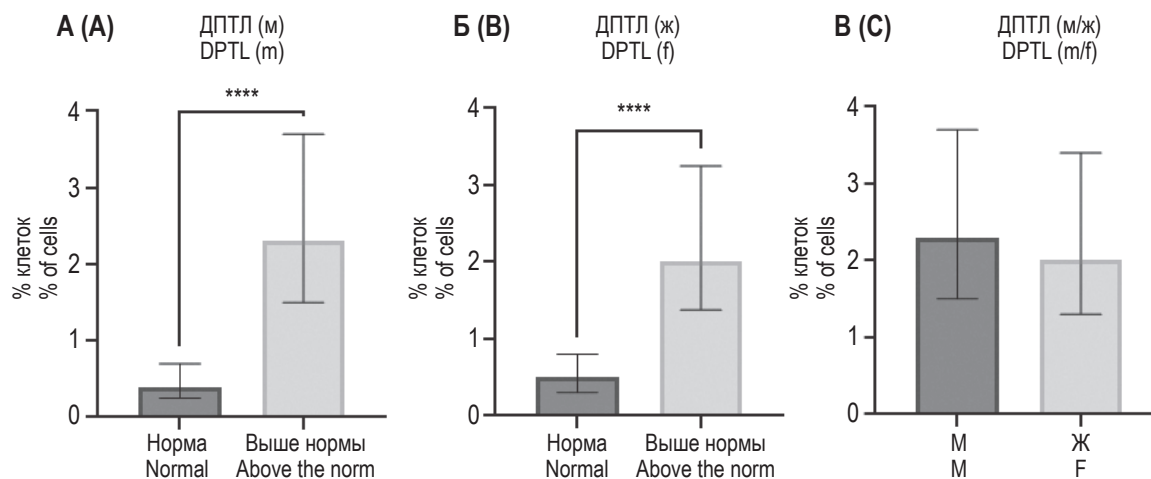


Рисунок 1. Относительное количество $CD4^+CD8^+$ дубль-позитивных Т-лимфоцитов у пациентов со вторичными иммунодефицитами в зависимости от пола (А – мужчины, у которых количество клеток в пределах референсных значений $n = 39$ – норма, повышенное количество $n = 15$ – выше нормы; Б – женщины, у которых количество клеток в пределах референсных значений $n = 39$ – норма, повышенное количество $n = 15$ – выше нормы; В – сравнение количества клеток у мужчин и женщин)

Примечание. Данные представлены как медиана \pm межквартильный размах; * – статистически значимые различия $p < 0,05$, тест Манна–Уитни.

Figure 1. Relative number of $CD4^+CD8^+$ double-positive T lymphocytes in patients with immunodeficiencies according to sex (A, men, the number of cells within the reference values $n = 41$ is normal, increased number $n = 15$ is above the norm; B, women, the number of cells within the reference values $n = 39$ is normal, increased number $n = 18$ is above the norm; C, comparison of the number of cells in men and women)

Note. Data are presented as median \pm interquartile range. *, significant differences $p < 0.05$ by employing Mann–Whitney test.

