

ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДВАЖДЫ ПОЗИТИВНЫХ Т-КЛЕТОК В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ УСЛОВНО ЗДОРОВЫХ ДОНОРОВ

Рубинштейн А.А.

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Исследования последних лет показали, что у здоровых людей при физиологической норме могут циркулировать дважды позитивные (DP) Т-клетки в небольшом количестве. Эти Т-лимфоциты происходят от циркулирующих CD4⁺ и CD8⁺Т-лимфоцитов, но отличаются коэкспрессией CD4 и CD8 на своей поверхности. По выраженности экспрессии CD4 и CD8, DP Т-лимфоциты можно подразделить на две субпопуляции: CD4^{bright}CD8^{dim} и CD4^{dim}CD8^{bright}. Фенотипические и функциональные особенности этих субпопуляций в настоящее время до конца не изучены. Цель исследования — выявить фенотипические характеристики CD4^{bright}CD8^{dim} и CD4^{dim}CD8^{bright}Т-лимфоцитов периферической крови условно здоровых доноров в зависимости от экспрессии маркеров созревания. Фенотипирование проводилось при помощи проточной цитометрии с использованием антител против поверхностных антигенов человека: CD57 (конъюгирован с FITC), CD62L (конъюгирован с ECD), CD28 (конъюгирован с PerCP/Cy5.5), CD27 (конъюгирован с Pe/Cy7), CD4 (конъюгирован с APC), CD8 (конъюгирован с APC-AF700), CD3 (конъюгирован с APC-AF750), CD45RA (конъюгирован с Pacific Blue) и CD45 (конъюгирован с Krome Orange). Сравнение производилось при помощи непараметрического U-критерия Манна—Уитни. Результаты приводились в виде медианы и интерквартильного размаха — Me (Q_{0,25}–Q_{0,75}). Общий пул DP Т-клеток составляет в рамках общей популяции CD3⁺Т-лимфоцитов 0,73% (0,42–1,61) при общей концентрации 11 кл/1μL (6–20). Процентное содержание CD4^{bright}CD8^{dim} и CD4^{dim}CD8^{bright}Т-клеток находилось в пределах 0,25% (0,18–0,44) и 0,29% (0,20–0,98) при концентрациях 4 кл/1μL (2–7) и 5 кл/1μL (2–12) соответственно. В Т-лимфоцитах с фенотипом CD4^{bright}CD8^{dim} преобладали клетки эффекторной памяти (CD45RA⁺CD62L[–]) и эффекторные клетки памяти, повторно экспрессирующие CD45RA (CD45RA⁺CD62L⁺), тогда как в CD4^{dim}CD8^{bright}Т-клетках преобладал фенотип центральной памяти (CD45RA[–]CD62L⁺). Кроме того, в популяциях CD4^{bright}CD8^{dim} и CD4^{dim}CD8^{bright}Т-клеток был отмечен пониженный уровень «наивного» фенотипа (CD45RA⁺CD62L⁺). Также было выявлено повышение экспрессии CD57 на поверхности CD4^{bright}CD8^{dim} Т-лимфоцитов с одновременным снижением CD27 и CD28 по сравнению с CD4⁺Т-клетками. В свою очередь, CD4^{dim}CD8^{bright}Т-клетки увеличивают экспрессию CD28 и уменьшают экспрессию CD57 на своей поверхности по сравнению с CD8⁺Т-клетками. DP Т-лимфоциты обладают более зрелым фенотипом и зачастую представляют собой клетки памяти.

Ключевые слова: проточная цитометрия, CD4⁺CD8⁺Т-клетки, дважды позитивные Т-клетки, созревание Т-клеток, дифференцировка Т-клеток, Т-клетки памяти

Адрес для переписки:

Рубинштейн Артем Аркадьевич
ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»
197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика
Павлова, 12.
Тел.: 8 (812) 234-16-69.
E-mail: arrubin6@mail.ru

Address for correspondence:

Artem A. Rubinstein
Institute of Experimental Medicine
12 Acad. Pavlov St
St. Petersburg
197376 Russian Federation
Phone: +7 (812) 234-16-69.
E-mail: arrubin6@mail.ru

Образец цитирования:

А.А. Рубинштейн «Фенотипическая характеристика дважды позитивных Т-клеток в периферической крови условно здоровых доноров» // Российский иммунологический журнал, 2025. Т. 28, № 3. С. 579–584. doi: 10.46235/1028-7221-17158-PCO

