

CD3⁺CD294⁺Т-ЛИМФОЦИТЫ 2-ГО ТИПА ИММУННОГО ОТВЕТА И ИХ РОЛЬ В РАЗВИТИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Бычкова Н.В.

ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Т-лимфоциты 2-го типа иммунного ответа осуществляют защиту от гельминтов и токсинов, а также способствуют развитию аллергического воспаления. Один из наиболее специфичных поверхностных маркеров Т-клеток 2 — молекула CRTH2 (CD294), являющаяся активирующим рецептором для простагландина D2. Популяция CD3⁺CD294⁺ незначительна в периферической крови здоровых лиц, повышение встречается у пациентов с аллергическими заболеваниями и аутоиммунным характером реагирования. Целью исследования стало изучить количественные и функциональные особенности лимфоцитов 2-го типа иммунного ответа CD3⁺CD294⁺ у пациентов с риноконъюнктивальными симптомами (n = 248) и лекарственной гиперчувствительностью (n = 184). У 68 пациентов с повышенным и крайне высоким количеством CD3⁺CD294⁺ клеток охарактеризован подробный фенотип этой популяции методом проточной цитометрии и исследована функциональная активность изучаемой популяции клеток в отношении продукции интерлейкина-4 и интерферона с помощью иммуноферментного анализа. Группу сравнения составили 34 волонтера. Относительное количество CD3⁺CD294⁺ клеток было значимо выше в группе пациентов с лекарственной гиперчувствительностью — 1,6% и риноконъюнктивальными симптомами — 1,2% по отношению к группе сравнения — 1,0%. Повышенное (1,6-3,6%) и крайне высокое (>3,6%) количество CD3⁺CD294⁺ клеток достоверно чаще выявляли у пациентов с лекарственной гиперчувствительностью. В обеих группах повышение количества CD3⁺CD294⁺ клеток наблюдалось при выраженном повреждении кожного покрова. Определен фенотип популяции Т-лимфоцитов 2-го типа CD45RA-CD3⁺CD294⁺CD2⁺CD5⁺CD7⁺CD27⁺CD28⁺CD57-CCR7⁻, который соответствует Т-лимфоцитам эффекторной памяти. При умеренно повышенном относительном количестве этой популяции Т-лимфоциты 2-го типа иммунного ответа были представлены, как правило, Т-хелперами 2. Выраженное увеличение популяции наблюдалось за счет Т-цитотоксических лимфоцитов 2. Независимо от преобладания хелперной или цитотоксической популяции 2-го типа иммунного ответа у пациентов выявлено увеличение спонтанной продукции интерлейкина-4 при нормальном уровне интерферона. Повышение в периферической крови Т-лимфоцитов 2-го типа с экспрессией CD294 способствует развитию, поддержанию и обострению аллергического воспаления при участии IgE-зависимых и IgE-независимых механизмов. Популяцию CD3⁺CD294⁺ клеток сле-

Адрес для переписки:

Бычкова Наталья Владимировна
ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной
медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России
198216, Россия, Санкт-Петербург, Ленинский пр., 129,
корп. 5, кв. 66.
Тел.: 8 (921) 320-12-62.
E-mail: BNV19692007@yandex.ru

Address for correspondence:

Bychkova Nataliya V.
A. Nikiforov Russian Centre of Emergency and Radiation
Medicine
198216, Russian Federation, St. Petersburg, Leninskiy ave.,
129, bldg 5, apt 66.
Phone: 7 (921) 320-12-62.
E-mail: BNV19692007@yandex.ru

Образец цитирования:

Н.В. Бычкова «CD3⁺CD294⁺ Т-лимфоциты
2-го типа иммунного ответа и их роль в развитии
аллергического воспаления» // Медицинская
иммунология, 2022. Т. 24, № 5. С. 955-966.
doi: 10.15789/1563-0625-CCO-2543
© Бычкова Н.В., 2022

For citation:

N.V. Bychkova "CD3⁺CD294⁺ T cells of the type 2 immune
response: their role in allergic inflammation", Medical
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2022,
Vol. 24, no. 5, pp. 955-966.
doi: 10.15789/1563-0625-CCO-2543
DOI: 10.15789/1563-0625-CCO-2543

дует определять в качестве дополнительного параметра при оценке наличия сенсibilизации в тесте активации базофилов у пациентов с реакциями гиперчувствительности. Использование этого лабораторного биомаркера для оценки доминирующего типа иммунного воспаления позволит персонализировать терапию обследованных пациентов. Выявление выраженных отклонений показателей от средних значений популяции будет влиять на тактику ведения пациента.

Ключевые слова: Т-лимфоциты 2-го типа иммунного ответа, риноконъюнктивальные симптомы, лекарственная гиперчувствительность

CD3⁺CD294⁺T CELLS OF THE TYPE 2 IMMUNE RESPONSE: THEIR ROLE IN ALLERGIC INFLAMMATION

Bychkova N.V.

*A. Nikiforov Russian Centre of Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, Russian Federation
First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation*

Abstract. T lymphocytes type 2 immune response protect against helminths and toxins, and also contribute to the development of allergic inflammation. One of the most specific T cell surface markers T lymphocytes 2 is the CCR4 molecule (CD294), which is an activating receptor for prostaglandin D2. The CD3⁺CD294⁺ population is negligible in the peripheral blood of healthy individuals; an increase occurs in patients with allergic diseases and an autoimmune nature of the response. The aim of the study was to study the quantitative and functional characteristics T lymphocytes type 2 immune response in patients with rhinoconjunctival symptoms (n = 248) and drug hypersensitivity (n = 184). In 68 patients with an elevated and extremely high number of CD3⁺CD294⁺ cells, a detailed phenotype of this population was characterized by flow cytometry and the functional activity of the studied cell population in relation to the production of interleukin 4 and interferon was studied using enzyme immunoassay. The control group consisted of 34 volunteers. The relative number of CD3⁺CD294⁺ cells was significantly higher in the group of patients with drug hypersensitivity – 1.6% and rhinoconjunctival symptoms – 1.2% compared to the control group – 1.0%. Elevated (1.6–3.6%) and extremely high (>3.6%) CD3⁺CD294⁺ cell number were significantly more frequently detected in patients with drug hypersensitivity. In both groups, an increase in the number of CD3⁺CD294⁺ cells were observed with severe damage to the skin. The phenotype of the population T lymphocytes type 2 CD45RA-CD3⁺CD294⁺CD2⁺CD5⁺CD7⁺CD27⁺CD28⁺CD57-CCR4⁺ was determined, which corresponds to effector memory T lymphocytes. With a moderately increased relative amount of this population, T lymphocytes 2 were usually represented by T helpers 2. A pronounced increase in the population was observed due to T cytotoxic lymphocytes 2. Regardless of the predominance of the T helper or T cytotoxic 2 cells in patients revealed an increase in spontaneous production of interleukin 4 at a normal level of interferon. An increase in the peripheral blood T lymphocytes with CD294 expression contributes to the development, maintenance and exacerbation of allergic inflammation with the participation of IgE-dependent and IgE-independent mechanisms. The CD3⁺CD294⁺ cell population should be determined as an additional parameter in assessing the presence of sensitization in the basophil activation test in patients with hypersensitivity reactions. The use of this laboratory biomarker to assess the dominant type of immune inflammation will make it possible to personalize the therapy of the examined patients. Identification of pronounced deviations of indicators from the average values of a population will influence the tactics of patient management.