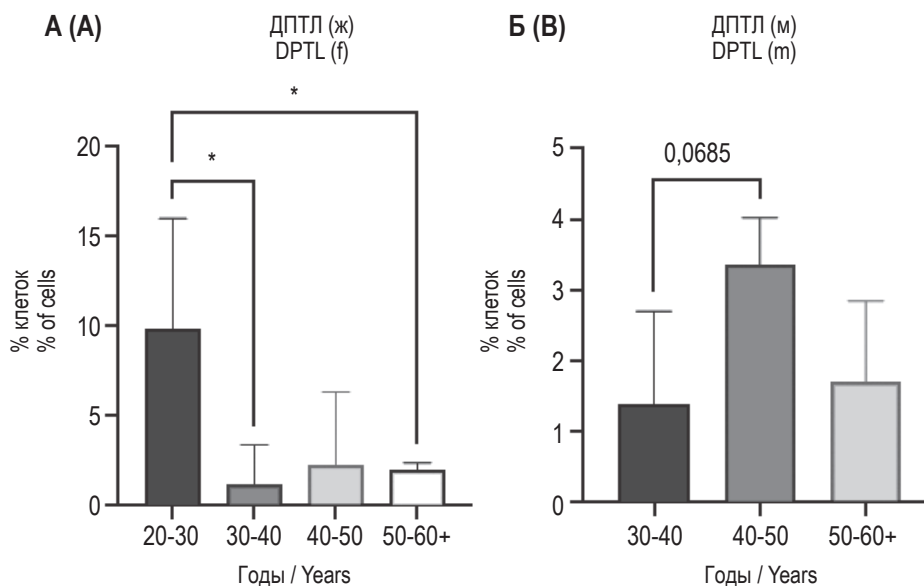


Рисунок 2. Относительное количество CD4⁺CD8⁺ дубль-позитивных Т-лимфоцитов у пациентов со вторичными иммунодефицитами в зависимости от возраста (А – женщины, n = 18; Б – мужчины, n = 15)

Примечание. Данные представлены как медиана ± межквартильный размах. * – статистически значимые различия p < 0,05, однофакторный дисперсионный анализ, тест Краскела–Уоллиса.

Figure 2. Relative number of CD4⁺CD8⁺ double-positive T lymphocytes in patients with s immunodeficiencies according to age (A, women, n = 18; B, men, n = 15)

Note. Data are presented as median±interquartile range. *, statistically significant differences p < 0.05, one-way ANOVA, Kruskal–Wallis test.

У пациентов с ВИД в группе мужчин (рис. 3) наиболее частыми хроническими вирусными инфекциями с повышенной долей ДПТЛ были вирусные гепатиты С и В (у всех пациентов с подтвержденными гепатитами количество ДПТЛ было выше референсных значений) и вирус Эпштейна–Барр. Известно, что у пациентов с хроническими вирусными гепатитами наблюдается повышение уровня ДПТЛ, при этом данные клетки высоко экспрессируют молекулы истощения Tim-3 [9]. Примечательно, что лишь у одного пациента с вирусом простого герпеса наблюдалось изменение количества клеток (~14%).

В группе женщин (рис. 3, см. 2-ю стр. обложки) с вирусом Эпштейна–Барр и вирусом папилломы человека наблюдалось увеличение доли ДПТЛ, при этом малая доля ДПТЛ приходилась на пациентов с вирусом простого герпеса около 10%. Мы предполагаем, что повышение количества ДПТЛ напрямую связано с реализацией противовирусного иммунного ответа и приобретением корцепторных молекул CD4 или CD8 на периферии, что согласовывается с данными из литературы. Следует отметить, что количество клеток было повышено не при всех вирусных инфекциях, что требует дальнейшего более детального изучения с точки зрения формирования иммунного ответа против конкретного семейства или даже штамма вирусов как в фазу обострения, так и в фазу реконвалесценции.

К тому же в половине случаев повышения относительного количества ДПТЛ у пациентов с ВИД в анамнезе регистрировались atopические заболевания. Известно, что ДПТЛ способны вызывать поляризацию наивных CD4⁺T-клеток в сторону Th2, сдерживая при этом индукцию Th1 [1], эти данные подчеркивают наличие иммунорегуляторного механизма, который может являться ключевым звеном в иммунопатогенезе atopических заболеваний, особенно с тяжелым течением.

Выводы

Таким образом, при ВИД зафиксировано повышение количества ДПТЛ, однако неоднозначны причины изменения численности данной субпопуляции клеток. Одной из явных причин является наличие у пациентов хронической вирусной инфекции, такой как вирус Эпштейна–Барр, вирусные хронические гепатиты, вирус папилломы человека. Необходимо продолжать исследования в области изучения роли и причин изменения количества CD4⁺CD8⁺ дубль-позитивных Т-лимфоцитов при физиологических и патологических состояниях, поскольку, оказывая на них влияние, потенциально можно регулировать эффекторные механизмы иммунного ответа.