© Рубинштейн А.А., 2025
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

A.A. Rubinstein "Phenotypic characteristics of double-positive T cells in peripheral blood of healthy adults", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2025, Vol. 28, no. 3, pp. 579–584. doi: 10.46235/1028-7221-17158-PCO

© Rubinstein A.A., 2025
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.46235/1028-7221-17158-PCO

PHENOTYPIC CHARACTERISTICS OF DOUBLE-POSITIVE T CELLS IN PERIPHERAL BLOOD OF HEALTHY ADULTS

Rubinstein A.A.

Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Recent studies have shown that healthy adults have circulating double-positive (DP) T cells at small concentrations. These T cells develop from CD4⁺ and CD8⁺T cell populations and co-express CD4 and CD8 on their surface. According to the expression of CD4 and CD8 markers, the DP T cells can be divided into two subpopulations: CD4^{bright}CD8^{dim} and CD4^{dim}CD8^{bright}. The phenotypic and functional features of these subpopulations are currently not fully understood. The aim of the study was to identify the phenotypic characteristics of CD4^{bright}CD8^{dim} and CD4^{dim}CD8^{bright}T cells in peripheral blood from healthy adults depending on the expression of maturation antigens. The cell phenotyping was performed by flow cytometry using antibodies against the following human surface antigens: CD57 (FITC-conjugated), CD62L (ECD-conjugated), CD28 (PerCP/Cy5.5-conjugated), CD27 (Pe/Cy7-conjugated), CD4 (APC-conjugated), CD8 (APC-AF700-conjugated), CD3 (APC-AF750-conjugated), CD45RA (Pacific Blue-conjugated), and CD45 (Krome Orange-conjugated). The differences between the groups were estimated using Mann–Whitney U test. Results were presented as median and interquartile range — Me (Q_{0.25}–Q_{0.75}). A total pool of DP T cells was detected, constituting 0.73% (0.42–1.61) of the total CD3⁺T cell population, at a total concentration of 11 cells/μL (6–20). The percentage of CD4^{bright}CD8^{dim} and CD4^{dim}CD8^{bright}T cells was within 0.25% (0.18–0.44), and 0.29% (0.20–0.98) at concentrations of 4 cells/1μL (2–7) and 5 cells/1μL (2–12), respectively. Effector memory cells (CD45RA⁺CD62L[–]) and effector memory cells re-expressing CD45RA (CD45RA⁺CD62L⁺) were predominant in CD4^{bright}CD8^{dim} T cells, whereas central memory phenotype (CD45RA⁺CD62L⁺) prevailed among CD4^{dim}CD8^{bright}T cells. Moreover, a reduced level of the “naïve” phenotype (CD45RA⁺CD62L⁺) was noted in CD4^{bright}CD8^{dim} and CD4^{dim}CD8^{bright}T cell populations. An increase in CD57 expression on the surface of CD4^{bright}CD8^{dim}T cells with a simultaneous decrease in CD27 and CD28 was also detected as compared to CD4⁺T cells. In turn, CD4^{dim}CD8^{bright}T cells increase the expression of CD28 and decrease the expression of CD57 on their surface if compared to CD8⁺T cells. DP T cells have a more mature phenotype being often represented by memory cells.

Keywords: flow cytometry, CD4⁺CD8⁺T cells, double-positive T cells, T cell maturation, T cell differentiation, memory T cells

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

Введение

В периферической крови человека помимо CD4⁺ и CD8⁺T-лимфоцитов обнаруживаются и дважды позитивные (англ. double-positive, DP) T-клетки, характеризующиеся одновременной экспрессией CD4 и CD8. Ранее считалось, что появление этих клеток в циркуляции указывает на сбой селекции T-лимфоцитов в тимусе, однако исследования последних лет опровергли эту теорию. Несмотря на инволюцию тимуса, с возрастом количество DP T-клеток в периферической крови человека увеличивается [1], что противоречит теории о центральном происхождении этих клеток. Более того, M. Nascimbeni и соавт. показали, что CD4⁺CD8⁺T-лимфоциты имеют сниженное количество эксцизионных колец T-клеточного рецептора (англ. T-cell receptor excision circles, TREC), и на их поверхности отсутствует молекула CD1a, отражающая ранние этапы