Keywords: T cells, type 2 immune response, rhino-conjunctival symptoms, drug hypersensitivity

Введение

В периферической крови и анатомических компартментах охарактеризовано множество субпопуляций Т-лимфоцитов, различающихся по своим функциям в иммунном ответе, что определяется профилем продуцируемых ими цитокинов и экспрессией внутриклеточных и по-

верхностных молекул [4, 21]. Было определено, что Т-лимфоциты 2-го типа иммунного ответа осуществляют защиту от гельминтов и токсинов, а также способствуют развитию аллергического воспаления [24]. В настоящее время существует мнение, что клетки 2-го типа иммунного ответа также осуществляют контроль хронических вос-

палительных заболеваний, метаболического гомеостаза, репарации и фиброобразования тканей и др. [13].

Одним из наиболее специфичных поверхностных маркеров Т-клеток 2-го типа иммунного ответа является молекула CRTH2 (CD294, chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on T helper cells), экспрессируемая вне лимфоидной популяции на эозинофилах, базофилах, тучных клетках, субпопуляции провоспалительных моноцитов [30, 39]. CRTH2 является активирующим рецептором для простагландина D₂ [32], взаимодействие рецептора и лиганда приводит к усилению миграции и активации Т-лимфоцитов 2-го типа, а также обеспечивает мобилизацию эозинофилов и базофилов из костного мозга, активацию тучных клеток в тканях [29, 32], что способствует персистирующему аллергическому воспалению. CD3⁺CD294⁺ лимфоциты синтезируют и продуцируют интерлейкины 4 (IL-4), 5 (IL-5), 13 (IL-13) в отсутствие синтеза интерферона γ (IFN γ) [28]. Эти клетки характеризуются экспрессией CD45RO, CD25, CCR6 и отсутствием экспрессии CD45RA и CD27 [23, 28, 30], что определяет их как одну из популяций антиген-активированных Т-лимфоцитов памяти.

Популяция CD3⁺CD294⁺ незначительна в периферической крови здоровых лиц и составляет 0,5-1,5% от всего пула лимфоцитов [2, 36]. Повышение по сравнению с референтным интервалом встречается у пациентов с аллергическими заболеваниями [3, 5, 23], а также аутоиммунным характером реагирования [8, 27].

Целью исследования стало изучить количественные и функциональные особенности лимфоцитов 2-го типа иммунного ответа CD3⁺CD294⁺ у пациентов с риноконъюнктивальными симптомами и лекарственной гиперчувствительностью.

Материалы и методы

В исследование были включены 248 пациентов ВЦЭРМ им. А.М. Никитина МЧС России с сенсibilизацией к ингаляционным аллергенам, риноконъюнктивальными симптомами и/или патологией верхних и средних дыхательных путей (68 мужчин и 180 женщин, от 18 до 71 года, 40,9 \pm 0,7 г.). Пациенты предъявляли жалобы на заложенность носа, затруднение носового дыхания, насморк, чихание, кашель, слезотечение, зуд век. У пациентов была диагностирована бронхиальная астма легкой или средней тяжести, аллергический ринит либо их сочетание.

Вторую обследованную группу составили 184 пациента ВЦЭРМ им. А.М. Никитина МЧС России (52 мужчины и 132 женщины, от 29 до 81

года, 61,9 \pm 0,8) с симптомами лекарственной гиперчувствительности при приеме лекарственных средств, в 75% случаев установлена местная либо системная реакция на йодсодержащие, в том числе рентгеноконтрастные, препараты. Гиперчувствительность к препаратам у этих пациентов сопровождалась дерматитами с симптомами зуда, покраснения, ожога кожи, распухания тканей, отмечались локализованные уртикарные высыпания или генерализованная крапивница, отеки, в том числе гортани, а также бронхоспазм.

Третья группа пациентов, специально отобранная среди обследуемых в связи с реакциями лекарственной гиперчувствительности лиц — 68 человек (20 мужчин и 48 женщин, от 30 до 78 лет, 67,1 \pm 1,5 г.). Она состояла из пациентов с повышенным ($n = 26$) (1,5-3,6%) и крайне высоким ($n = 42$) (более 3,6%) относительным количеством Т-клеток 2-го типа.

Группу сравнения составили 34 волонтера (12 мужчин и 22 женщины, от 24 до 76 лет, 55,1 \pm 1,5 г.). Волонтеры не имели реакций гиперчувствительности в анамнезе, онкологических заболеваний, в момент исследования отсутствовали острые и не было обострения хронических заболеваний.

Всем пациентам проводили оценку сенсibilизации к различным аллергенам в тесте активации базофилов методом проточной цитометрии (FC500, Beckman Coulter) с использованием набора Allergenicity kit (Cellular Analysis of Allergy, Beckman Coulter) согласно инструкции производителя, как было подробно описано ранее [1]. Периферическую кровь забирали из локтевой вены в вакутейнеры с гепарином лития и исследовали в лаборатории в течение 2 часов после взятия. В качестве дополнительного параметра исследовали относительное количество Т-лимфоцитов 2-го типа иммунного ответа CD3⁺CD294⁺.

Пациентам третьей группы дополнительно проведено изучение субпопуляционной принадлежности Т-лимфоцитов 2-го типа с расширенным исследованием их фенотипа в многоцветном анализе методом проточной цитометрии с использованием моноклональных антител к CD294, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD27, CD28, CD45, CD45RA, CD57, CCR7 (Navios, Beckman Coulter, США). Для лизирования эритроцитов использовали OptiLyse C (Beckman Coulter, США).

У пациентов третьей группы изучены спонтанная, индуцированная продукция IL-4 и IFN γ , а также их содержание в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа (АО «Вектор-Бест», Россия).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета Statistica 12.0 (StatSoft,

США) с определением описательных статистик (медианы и квартилей). Статистическую значимость различий в группах оценивали при помощи непараметрического U-критерия Манна–Уитни для независимых переменных. Для выявления и оценки тесноты связи между количественными признаками использовали непараметрический корреляционный анализ по Спирмену. Частотный анализ проводили с использованием четырехпольных таблиц сопряженности на основании критерия χ^2 Пирсона. Статистически значимыми различия сравниваемых показателей считали при $p < 0,05$.