Список литературы / References

1. Bohner P., Chevalier M.F., Cesson V., Rodrigues-Dias S.C., Dartiguenave F., Burruni R., Tawadros T., Valerio M., Lucca I., Nardelli-Haeffliger D., Jichlinski P., Derré L. Double Positive CD4⁺CD8⁺ T cells are enriched in urological cancers and favor T helper-2 polarization. *Front. Immunol.*, 2019, Vol. 10, 622. doi:10.3389/fimmu.2019.00622.
2. Choi S.M., Park H.J., Choi E.A., Jung K.C., Lee J.I. Cellular heterogeneity of circulating CD4⁺CD8⁺ double-positive T cells characterized by single-cell RNA sequencing. *Sci. Rep.*, 2021, Vol. 11, no. 1, 23607. doi: 10.1038/s41598-021-03013-4
3. Clénet M.L., Gagnon F., Moratalla A.C., Viel E.C., Arbour N. Peripheral human CD4⁺CD8⁺T lymphocytes exhibit a memory phenotype and enhanced responses to IL-2, IL-7 and IL-15. *Sci. Rep.*, 2017, Vol. 7, no. 1, 11612. doi: 10.1038/s41598-017-11926-2.
4. Ghia P., Prato G., Stella S., Scielzo C., Geuna M., Caligaris-Cappio F. Age-dependent accumulation of monoclonal CD4⁺CD8⁺ double positive T lymphocytes in the peripheral blood of the elderly. *Br. J. Haematol.*, 2007, Vol. 139, no. 5, pp. 780-790.
5. Giraldo N.A., Bolaños N.I., Cuellar A., Guzman F., Uribe A.M., Bedoya A., Olaya N., Cucunubá Z.M., Roa N., Rosas F., Velasco V., Puerta C.J., González J.M. Increased CD4⁺/CD8⁺ double-positive T cells in chronic Chagasic patients. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 2011, Vol. 5, no. 8, e1294. doi: 10.1371/journal.pntd.0001294.
6. Gonzalez-Mancera M.S., Bolaños N.I., Salamanca M., Orjuela G.A., Rodriguez A.N., Gonzalez J.M. Percentages of CD4⁺CD8⁺ Double-positive T Lymphocytes in the Peripheral Blood of Adults from a Blood Bank in Bogotá, Colombia. *Turk. J. Haematol.*, 2020, Vol. 37, no. 1, pp. 36-41.
7. Hagen M., Pangrazzi L., Rocamora-Reverte L., Weinberger B. Legend or Truth: Mature CD4⁺CD8⁺ Double-Positive T Cells in the Periphery in Health and Disease. *Biomedicines*, 2023, Vol. 11, no. 10, 2702. doi: 10.3390/biomedicines11102702.
8. Kaer L.V., Rabacal W.A., Scott Algood H.M., Parekh V.V., Olivares-Villagómez D. In vitro induction of regulatory CD4⁺CD8⁺ T cells by TGF- β , IL-7 and IFN- γ . *PLoS One*, 2013, Vol. 8, no. 7, e67821. doi: 10.1371/journal.pone.0067821.
9. Kochanowicz A.M., Osuch S., Berak H., Kumorek A., Caraballo Cortés K. Double positive CD4⁺CD8⁺(DP) T-cells display distinct exhaustion phenotype in chronic hepatitis C. *Cells*, 2023, Vol. 12, no. 10, 1446. doi: 10.3390/cells12101446.
10. Lusso P., De Maria A., Malnati M., Lori F., DeRocco S.E., Baseler M., Gallo R.C. Induction of CD4 and susceptibility to HIV-1 infection in human CD8⁺ T lymphocytes by human herpesvirus 6. *Nature*, 1991, Vol. 349, no. 6309, pp. 533-535.
11. Marini A., Avino D., de Donno M., Romano F., Morganti R. Percentages and absolute numbers of CD4⁺CD8⁺ double-positive T Lymphocytes in the peripheral blood of normal italian subjects: relationship with age and sex. *Turk. J. Haematol.*, 2020, Vol. 37, pp. 125-126.
12. Mizuki M., Tagawa S., Machii T., Shibano M., Tatsumi E., Tsubaki K., Tako H., Yokohama A., Satou S., Nojima J., Hirota T., Kitani T. Phenotypical heterogeneity of CD4⁺CD8⁺ double-positive chronic T lymphoid leukemia. *Leukemia*, 1998, V. 12, no. 4, pp. 499-504.
13. Overgaard N.H., Jung J.W., Steptoe R.J., Wells J.W. CD4⁺/CD8⁺ double-positive T cells: more than just a developmental stage? *J. Leukoc. Biol.*, 2015, Vol. 97, no. 1, pp. 31-38.
14. Parel Y., Chizzolini C. CD4⁺ CD8⁺ double positive (DP) T cells in health and disease. *J. Autoimmun Rev.*, 2004, Vol. 3, no. 3, pp. 215-220.
15. Rahemtullah A., Reichard K.K., Preffer F.I., Harris N.L., Hasserjian R.P. A double-positive CD4⁺CD8⁺ T-cell population is commonly found in nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *Am. J. Clin. Pathol.*, 2006, Vol. 126, no. 5, pp. 805-814.