созревания T-лимфоцитов [8]. Таким образом, DP T-клетки, обнаруженные в циркуляции, вероятно, имеют периферическое происхождение. Современные исследования выдвигают теорию, заключающуюся в происхождении CD4⁺CD8⁺T-лимфоцитов от своих монопозитивных аналогов — CD4⁺ и CD8⁺T-клеток. Более того, если предшественником DP T-клетки выступал CD4⁺T-лимфоцит, то ее фенотип будет представлен CD4^{bright}CD8^{dim}, если же CD8⁺T-лимфоцит был предшественником — DP T-клетка будет обладать фенотипом CD4^{dim}CD8^{bright} [1]. Считается, что данное переключение фенотипа происходит после взаимодействия T-лимфоцита с антиген-презентирующей клеткой, что при распознавании антигена вызывает смещение баланса между конститутивными факторами транскрипции CD4⁺ и CD8⁺T-клеток в ту или иную сторону. Таким образом, в T-лимфоците, изначально экспрессирующим CD4, снижается экспрессия ThPOK и запускается синтез Runx3, следствием которого служит экспрессия CD8. В отличие от CD8⁺T-лимфоцитов и CD4^{dim}CD8^{bright}T-клеток, у CD4^{bright}CD8^{dim} T-лимфоцитов корецептор CD8

представлен двумя альфа-цепями. В свою очередь, CD8-позитивная Т-клетка при контакте с антигеном способна снижать экспрессию Runx3 и запускать синтез ThPOK, что вызывает переход CD8⁺Т-лимфоцита в CD4^{dim}CD8^{bright} фенотип DP Т-клетки [9]. Функции двух представленных выше субпопуляций DP Т-клеток в настоящее время до конца не изучены. Считается, что в зависимости от заболевания меняется их функциональный профиль. Так, при аутоиммунных заболеваниях DP Т-клетки оказывают иммуносупрессивное действие. Например, при системной красной волчанке эти клетки подавляют выработку аутоантител [11], а при синдроме Шегрена отрицательно коррелируют с активностью заболевания [10]. В случае инфекционных заболеваний DP Т-клетки играют защитную роль. Так, при ВИЧ-инфекции эти лимфоциты обладали высоким пролиферативным и эффекторным потенциалом, превышающим таковой их монопозитивных предшественников [2]. В свою очередь, при геморрагической лихорадке с почечным синдромом в периферической крови увеличивается количество DP Т-клеток. Причем эти лимфоциты обладают высокой экспрессией гранзима В и CD107a, что отражает их эффекторные свойства [12]. Таким образом, фенотип и функции CD4^{bright}CD8^{dim} и CD4^{dim}CD8^{bright}Т-лимфоцитов варьируются в зависимости от патологических состояний. В свою очередь, характеристики вышеперечисленных клеток при физиологической норме также оставляют ряд вопросов. **Целью этого исследования** выступало выявление фенотипических особенностей CD4^{bright}CD8^{dim} и CD4^{dim}CD8^{bright}Т-лимфоцитов в периферической крови условно здоровых доноров в зависимости от экспрессии маркеров созрева-

AF700), CD3 (клон UCHT1, конъюгирован с APC-AF750), CD45RA (клон 2H4, конъюгирован с Pacific Blue) и CD45 (клон J33, конъюгирован с Krome Orange). Все антитела применялись в соответствии с рекомендациями производителя Beckman Coulter (США). Для удаления эритроцитов использовали коммерческий буфер VersaLyse Lysing Solution (Beckman Coulter, США). По завершении разрушения эритроцитов (15 минут при комнатной температуре в темноте), в образцы добавлялись частицы для абсолютного счета Flow-Count Fluorospheres (Beckman Coulter, США) в объеме, аналогичном объему периферической крови. Сбор цитометрических данных осуществляли на проточном цитометре Navios 3/10 (Beckman Coulter, США), оснащенном программным обеспечением Navios Software 1.2 (Beckman Coulter, США). В каждом образце анализировалось не менее 60 000 CD3⁺Т-клеток периферической крови. Детальные характеристики использованных реагентов и особенности подготовки образцов для анализа были описаны нами ранее [5, 6].