Результаты

При анализе данных выявлено, что относительное количество Т-лимфоцитов 2-го типа иммунного ответа $CD3^+CD294^+$ было в полтора раза выше в группе пациентов с лекарственной гиперчувствительностью — 1,6% (1,0-2,4) и на 20% выше у пациентов с риноконъюнктивальными симптомами — 1,2% (0,8-1,8) по отношению к группе сравнения — 1,0% (0,6-1,3), $p < 0,01$. Установлено статистически значимое повышение этой популяции клеток у лиц с лекарственной гиперчувствительностью по сравнению с пациентами с риноконъюнктивальными симптомами, $p < 0,01$.

В обеих группах обследованных пациентов выявлена выраженная гетерогенность относительного количества Т-лимфоцитов 2-го типа иммунного ответа $CD3^+CD294^+$. Пациенты первой и второй групп были разделены на 3 подгруппы — с нормальным (0,3-1,5%), умеренно повышенным (1,6-3,6%) и крайне высоким (более 3,6%) относительным количеством Т-лимфоцитов с фенотипом $CD3^+CD294^+$ (табл. 1).

Как видно из таблицы 1, у пациентов с лекарственной гиперчувствительностью по сравнению с другой группой в 2 раза чаще были выявлены крайне высокие значения Т-лимфоцитов 2-го типа иммунного ответа, в 1,5 раза чаще этот параметр был умеренно повышенным, различия статистически значимы при попарном сравнении согласно критерию χ^2 .

Клиническими проявлениями лекарственной гиперчувствительности были, в основном, дерматиты с папулезными и эритематозными элементами, а также крапивница и отеки слизистых. У части пациентов с риноконъюнктивальными симптомами наряду с патологией верхних и средних дыхательных путей были проявления аллергического, контактного и хронического дерматитов, экзематиды, токсико-аллергические реакции с поражением кожного покрова распро-

страненного характера и рецидивирующего течения.

Обследованные пациенты с риноконъюнктивальными симптомами были сгруппированы следующим образом: пациенты с изолированным аллергическим ринитом, бронхиальной астмой, в том числе сопровождаемой ринитом, а также лица, у которых ринит и/или астма сочетались с кожными поражениями. У пациентов с ринитом количество Т-лимфоцитов 2-го типа иммунного ответа было невелико и находилось на уровне группы сравнения, значимо отличаясь от показателей в двух других группах пациентов (табл. 2).

Пациенты с сочетанным кожным поражением имели самое высокое относительное количество Т-лимфоцитов 2-го типа иммунного ответа и значимо отличались по этому параметру от двух остальных групп больных с риноконъюнктивальными симптомами (табл. 2). Значение этого показателя в 3-й группе больных было сопоставимо с таковым у пациентов с лекарственной гиперчувствительностью, где клиническими проявлениями, в основном, были поражения кожного покрова.

Для выявления фенотипических и функциональных особенностей Т-лимфоцитов 2-го типа иммунного ответа $CD3^+CD294^+$ в периферической крови пациентов третьей группы была проанализирована экспрессия ряда поверхностных молекул на этих клетках и продукция оппозитных цитокинов.

В результате исследования определен фенотип популяции Т-лимфоцитов 2, экспрессирующих $CD294$, — $CD45RA^-CD3^+CD294^+CD2^+CD5^+CD7^+CD27^+CD28^+CD57^-CCR7^-$. Молекулы $CD2$, $CD5$, $CD28$ были экспрессированы на 100% клеток $CD3^+CD294^+$, маркеры $CD27$ и $CD7$ на 60-85%. Отсутствие экспрессии $CD45RA$ и $CCR7$ позволяет классифицировать эту популяцию как клетки эффекторной памяти [11], а согласно расширенной классификации Mathew D. [26], это клетки эффекторной памяти 1-го типа $EM1$ с фенотипом $CD45RA^-CD27^+CCR7^-$. В отличие от клеток центральной памяти с фенотипом $CD45RA^-CD27^+CCR7^+$, клетки эффекторной памяти активно пролиферируют и секретируют цитокины в ответ на антигенную стимуляцию.

В отличие от исследования Rudulier C.D. и соавт. [30] в нашей работе большинство клеток $CD3^+CD294^+$ экспрессировали $CD27$. Возможно, это расхождение объясняется тем, что авторы изучали популяцию Т-хелперов 2 $CD3^+CD4^+CD294^+$, а согласно нашим данным, экспрессия $CD27$ выше на цитотоксических Т-лимфоцитах 2, где она составила 70% и выше по сравнению с популяцией $CD3^+CD4^+CD294^+$,

ТАБЛИЦА 1. ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НОРМАЛЬНЫМ, ПОВЫШЕННЫМ И КРАЙНЕ ВЫСОКИМ КОЛИЧЕСТВОМ Т-ЛИМФОЦИТОВ 2-ГО ТИПА ИММУННОГО ОТВЕТА В РАЗНЫХ ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ, N (%)

TABLE 1. FREQUENCY OF DETECTION OF PATIENTS WITH NORMAL, ELEVATED AND EXTREMELY HIGH NUMBER OF T LYMPHOCYTES TYPE 2 IMMUNE RESPONSE IN DIFFERENT GROUPS OF PATIENTS, N (%)

CD3 ⁺ CD294 ⁺ %	Референтный интервал Reference interval %	Сенсибилизация к ингаляционным аллергенам Sensitization to inhalant allergens N (%)	Лекарственная гиперчувствительность Drug hypersensitivity N (%)	Значимость различий Significance of differences
Нормальное количество 0,3-1,5 Normal number 0.3-1.5	0,3-1,5	168 (68)	90 (49)	p < 0,001
Повышенное количество 1,6-3,5 Elevated number 1.6-3.5		66 (27)	75 (41)	p < 0,01
Крайне высокое количество более 3,6 Extremely high number over 3.6		14 (5)	19 (10)	p < 0,05

ТАБЛИЦА 2. КОЛИЧЕСТВО Т-ЛИМФОЦИТОВ 2-ГО ТИПА ИММУННОГО ОТВЕТА В РАЗЛИЧНЫХ ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}), %

TABLE 2. NUMBER OF T LYMPHOCYTES TYPE 2 IMMUNE RESPONSE IN DIFFERENT GROUPS OF PATIENTS, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}), %

Аллергический ринит 1-я группа Allergic rhinitis 1 st group n = 116	Бронхиальная астма легкой либо средней степени тяжести 2-я группа Bronchial asthma of mild or moderate severity 2 nd group n = 110	Дополнительные проявления дерматитов 3-я группа Additional manifestations of dermatitis 3 rd group n = 22	Группа сравнения 4-я группа Control group 4 th group n = 34	Значимость отличий Significance of differences
1,0*, ** (0,8-1,5)	1,3*, ***, **** (0,9-1,9)	2,0**, ***, **** (1,4-2,7)	1,0 (0,6-1,3)	* p < 0,01 между 1 и 2 between 1 and 2 ** p < 0,0001 между 1 и 3 between 1 and 3 *** p < 0,001 между 2 и 3 between 2 and 3 **** p < 0,001 в отношении группы сравнения in relation to the control group