Авторы:

Актанова А.А. — младший научный сотрудник лаборатории клинической иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»; ассистент кафедры клинической иммунологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Новосибирск, Россия

Authors:

Aktanova A.A., Junior Research Associate, Laboratory of Clinical Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology; Assistant Professor, Department of Immunology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Боева О.С. — аспирант, лаборант-исследователь лаборатории клинической иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Скрибачева Е.О. — ординатор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Скачков И.П. — студент ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; лаборант-исследователь лаборатории регуляции иммунного ответа ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Пронкина Н.В. — к.б.н., врач клинической лаборатории, заведующая лабораторией клинической иммунологии Клиники иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Меледина И.В. — к.м.н., врач — аллерголог-иммунолог, и.о. заместителя главного врача по медицинской части, заведующая иммунологическим отделением Клиники иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Желтова О.И. — к.м.н., врач — аллерголог-иммунолог Клиники иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Круглеева О.Л. — к.м.н., врач — аллерголог-иммунолог Клиники иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», и.о. заведующего, доцент кафедры клинической иммунологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Новосибирск, Россия

Козлов В.А. — д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий лабораторией клинической иммунопатологии, научный руководитель ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Boeva O.S., PhD Student, Assistant Researcher, Laboratory of Clinical Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Skribacheva E.O., Resident, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Skachkov I.P., Student, Novosibirsk State Medical University; Assistant Researcher, Laboratory of Regulation of the Immune Response, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Pronkina N.V., PhD (Biology), Medical Technologist, Head, Laboratory of Clinical Immunology of CI, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Meledina I.V., PhD (Medicine), Allergist, Immunologist, Acting Deputy, Chief Physician for Medical Affairs, Head, Immunology Department of CI, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Zhelтова O.I., PhD (Medicine), Allergist, Immunologist of CI, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Krugleeva O.L., PhD (Medicine), Acting Head and Assistant Professor of the Department of Immunology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk; Allergist, Immunologist of CI, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Kozlov V.A., PhD, MD (Medicine), Full Member, Russian Academy of Sciences, Head, Laboratory of Clinical Immunopathology, Scientific Director, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Поступила 01.08.2024
Принята к печати 06.08.2024

Received 01.08.2024
Accepted 06.08.2024

ИЛЛЮСТРАЦИИ К СТАТЬЕ «АНАЛИЗ СУБПОПУЛЯЦИИ CD4⁺CD8⁺ ДУБЛЬ-ПОЗИТИВНЫХ Т-ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ СО ВТОРИЧНЫМИ ИММУНОДЕФИЦИТАМИ» (АВТОРЫ: АКТАНОВА А.А., БОЕВА О.С., СКРИБАЧЕВА Е.О., СКАЧКОВ И.П., ПРОНКИНА Н.В., МЕЛЕДИНА И.В., ЖЕЛТОВА О.И., КРУГЛЕЕВА О.Л., КОЗЛОВ В.А. [С. 181-188])