Обработка полученных результатов проточной цитометрии была проведена с использованием FlowJo™ v10 474 Software (BD Bioscience Inc., США; www.flowjo.com). Статистическая обработка данных проведена с использованием программы IBM SPSS software v26 (SPSS Inc., США; www.ibm.com). Для проверки на нормальность распределения использовались критерии Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Достоверность различий оценена при помощи непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Результаты статистических обчислений представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Me (Q_{0,25}–Q_{0,75}).

Материалы и методы

Объектом исследования служила периферическая кровь, полученная от 51 условно здорового добровольца (24 женщины, 27 мужчин, возраст 35 лет (27–46)). Данное исследование было одобрено этическим комитетом ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» (протокол № 3/22 от 23.06.2022) и проводилось с информированного согласия испытуемых.

В рамках подготовки образцов периферической крови для проточной цитометрии применялась следующая комбинация моноклональных антител против поверхностных антигенов человека: CD57 (клон NC1, конъюгирован с FITC), CD62L (клон DREG56, конъюгирован с ECD), CD28 (клон CD28.2, конъюгирован с PerCP/Cy5.5), CD27 (клон 1A4CD27, конъюгирован с Pe/Cy7), CD4 (клон 13B8.2, конъюгирован с APC), CD8 (клон B9.11, конъюгирован с APC-

Результаты и обсуждение

В рамках проведенного исследования было обнаружено, что относительное содержание общего пула DP Т-клеток в рамках общей популяции CD3⁺Т-лимфоцитов составляет 0,73% (0,42–1,61) при общей концентрации 11 кл/1μL (6–20). Причем процентное содержание CD8^{dim}CD4^{bright} и CD4^{dim}CD8^{bright}Т-клеток находится в пределах 0,25% (0,18–0,44) и 0,29% (0,20–0,98) соответственно, при концентрациях 4 кл/1μL (2–7) и 5 кл/1μL (2–12) соответственно. Так, M.S. Gonzalez-Mancera и соавт. показали, что DP Т-клетки составляли 2,60% (1,70–3,67), тогда как уровни CD4^{high}CD8^{low} и CD4^{low}CD8^{high}Т-клеток находились в пределах 1,15% (0,80–2,00) и 0,90% (0,50–1,67) соответственно [4]. Возможно, уровни этих клеток могли увеличиваться по мере старения организма, а значения, полученные для лиц пожилого возраста, обычно превосходили

таковые у условно здоровых добровольцев более младших возрастов [3].

Далее, чтобы сравнить распределение субпопуляций DP T-клеток по созреванию и их монопозитивных аналогов, были проанализированы CD45RA и CD62L на CD8^{dim}CD4^{bright}, CD4^{dim}CD8^{bright}, CD4⁺ и CD8⁺T-клетках. Были выявлены «наивные» клетки (CD45RA⁺CD62L⁺), центральные и эффекторные клетки памяти (CD45RA⁺CD62L⁺ и CD45RA⁺CD62L⁻ соответственно) и эффекторные клетки памяти, повторно экспрессирующие CD45RA (TEMRA) с фенотипом CD45RA⁺CD62L⁻. В T-лимфоцитах с фенотипом CD8^{dim}CD4^{bright} преобладали клетки эффекторной памяти и TEMRA (64,44% (50,00-75,00) против 22,03% (16,31-26,71) среди CD4⁺T-клеток при $p < 0,001$ и 1,43% (0,00-10,71) против 0,24% (0,18-0,57) среди CD4⁺T-клеток при $p = 0,013$ соответственно) (рис. 1А, Б). В случае CD4^{dim}CD8^{bright}T-клеток преобладали клетки центральной памяти (36,00% (23,08-60,38) против 13,26% (9,36-16,89) среди CD8⁺T-клеток при $p < 0,001$) (рис. 1В, Г). Более того, в популяциях CD8^{dim}CD4^{bright} и CD4^{dim}CD8^{bright}T-клеток был отмечен пониженный уровень «наивных» клеток (2,94% (1,22-7,43) против 33,02% (24,36-42,70) среди CD4⁺T-клеток при $p < 0,001$, и 11,32% (2,35-17,28) против 39,22% (28,35-48,42) среди CD8⁺T-клеток при $p < 0,001$ соответственно) (рис. 1Б, Г). Таким образом, DP T-клетки обладают преимущественно фенотипом памяти: в CD8^{dim}CD4^{bright}T-лимфоцитах преобладает эффекторный фенотип памяти, тогда как в CD4^{dim}CD8^{bright} преобладает