ТАБЛИЦА 3. КОЛИЧЕСТВО ПОПУЛЯЦИЙ Т-ЛИМФОЦИТОВ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ПОВЫШЕННЫМ И КРАЙНЕ ВЫСОКИМ КОЛИЧЕСТВОМ Т-ЛИМФОЦИТОВ 2-ГО ТИПА ИММУННОГО ОТВЕТА, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$), %

TABLE 3. NUMBER OF POPULATIONS OF T LYMPHOCYTES IN THE PERIPHERAL BLOOD OF PATIENTS WITH AN ELEVATED AND EXTREMELY HIGH NUMBER OF T LYMPHOCYTES TYPE 2 IMMUNE RESPONSE, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$), %

Параметр Parameter	Референтные значения Reference values	Повышенное количество CD3 ⁺ CD294 ⁺ Elevated number CD3 ⁺ CD294 ⁺ n = 26	Крайне высокое количество CD3 ⁺ CD294 ⁺ Extremely high number CD3 ⁺ CD294 ⁺ n = 42	Значимость различий Significance of differences
CD3⁺ (Т-лимфоциты) CD3 ⁺ (T lymphocytes)	67-82	77,0 (73-78)	77,5 (73-83)	p > 0,05
CD3⁺CD4⁺ (Т-хелперы) CD3 ⁺ CD4 ⁺ (T helpers)	37-52	49,0 (44-54)	44,5 (39-52)	p > 0,05
CD3⁺CD8⁺ (Т-цитотоксические) CD3 ⁺ CD8 ⁺ (T cytotoxic)	21-34	25,0 (21-27)	29,0 (26-36)	p < 0,05
CD3⁺CD4⁺CD8⁺ («дубль-позитивные» Т-клетки) CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD8 ⁺ ("double-positive" T cells)	0,3-1,2	0,8 (0,7-1,1)	1,8 (1,2-2,5)	p < 0,001
CD3⁺CD294⁺ (Т-лимфоциты 2-го типа) CD3 ⁺ CD294 ⁺ (T lymphocytes type 2)	0,3-1,5	2,1 (1,5-2,4)	7,2 (5,0-9,1)	p < 0,000001
CD3⁺CD4⁺CD294⁺ (Т-хелперы 2-го типа) CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD294 ⁺ (T helpers type 2)	0,2-1,2	1,6 (1,2-1,9)	2,0 (1,4-2,5)	p > 0,05
CD3⁺CD8⁺CD294⁺ (Т-цитотоксические 2-го типа) CD3 ⁺ CD8 ⁺ CD294 ⁺ (T cytotoxic type 2)	0,1-0,3	0,5 (0,3-0,7)	5,7 (3,6-8,4)	p < 0,000001

где количество клеток, экспрессирующих CD27, было на уровне 30-50%.

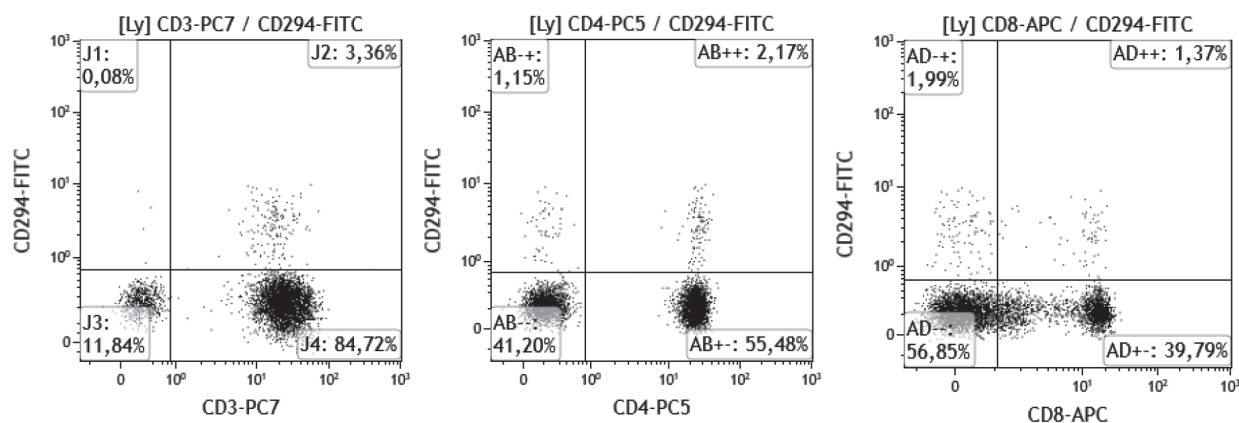
Далее был исследован субпопуляционный состав Т-лимфоцитов периферической крови пациентов 3-й группы. У пациентов с крайне высоким относительным количеством Т-клеток CD3⁺CD294⁺ выявлено значимое увеличение относительного количества Т-цитотоксических лимфоцитов, не выходящее за верхнюю границу референтных значений, и «дубль-позитивных» Т-лимфоцитов, причем количество последних было в полтора раза выше верхней границы референтного интервала (табл. 3).

Согласно полученным данным, при умеренно повышенном относительном количестве Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD294

(как и у здоровых лиц без повышения этой популяции клеток), Т-лимфоциты 2-го типа иммунного ответа были представлены, как правило, Т-хелперами 2 (Th2), что описывается в литературе [30, 38]. Выраженное увеличение популяции CD3⁺CD294⁺ наблюдалось, напротив, за счет Т-цитотоксических лимфоцитов 2-го типа иммунного ответа (Tc2) с фенотипом CD3⁺CD8⁺CD294⁺ (табл. 3, рис. 1). Эти данные согласуются с нашими предварительными результатами [2].