ILLUSTRATIONS FOR THE ARTICLE "ANALYSIS OF CD4⁺CD8⁺ DOUBLE-POSITIVE T CELL SUBPOPULATIONS IN THE PATIENTS WITH IMMUNODEFICIENCIES" (AUTHORS: AKTANOVA A.A., BOEVA O.S., SKRIBACHEVA E.O., SKACHKOV I.P., PRONKINA N.V., MELEDINA I.V., ZHELTOVA O.I., KRUGLEEVA O.L., KOZLOV V.A. [pp. 181-188])

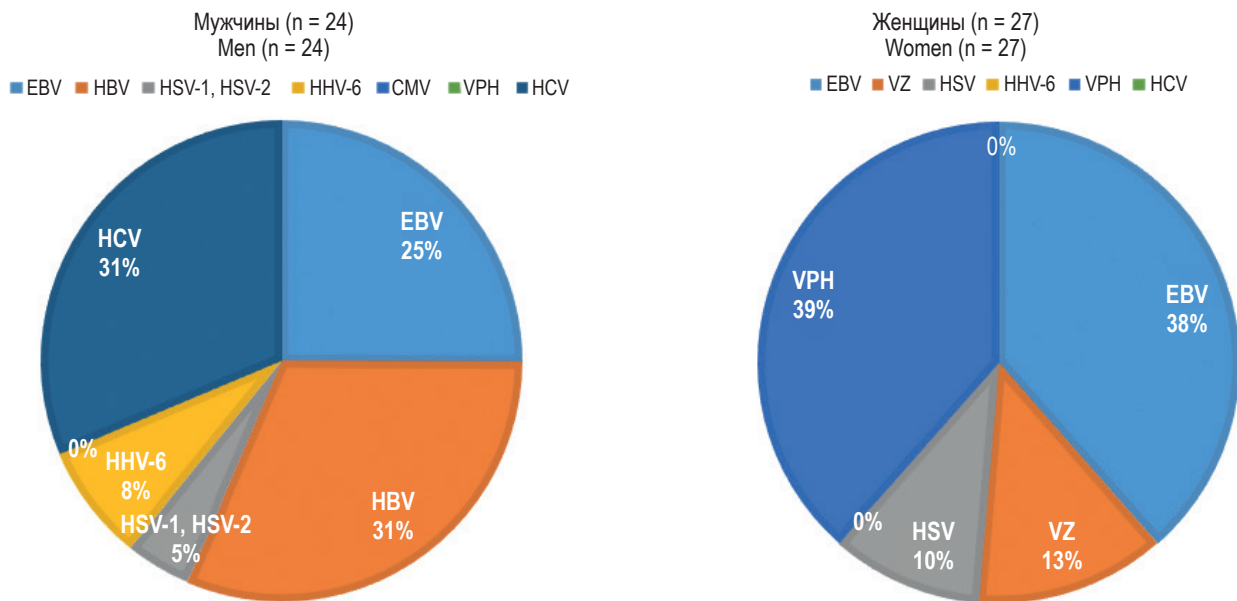


Рисунок 3. Доля CD4⁺CD8⁺ дубль-позитивных Т-лимфоцитов у пациентов со вторичными иммунодефицитами в зависимости от наличия вирусной инфекции (EBV – вирус Эпштейна–Барр, HBV – вирус гепатита Б, HSV – вирус простого герпеса, HHV-6 – вирус герпеса человека 6-го типа, CMV – цитомегаловирус, VPH – вирус папилломы человека, HCV – вирус гепатита С, VZ – вирус ветряной оспы)

Figure 3. The proportion of CD4⁺CD8⁺ double-positive T lymphocytes in patients with immunodeficiencies according to the presence of a viral infection (EBV, Epstein–Barr virus; HBV, hepatitis B virus; HSV, herpes simplex virus; HHV-6, human herpes virus type 6; CMV, cytomegalovirus; VPH, human papillomavirus; HCV, hepatitis C virus; VZ, varicella zoster virus)