фенотип центральной памяти. Эти результаты косвенно подтверждают теорию о формировании DP T-клеток на периферии после контакта с антигеном. Следует отметить, что Nascimbeni M. и соавт. показали, что CD4^{dim}CD8^{bright}T-клетки преимущественно обладают фенотипом эффекторных клеток памяти с фенотипом CCR7⁻CD45RA⁺, в то время как CD4^{bright}CD8^{dim}T-клетки в основном характеризуются фенотипом центральных клеток памяти CCR7⁺CD45RA⁻ [8]. Возможно, разница в результатах объясняется размерами выборки и возрастом доноров.

Затем на поверхности субпопуляций DP T-клеток были проанализированы коstimуляционные молекулы CD27 и CD28, а также маркер клеточного «старения» CD57. Было выявлено повышение экспрессии CD57 на поверхности CD8^{dim}CD4^{bright}T-лимфоцитов (12,90% (4,00-43,70) против 8,69% (6,36-11,73) и 1,07% (0,51-4,07) на поверхности CD4⁺T-клеток при $p < 0,001$) (рис. 2В). При этом экспрессия CD27 и CD28 на поверхности CD8^{dim}CD4^{bright}T-клеток была ниже по сравнению с CD4⁺T-клетками (91,31% (88,27-93,65) против 65,31% (27,08-75,00) и 90,80% (37,92-96,08) против 99,24% (96,38-99,83) соответственно, при $p < 0,001$ в случае обеих молекул) (рис. 2А, Б). Данные изменения могут возникать вследствие преобладания клеток эффекторной памяти в пуле CD8^{dim}CD4^{bright}T-лимфоцитов, так как эти субпопуляции могут высоко экспрессировать CD27 для поддержания выживания и снижать экспрессию коstimуляционного рецептора CD28 после контакта с анти-

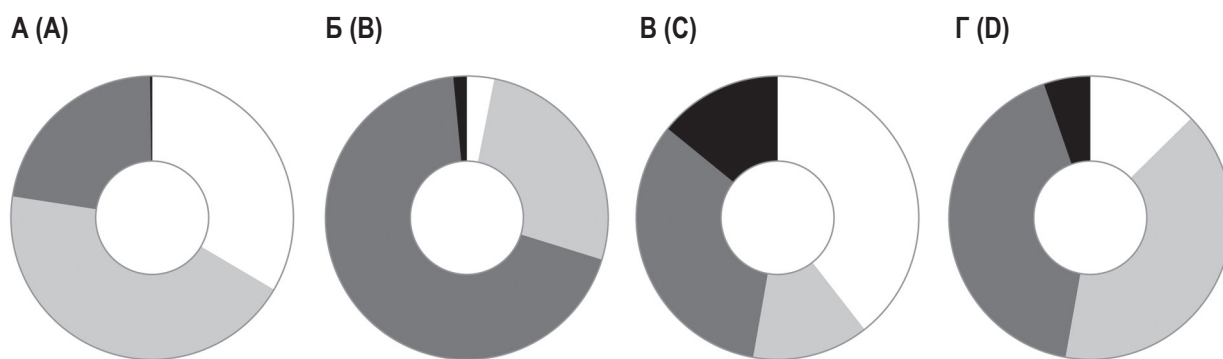


Рисунок 1. Распределение основных субпопуляций T-лимфоцитов в зависимости от экспрессии CD62L и CD45RA

Примечание. Круговые диаграммы А-Г показывают относительное количество лимфоцитов с фенотипом «наивных» клеток (CD45RA⁺CD62L⁺) – белый цвет, клеток центральной памяти (CM, CD45RA⁻CD62L⁺) – серый цвет, клеток эффекторной памяти (EM, CD45RA⁻CD62L⁻) – темно-серый цвет и терминально дифференцированных CD45RA-позитивных эффекторных клеток памяти (CD45RA⁺CD62L⁻) – черный цвет. Круговая диаграмма А показывает распределение фенотипов среди CD3⁺CD4⁺, диаграмма Б – среди CD8^{dim}CD4^{bright}, диаграмма В – относительно CD3⁺CD8⁺ и диаграмма Г – распределение фенотипов среди CD4^{dim}CD8^{bright}.