При исследовании фенотипических особенностей Т-лимфоцитов 2-го типа иммунного ответа мы впервые обнаружили, что молекула CD28 экспрессируется на всей популяции CD3⁺CD294⁺ клеток. Известно, что CD28, гликопротеиновый

А (A)



Б (B)

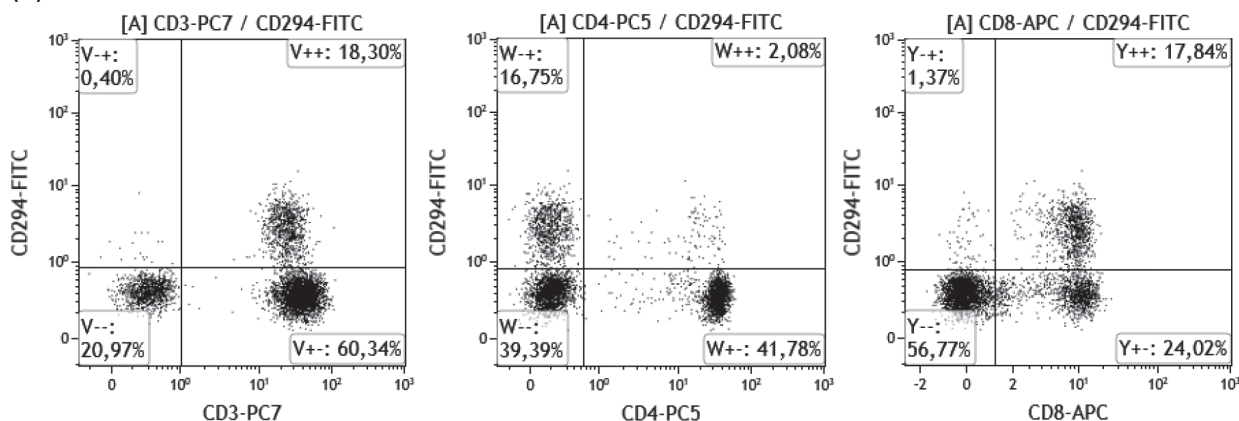


Рисунок 1. Экспрессия CD294 на Т-лимфоцитах CD3⁺, Т-хелперах CD3⁺CD4⁺ и Т-цитотоксических CD3⁺CD8⁺ лимфоцитах у пациентов с повышенным (А) и крайне высоким (Б) количеством Т-клеток 2-го типа иммунного ответа

Figure 1. Expression of CD294 on CD3⁺T lymphocytes, CD3⁺CD4⁺T helpers and CD3⁺CD8⁺T cytotoxic lymphocytes in patients with elevated (A) and extremely high (B) number of T cells 2

рецептор клеточной поверхности, принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов и преимущественно экспрессируется на активированных Т-клетках, обеспечивая необходимый костимулирующий сигнал в процессе презентации антигена [20, 40]. Его функция заключается в усилении сигнала Т-клеточного рецептора в случае распознавания им антигена, несущего реальную угрозу организму [7]. В экспериментальных работах показано, что стимуляция Т-клеток через рецептор CD28 приводила к значительному возрастанию в процессе культивирования эффекторной популяции лимфоцитов с увеличением их цитотоксического потенциала, а именно экспрессии гранзима В и перфорина [33].

При исследовании цитокинового профиля было выявлено, что спонтанная продукция IFN γ ,

индуцированная продукция IFN γ и IL-4, а также содержание в сыворотке исследованных цитокинов в обеих группах пациентов с лекарственной гиперчувствительностью не выходили за пределы референтного интервала и не различались, независимо от преобладания в периферической крови лиц первой группы Th2, а второй Tc2-лимфоцитов (табл. 4).

У пациентов с повышенным и крайне высоким количеством Т-лимфоцитов 2-го типа иммунного ответа выявлено увеличение спонтанной продукции IL-4, этот параметр был в два раза выше верхней границы референтного интервала в обеих группах, что доказывало возможность синтеза IL-4 как Т-хелперами, так и Т-цитотоксическими лимфоцитами в случае принадлежности их к Т2-типу иммунного ответа. Ранее было упоми-

ТАБЛИЦА 4. СПОНТАННАЯ И ИНДУЦИРОВАННАЯ ПРОДУКЦИЯ ЦИТОКИНОВ, СОДЕРЖАНИЕ ИХ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ПОВЫШЕННЫМ И КРАЙНЕ ВЫСОКИМ КОЛИЧЕСТВОМ Т-ЛИМФОЦИТОВ 2-ГО ТИПА ИММУННОГО ОТВЕТА, Ме ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$), пг/мл

TABLE 4. SPONTANEOUS AND INDUCED PRODUCTION OF CYTOKINES, THEIR CONTENT IN THE BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH AN ELEVATED AND EXTREMELY HIGH NUMBER OF T LYMPHOCYTES TYPE 2 IMMUNE RESPONSE, Ме ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$), pg/mL

Параметр Parameter	Референтные значения Reference values	Повышенное количество CD3 ⁺ CD294 ⁺ Elevated number CD3 ⁺ CD294 ⁺ n = 26	Крайне высокое количество CD3 ⁺ CD294 ⁺ Extremely high number CD3 ⁺ CD294 ⁺ n = 42	Значимость различий Significance of differences
IL-4 (спонтанная продукция) IL-4 (spontaneous production)	0-2	4,0 (3,0-7,0)	4,0 (1,0-7,0)	p > 0,05
IL-4 (индуцированная продукция) IL-4 (induced production)	0-24	17 (13-19)	22 (12-26)	p > 0,05
IL-4 (содержание в сыворотке крови) IL-4 (in blood serum)	0-4	2,0 (1,0-3,0)	2,0 (1,0-4,0)	p > 0,05
IFNγ (спонтанная продукция) IFN γ (spontaneous production)	0-6	4,0 (3,0-5,0)	2,0 (2,0-11,0)	p > 0,05
IFNγ (индуцированная продукция) IFN γ (induced production)	281-4335	1350 (989-1833)	1965 (1260-3030)	p > 0,05
IFNγ (содержание в сыворотке крови) IFN γ (in blood serum)	0-10	2,0 (2,0-2,3)	2,0 (2,0-2,0)	p > 0,05

нение [14], что CD8⁺Т-лимфоциты центральной памяти наряду с Т-хелперами имеют возможность синтезировать различные цитокины, а тропные к коже и кишечному эпителию CD8⁺ Т-лимфоциты даже превосходили Т-хелперы по продукции различных цитокинов.

Выявлена обратная корреляционная зависимость между количеством CD3⁺CD294⁺ клеток и содержанием в сыворотке IFN γ у пациентов с повышенным содержанием Т-лимфоцитов 2-го типа ($R = -0,53$), а также индуцированной продукцией этого главного цитокина 1-го типа иммунного ответа в группе пациентов с крайне высоким количеством этих клеток ($R = -0,38$).

Выявленная закономерность свидетельствовала о подавлении активности клеток 1-го типа иммунного ответа при высоком содержании лимфоцитов 2-го типа.

В исследовании определено, что пациенты с повышенным и крайне высоким содержанием CD3⁺CD294⁺ лимфоцитов различались по клиническим проявлениям аллергической реакции. У пациентов с лекарственной гиперчувствительностью, у которых было выявлено более 3,6% CD3⁺CD294⁺ клеток, чаще отмечены проявления различных дерматитов – у 28 из 42 обследованных лиц, т. е. в 65% против 3 из 26 человек в другой группе, где частота составила 12% ($p < 0,05$).

согласно критерию χ^2). Атопический, контактный дерматит, розацеа, нейродермит, диагностированные у пациентов с крайне высоким количеством в периферической крови Т-лимфоцитов 2-го типа иммунного ответа, сопровождались значительными высыпаниями, длительно текущим зудом и плохо поддавались стандартной терапии. Возможно, нахождение в периферической крови высокого количества CD3⁺CD294⁺ клеток с преимущественным фенотипом цитотоксических Т-клеток отражает ситуацию их повышения в коже, где они способны усиливать воспаление, что будет сопровождаться повреждением тканей.

Обсуждение

Накопленные в последнее время данные о функциональном разнообразии популяций цитотоксических Т-лимфоцитов меняют общепринятый взгляд на возможности и функции Т-хелперов CD4⁺ и Т-цитотоксических CD8⁺ лимфоцитов. Показано, что цитотоксические клетки Тс2, Тс17 и Тс22, в отличие от популяций Тс1 и Тс17+1, не обладают цитотоксическим потенциалом и вместо этого проявляют регуляторные функции, присущие Т-хелперам, включая экспрессию CD40L [25]. У пациентов со склеродермией было выявлено, что CD8⁺ Т-лимфоциты вызывают утолщение кожи, синтезируя высокое количество IL-13, что приводило к профибротическому фенотипу дермальных фибробластов [9]. При этом было показано, что Т-хелперы продуцировали более низкое количество IL-13 по сравнению с Т-цитотоксическими лимфоцитами.

Выявлена пластичность Т-цитотоксических лимфоцитов — в присутствии IL-4 эти клетки могли менять профиль экспрессии генов, переходить из Тс1- в Тс2-клетки с переключением синтеза IFN γ на продукцию IL-4 и IL-13, что было показано у пациентов с бронхиальной астмой [18].

Участие резидентных цитотоксических Т-клеток памяти установлено в патогенезе ряда аллергических заболеваний, сопровождающихся кожными проявлениями, а именно при токсическом эпидермальном некролизе [19], экзематозном пустулезе [37], кожных реакциях гиперчувствительности к лекарственным средствам [35]. Высказывается мнение [12], что в отличие от ранних работ о значении Т-хелперов 2-го типа в настоящее время накоплено много данных, подтверждающих основную патогенетическую роль именно Т-цитотоксических клеток 2 в разных тканях. Авторы полагают, что именно CD8⁺Т-резидентные клетки памяти ответственны за развитие обострений при экземе, аллергическом

контактном дерматите и реакциях гиперчувствительности на лекарства [12].

Поскольку резидентные Т-клетки являются нециркулирующими, возможность их определения в крови в целях лабораторной диагностики невелика. Значительно более интересны популяции циркулирующих эффекторных Т-клеток памяти с экспрессией CD8⁺, которым посвящено меньше исследований. Описана одна популяция Т-цитотоксических эффекторных клеток памяти с фенотипом CD8⁺CCR10⁺, которые были выявлены в коже и периферической крови [22]. Их классифицировали как Тс2-клетки по профилю продуцируемых цитокинов — IL-4 и IL-13. Ранее были описаны Т-хелперы 2-го типа CD4⁺CCR10⁺ [34] со схожими регуляторными функциями. Повышение популяции CD8⁺CCR10⁺, но не CD4⁺CCR10⁺, в периферической крови наблюдалось у пациентов с псориатическим артритом и не фиксировалось у больных псориазом без артрита и здоровых доноров, что может быть использовано для мониторинга вероятности развития артрита у пациентов с псориазом.

В тесте активации лимфоцитов *in vitro* описано выявление цитотоксических Т-клеток памяти со специфическим к лекарству Т-клеточным рецептором у пациентов с тяжелыми побочными реакциями, затрагивающими кожу по механизму замедленной гиперчувствительности, на ароматические противоэпилептические препараты [10]. Вероятно, выявленное в нашем исследовании выраженное увеличение в периферической крови Т-клеток эффекторной памяти CD45RA⁻CD3⁺CD8⁺CD294⁺CD27⁺CD28⁺CCR7⁻ отражает возможность развития у пациентов в том числе и замедленных реакций гиперчувствительности IV типа.

Параллельно Т-лимфоциты 2 участвуют в развитии аллергического воспаления немедленного типа. Показана возможность индукции этой субпопуляцией лимфоцитов синтеза IgE плазматическими клетками [15]. Ранее была выявлена значимая корреляция между концентрацией общего иммуноглобулина Е и относительным количеством CD3⁺CD294⁺ лимфоцитов у пациентов с хронической крапивницей [6]. Установлено, что количество CD3⁺CRTH2⁺ в периферической крови пациентов увеличивалось при обострении астмы и коррелировало с показателями опросников ACQ6 и AQLQ, демонстрирующих уровень контроля симптомов астмы [32].

Т-лимфоциты 2 также участвуют в индукции и поддержании эозинофильного и нейтрофильного воспаления. Цитокины 2-го типа иммунного ответа, синтезируемые этой популяцией клеток,

вызывали накопление эозинофилов в коже в эксперименте с овальбумином в качестве эпикутанного аллергена [16]. Дополнительно показано, что простагландин D₂, действующий через свой активирующий рецептор CRTH2 (CD294), удлинял и ухудшал позднюю фазу воспалительного ответа, способствуя активации нейтрофилов [31].

В нашем исследовании была выявлена прямая корреляционная зависимость между относительным количеством CD3⁺CD294⁺ и эозинофилов ($R = 0,4$, $p < 0,05$) у пациентов с бронхиальной астмой. Высокое количество CD3⁺CD8⁺CRTH2⁺ в периферической крови, по данным Hilvering B. и соавт. [17], наблюдалось у пациентов с тяжелым эозинофильным фенотипом бронхиальной астмы. Негативная роль выраженного увеличения популяции Tc2 при бронхиальной астме подтверждается тем, что эти клетки являются более стероидрезистентными, чем Т-хелперы 2-го типа [18].

Заключение

В исследовании впервые описан расширенный фенотип популяции Т-лимфоцитов 2-го типа иммунного ответа CD45RA⁺CD3⁺CD294⁺CD2⁺CD5⁺CD7⁺CD27⁺CD28⁺CCR7⁻, соответствующий Т-клеткам эффекторной памяти. Увеличе-

ние в периферической крови этой популяции способствует развитию, поддержанию и обострению аллергического воспаления с участием нескольких механизмов. Т-лимфоциты 2-го типа являются одними из центральных звеньев патогенеза при реакциях гиперчувствительности немедленного, замедленного типов, эозинофильного и нейтрофильного аллергического воспаления. Особенно неблагоприятным фактором является выявление цитотоксических Т-лимфоцитов 2, которые доминируют при значительно повышенном относительном количестве лимфоцитов CD3⁺CD294⁺.

В отличие от резидентных клеток памяти популяция с фенотипом CD3⁺CD294⁺ присутствует в периферической крови и может быть выявлена методами лабораторной диагностики. В качестве дополнительного параметра при оценке наличия сенсибилизации в тесте активации базофилов следует определять количество Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD294⁺. Использование этого лабораторного биомаркера для характеристики доминирующего типа иммунного воспаления позволит персонализировать терапию пациентов. Выявление выраженных отклонений показателей от средних значений популяции будет влиять на тактику ведения пациента.