Figure 1. Distribution of the main T cell subsets depending on the expression of CD62L and CD45RA

Note. Pie charts A-D show the relative numbers of lymphocytes with the phenotype of 'naïve' cells (CD45RA⁺CD62L⁺), white; central memory cells (CM, CD45RA⁻CD62L⁺), grey; effector memory cells (EM, CD45RA⁻CD62L⁻), dark grey; terminally differentiated CD45RA-positive effector memory cells (CD45RA⁺CD62L⁻), black. Pie chart A shows the distribution of phenotypes among CD3⁺CD4⁺; chart B, among CD8^{dim}CD4^{bright}; chart C, relative to CD3⁺CD8⁺; chart D, the distribution of phenotypes among CD4^{dim}CD8^{bright}.

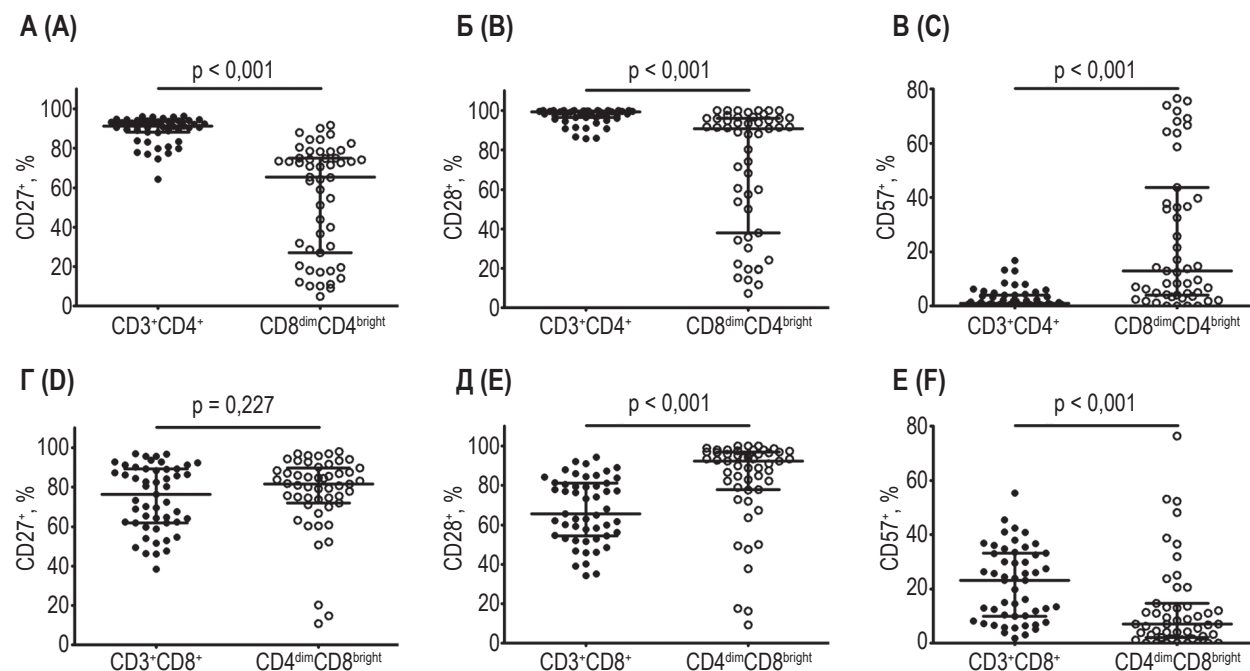


Рисунок 2. Экспрессия CD27, CD28 и CD57 субпопуляциями Т-лимфоцитов с различными паттернами экспрессии маркеров CD4 и CD8

Примечание. Гистограммы А-Е показывают относительное содержание CD3⁺CD4⁺, CD8^{dim}CD4^{bright}, CD3⁺CD8⁺ и CD4^{dim}CD8^{bright}, экспрессирующих маркеры CD27, CD28 и CD57 соответственно. Черные кружки обозначают клетки CD3⁺CD4⁺ и CD3⁺CD8⁺ на гистограммах А-В и Г-Е соответственно, белые кружки – клетки CD8^{dim}CD4^{bright} и CD4^{dim}CD8^{bright} на гистограммах А-В и Г-Е соответственно. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Ме (Q_{0,25}-Q_{0,75}); для полученных сравнения выборок использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни.