Список литературы / References

1. Бычкова Н.В., Селиванов П.А., Калинина Н.М. Клиническая значимость выявления сенсибилизации к йодсодержащим рентгеноконтрастным веществам в тесте активации базофилов методом проточной цитометрии // Клиническая лабораторная диагностика, 2021. Т. 66, № 12. С. 747-754. [Bychkova N.V., Selivanov P.A., Kalinina N.M. Clinical significance of detecting sensitization to iodine-containing radiopaque substances in the basophil activation test by flow cytometry. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*, 2021, Vol. 66, no. 12, pp. 747-754. (In Russ.)]
2. Бычкова Н.В., Чиненова Л.В., Калинина Н.М. Увеличение Т-цитотоксических 2 лимфоцитов с фенотипом CD3⁺CD8⁺CD294⁺ у пациентов с тяжелыми кожными проявлениями лекарственной аллергии // Российский иммунологический журнал, 2017. Т. 11 (20), № 4. С. 687-689. [Bychkova N.V., Chinenova L.V., Kalinina N.M. Increase in T-cytotoxic 2 lymphocytes with CD3⁺CD8⁺CD294⁺ phenotype in patients with severe skin manifestations of drug allergy. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2017, Vol. 11 (20), no. 4, pp. 687-689. (In Russ.)]
3. Калинина Н.М., Синельникова Н.А., Бычкова Н.В. Клинические и лабораторные показатели при хронической крапивнице у детей и взрослых // Российский иммунологический журнал, 2016. Т. 10 (19), № 2 (1). С. 321-323. [Kalinina N.M., Sinelnikova N.A., Bychkova N.V. Clinical and laboratory parameters for chronic urticaria in children and adults. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2016, Vol. 10 (19), no. 2 (1), pp. 321-323. (In Russ.)]
4. Кудрявцев И.В., Борисов А.Г., Васильева Е.В., Кробинец И.И., Савченко А.А., Серебрякова М.К., Тотоян Арег А. Фенотипическая характеристика цитотоксических Т-лимфоцитов: регуляторные и эффекторные молекулы // Медицинская иммунология, 2018. Т. 20, № 2. С. 227-240. [Kudryavtsev I.V., Borisov A.G., Vasilieva A.V., Krobinec I.I., Savchenko A.A., Serebryakova M.K., Totolyan Areg A. Phenotypic characteristics of cytotoxic T-lymphocytes: regulatory and effector molecules. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2018, Vol. 20, no. 2, pp. 227-240. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2018-2-227-240.
5. Лабис В.В., Базилян Э.А., Сизова С.В., Железный В.В., Бычкова Н.В., Козлов И.Г. Базофильный тест в практической медицине // Практическая медицина, 2019. № 1. С. 76-79. [Labis V.V., Bazikyan E.A., Sizova S.V., Zheleznyj V.V., Bychkova N.V. Basophilic test in practical medicine. *Prakticheskaya medicina = Practical Medicine*, 2019, no. 1, pp. 76-79. (In Russ.)]

6. Синельникова Н.А., Бычкова Н.В., Калинина Н.М. Особенности иммунного ответа и активации базофилов у детей с хронической крапивницей // Медицинская иммунология, 2015. Т. 17, № 1. С. 39-46. [Sinelnikova N.A., Bychkova N.V., Kalinina N.M. Features of the immune response and activation of basophil in children with chronic urticaria. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2015, Vol. 17, no. 1, pp. 39-46. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2015-1-39-46.
7. Beyersdorf N., Kerkau T. CD28-Kostimulation und Checkpointblockade in T-Zellen [CD28 costimulation and checkpoint inhibition in T cells]. *Internist (Berl.)*, 2020, Vol. 61, no. 7, pp. 652-659.
8. Boin F., De Fanis U., Bartlett S.J., Wigley F.M., Rosen A., Casolaro V. T cell polarization identifies distinct clinical phenotypes in scleroderma lung disease. *Arthritis Rheum.*, 2008, Vol. 58, no. 4, pp. 1165-1174.
9. Cascio S., Medsger T.A. Jr, Hawse W.F., Watkins S.C., Milcarek C., Moreland L.W., Lafyatis R.A., Fuschiotti P. 14-3-3z sequesters cytosolic T-bet, upregulating IL-13 levels in Tc2 and CD8⁺ lymphocytes from patients with scleroderma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2018, Vol. 142, no. 1, pp. 109-119.e6.
10. Chu M.T., Wang C.W., Chang W.C., Chen C.B., Chung W.H., Hung S.I. Granulysin-based lymphocyte activation test for evaluating drug causality in antiepileptics-induced severe cutaneous adverse reactions. *J. Invest. Dermatol.*, 2021, Vol. 141, no. 6, pp. 1461-1472.e10.
11. de Biasi S., Meschiari M., Gibellini L., Bellinazzi C., Borella R., Fidanza L., Gozzi L., Iannone A., Lo Tartaro D., Mattioli M., Paolini A., Menozzi M., Milić J., Franceschi G., Fantini R., Tonelli R., Sita M., Sarti M., Trenti T., Brugioni L., Cicchetti L., Facchinetti F., Pietrangelo A., Clini E., Girardis M., Guaraldi G., Mussini C., Cossarizza A. Marked T cell activation, senescence, exhaustion and skewing towards TH17 in patients with COVID-19 pneumonia. *Nat. Commun.*, 2020, Vol. 11, no. 1, 3434. doi: 10.1038/s41467-020-17292-4.
12. Emmanuel T., Mistegård J., Bregnhøj A., Johansen C., Iversen L. Tissue-resident memory T cells in skin diseases: a systematic review. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, Vol. 22, no. 16, 9004. doi: 10.3390/ijms22169004.
13. Gause W.C., Rothlin C., Loke P. Heterogeneity in the initiation, development and function of type 2 immunity. *Nat. Rev. Immunol.*, 2020, Vol. 20, no. 10, pp. 603-614.
14. Gehad A., Teague J.E., Matos T.R., Huang V., Yang C., Watanabe R., O'Malley J.T., Trimble C.L., Kupper T.S., Clark R.A. A primary role for human central memory cells in tissue immunosurveillance. *Blood Adv.*, 2018, Vol. 2, no. 3, pp. 292-298.
15. Haase P., Voehringer D. Regulation of the humoral type 2 immune response against allergens and helminths. *Eur. J. Immunol.*, 2021, Vol. 51, no. 2, pp. 273-279.
16. He R., Oyoshi M.K., Wang J.Y., Hodge M.R., Jin H., Geha R.S. The prostaglandin D-receptor CRTH2 is important for allergic skin inflammation after epicutaneous antigen challenge. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2010, Vol. 126, no. 4, pp. 784-790.
17. Hilvering B., Hinks T.S.C., Stöger L., Marchi E., Salimi M., Shrimanker R., Liu W., Chen W., Luo J., Go S., Powell T., Cane J., Thulborn S., Kurioka A., Leng T., Matthews J., Connolly C., Borg C., Bafadhel M., Willberg C.B., Ramasamy A., Djukanović R., Ogg G., Pavord I.D., Klenerman P., Xue L. Synergistic activation of pro-inflammatory type-2 CD8⁺ T lymphocytes by lipid mediators in severe eosinophilic asthma. *Mucosal Immunol.*, 2018, Vol. 11, no. 5, pp. 1408-1419.
18. Hinks T.S.C., Hoyle R.D., Gelfand E.W. CD8⁺ Tc2 cells: underappreciated contributors to severe asthma. *Eur. Respir. Rev.*, 2019, Vol. 28, no. 154, 190092. doi: 10.1183/16000617.0092-2019.
19. Iriki H., Adachi T., Mori M., Tanese K., Funakoshi T., Karigane D., Shimizu T., Okamoto S., Nagao K. Toxic epidermal necrolysis in the absence of circulating T cells: a possible role for resident memory T cells. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2014, Vol. 71, no. 5, pp. e214-e216.
20. Kawai H., Yagyu F., Terada A., Matsunaga T., Inobe M. CD28 confers CD4⁺ T cells with resistance to cyclosporin A and tacrolimus but to different degrees. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.*, 2021. doi: 10.12932/AP-270820-0949.
21. Kumar B.V., Connors T.J., Farber D.L. Human T cell development, localization, and function throughout life. *Immunity*, 2018, Vol. 48, no. 2, pp. 202-213.
22. Leijten E.F., van Kempen T.S., Olde Nordkamp M.A., Pouw J.N., Kleinrensink N.J., Vincken N.L., Mertens J., Balak D.M.W., Verhagen F.H., Hartgring S.A., Lubberts E., Tekstra J., Pandit A., Radstake T.R., Boes M. Tissue-resident memory CD8⁺ T cells from skin differentiate psoriatic arthritis from psoriasis. *Arthritis Rheumatol.*, 2021, Vol. 73, no. 7, pp. 1220-1232.
23. Li J., Wu J., Liu H., Hua L., Liu Q., Fang D., Chen Y., Ji R., Zhang J., Zhong W. A pilot study to evaluate the role of circulation CD4⁺ CCR6⁺ CRTh2⁺ cell in predicting risk of asthma in wheezing children. *BMC Pediatr.*, 2021, Vol. 21, no. 1, 263. doi: 10.1186/s12887-021-02746-5.
24. Lloyd C.M., Snelgrove R.J. Type 2 immunity: Expanding our view. *Sci. Immunol.*, 2018, Vol. 3, no. 25, eaat1604. doi: 10.1126/sciimmunol.aat1604.
25. Loyal L., Warth S., Jürchott K., Mölder F., Nikolaou C., Babel N., Nienen M., Durlanik S., Stark R., Kruse B., Frentsch M., Sabat R., Wolk K., Thiel A. SLAMF7 and IL-6R define distinct cytotoxic versus helper memory CD8⁺ T cells. *Nat. Commun.*, 2020, Vol. 11, no. 1, 6357. doi: 10.1038/s41467-020-19002-6.
26. Mathew D., Giles J.R., Baxter A.E., Oldridge D.A., Greenplate A.R., Wu J.E., Alanio C., Kuri-Cervantes L., Pampena M.B., D'Andrea K., Manne S., Chen Z., Huang Y.J., Reilly J.P., Weisman A.R., Ittner C.A.G., Kuthuru O.,