Figure 2. Expression of CD27, CD28 and CD57 by T cell subsets with different patterns of expression of CD4 and CD8 markers
Note. Scatter plots A-F show the relative number of CD3⁺CD4⁺, CD8^{dim}CD4^{bright}, CD3⁺CD8⁺ and CD4^{dim}CD8^{bright} expressing markers CD27, CD28 and CD57, respectively. Black circles denote CD3⁺CD4⁺ and CD3⁺CD8⁺ cells on scatter plots A-C and D-F, respectively, white circles denote CD8^{dim}CD4^{bright} and CD4^{dim}CD8^{bright} cells on scatter plots A-C and D-F, respectively. The results are presented as the median and interquartile range – Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}); the nonparametric Mann-Whitney U test was used to compare the obtained samples.

геном. Стоит отметить, что CD57 также отражает содержание гранул перфорина и гранзима внутри клетки, поэтому увеличение экспрессии этого маркера на поверхности CD8^{dim}CD4^{bright}Т-клеток может свидетельствовать о приобретении ими цитолитических свойств. Эти результаты согласуются с данными, полученными Nascimbeni М. и соавт., однако исследователи связывают повышение экспрессии CD57 только с терминальной дифференцировкой и репликативным старением CD8^{dim}CD4^{bright}Т-клеток [8].

В свою очередь, CD4^{dim}CD8^{bright}Т-лимфоциты на своей поверхности увеличивают экспрессию CD28 (92,23% (77,94-96,83) против 65,67% (54,43-81,20) на поверхности CD8⁺Т-клеток при $p < 0,001$) (рис. 2Д), а также характеризуются сниженной экспрессией CD57 (7,14% (2,08-14,71) против 23,22% (10-33,17) на поверхности CD8⁺Т-клеток при $p < 0,001$) (рис. 2Е). Маггеро У.Т. и соавт. также было показано увеличение экспрессии CD28 на поверхности CD4^{dim}CD8^{bright}Т-лимфоцитов [7]. Более того, данная субпопу-

ляция могла продуцировать высокие уровни IL-4 и IFN γ [7], что косвенно может отражать снижение цитолитического потенциала в пользу цитокин-секретирующего. Экспрессия CD27 между CD4^{dim}CD8^{bright}Т-лимфоцитами и CD8⁺Т-клетками не отличалась (81,69% (71,88-89,80) против 76,27% (61,96-89,25) соответственно, при $p = 0,227$) (рис. 2Г). По-видимому, увеличение экспрессии CD28 с одновременным снижением CD57 было связано с преобладанием пула центральной памяти среди CD4^{dim}CD8^{bright}Т-клеток, что также связано с отсутствием цитолитических свойств у данной популяции клеток и сниженным уровнем CD57⁺ клеток.

Выводы

DP Т-клетки обладают преимущественно фенотипом памяти: CD8^{dim}CD4^{bright} клетки с преобладанием эффекторной памяти, CD4^{dim}CD8^{bright} клетки с преобладанием центральной. На поверхности субпопуляции CD8^{dim}CD4^{bright}Т-клеток по сравнению с CD4⁺Т-лимфоцитами увеличивает-

ся экспрессия CD27 и CD57, в то время как экспрессия CD28 снижается, что также характеризует эффекторный фенотип памяти и приобретение цитолитической способности. На поверхности CD4^{dim}CD8^{bright}Т-лимфоцитов по сравнению с CD8⁺Т-лимфоцитами увеличивается экспрессия

CD28 и снижается экспрессия CD57, в то время как экспрессия CD27 статистически значимо не отличается, что также характерно для клеток памяти, преобладавшей в этой субпопуляции. Для более детальной характеристики фенотипа DP Т-клеток необходимы дальнейшие исследования.

Список литературы / References

1. Alam M.R., Akinyemi A.O., Wang J., Howlader M., Farahani M.E., Nur M., Zhang M., Gu L., Li Z. CD4⁺CD8⁺ double-positive T cells in immune disorders and cancer: Prospects and hurdles in immunotherapy. *Autoimmun. Rev.*, 2025, Vol. 24, no. 3, pp. 103757. doi: 10.1016/j.autrev.2025.103757.
2. Frahm M.A., Picking R.A., Kuruc J.D., McGee K.S., Gay C.L., Eron J.J., Hicks C.B., Tomaras G.D., Ferrari G. CD4⁺CD8⁺ T cells represent a significant portion of the anti-HIV T cell response to acute HIV infection. *J. Immunol.*, 2012, Vol. 188, no. 9, pp. 4289–4296.
3. 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.
4. Gonzalez-Mancera M.S., Bolanos 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 Bogota, Colombia. *Turk. J. Haematol.*, 2020, Vol. 37, no 1, pp. 36–41.
5. Kudryavtsev I., Zinchenko Y., Serebriakova M., Akisheva T., Rubinstein A., Savchenko A., Borisov A., Belenjuk V., Malkova A., Yablonskiy P., Kudlay D., Starshinova A. A key role of CD8⁺ T cells in controlling of tuberculosis infection. *Diagnostics (Basel)*, 2023, Vol. 13, no. 18, 2961. doi: 10.3390/diagnostics13182961.
6. Kudryavtsev I.V., Arsentieva N.A., Korobova Z.R., Isakov D.V., Rubinstein A.A., Batsunov O.K., Khamitova I.V., Kuznetsova R.N., Savin T.V., Akisheva T.V., Stanevich O.V., Lebedeva A.A., Vorobyov E.A., Vorobyova S.V., Kulikov A.N., Sharapova M.A., Pevtsov D.E., Totolian A.A. Heterogenous CD8⁺ T cell maturation and 'polarization' in acute and convalescent COVID-19 patients. *Viruses*, 2022, Vol. 14, no. 9, 1906. doi: 10.3390/v14091906
7. Marrero Y.T., Suárez V.M., Abraham C.M.M., Hernández I.C., Ramos E.H., Domínguez G.D., Pérez Y.D., Zamora M.C.R., Guerra L.F.H. Immunophenotypic characterization of double positive T lymphocytes in Cuban older adults. *Exp. Gerontol.*, 2021, Vol. 152, 111450. doi: 10.1016/j.exger.2021.111450.
8. Nascimbeni M., Shin E.C., Chiriboga L., Kleiner D.E., Rehmann B. Peripheral CD4⁺CD8⁺ T cells are differentiated effector memory cells with antiviral functions. *Blood*, 2004, Vol. 104, no. 2, pp. 478–486.
9. Schad S.E., Chow A., Mangarin L., Pan H., Zhang J., Ceglia N., Caushi J.X., Malandro N., Zappasodi R., Gigoux M., Hirschhorn D., Budhu S., Amisaki M., Arniella M., Redmond D., Chaft J., Forde P.M., Gainor J.F., Hellmann M.D., Balachandran V., Shah S., Smith K.N., Pardoll D., Elemento O., Wolchok J.D., Merghoub T. Tumor-induced double positive T cells display distinct lineage commitment mechanisms and functions. *J. Exp. Med.*, 2022, Vol. 219, no. 6, e20212169. doi: 10.1084/jem.20212169.
10. Wang S., Shen H., Bai B., Wu J., Wang J. Increased CD4⁺CD8⁺ Double-positive T cell in patients with primary Sjögren's syndrome correlated with disease activity. *J. Immunol. Res.*, 2021, Vol. 2021, 6658324. doi: 10.1155/2021/6658324.
11. Wu Y., Cai B., Feng W., Yang B., Huang Z., Zuo C., Wang L. Double positive CD4⁺CD8⁺ T cells: key suppressive role in the production of autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Indian J. Med. Res.*, 2014, Vol. 140, no. 4, pp. 513–519.
12. Zhang H., Wang Y., Ma Y., Tang K., Zhang C., Wang M., Zhang X., Xue M., Jia X., Hu H., Li N., Zhuang R., Jin B., Chen L., Zhang Y., Zhang Y. Increased CD4⁺CD8⁺ double positive T cells during Hantaan virus infection. *Viruses*, 2022, Vol. 14, no. 10, 2243. doi.org/10.3390/v14102243.

Автор:

Рубинштейн А.А. — врач общей практики, младший научный сотрудник лаборатории клеточной иммунологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Author:

Rubinstein A.A., General Practitioner, Junior Researcher, Department of Cellular Immunology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 28.03.2025

Отправлена на доработку 10.05.2025

Принята к печати 25.05.2025

Received 28.03.2025

Revision received 10.05.2025

Accepted 25.05.2025