- Dougherty J., Nzingha K., Han N., Kim J., Pattekar A., Goodwin E.C., Anderson E.M., Weirick M.E., Gouma S., Arevalo C.P., Bolton M.J., Chen F., Lacey S.F., Ramage H., Cherry S., Hensley S.E., Apostolidis S.A., Huang A.C., Vella L.A., UPenn COVID Processing Unit, Betts M.R., Meyer N.J., Wherry E.J. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. *Science*, 2020, Vol. 369, no. 6508, eabc8511. doi: 10.1126/science.abc8511.
27. Mitson-Salazar A., Prussin C. Pathogenic Effector Th2 Cells in Allergic Eosinophilic Inflammatory Disease. *Front. Med. (Lausanne)*, 2017, Vol. 4, 165. doi: 10.3389/fmed.2017.00165.
28. Nagata K., Tanaka K., Ogawa K., Kemmotsu K., Imai T., Yoshie O., Abe H., Tada K., Nakamura M., Sugamura K., Takano S. Selective expression of a novel surface molecule by human Th2 cells *in vivo*. *J. Immunol.*, 1999, Vol. 162, no. 3, pp. 1278-1286.
29. Pettipher R. The roles of the prostaglandin D(2) receptors DP(1) and CRTH2 in promoting allergic responses. *Br. J. Pharmacol.*, 2008, Vol. 153, Suppl. 1, pp. S191-S199.
30. Rudulier C.D., Tonti E., James E., Kwok W.W., Larché M. Modulation of CRTh2 expression on allergen-specific T cells following peptide immunotherapy. *Allergy*, 2019, Vol. 74, no. 11, pp. 2157-2166.
31. Sarashina H., Tsubosaka Y., Omori K., Aritake K., Nakagawa T., Hori M., Hirai H., Nakamura M., Narumiya S., Urade Y., Ozaki H., Murata T. Opposing immunomodulatory roles of prostaglandin D2 during the progression of skin inflammation. *J. Immunol.*, 2014, Vol. 192, no. 1, pp. 459-465.
32. Tanaka K., Hirai H., Takano S., Nakamura M., Nagata K. Effects of prostaglandin D2 on helper T cell functions. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2004, Vol. 316, no. 4, pp. 1009-1014.
33. Timala S., Pluangnooch P., Wongkajornsilp A., Soontrapa K. An additional CD28 costimulatory signal enhances proliferation and cytotoxicity of murine T cell-derived CIK cell. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.*, 2017, Vol. 35, no. 2, pp. 67-74.
34. Trifari S., Kaplan C.D., Tran E.H., Crellin N.K., Spits H. Identification of a human helper T cell population that has abundant production of interleukin 22 and is distinct from T(H)-17, T(H)1 and T(H)2 cells. *Nat. Immunol.*, 2009, Vol. 10, no. 8, pp. 864-871.
35. Trubiano J.A., Gordon C.L., Castellucci C., Christo S.N., Park S.L., Mouhtouris E., Konvinse K., Rose M., Goh M., Boyd A.S., Phillips E.J., Mackay L.K. Analysis of skin-resident memory T cells following drug hypersensitivity reactions. *J. Invest. Dermatol.*, 2020, Vol. 140, no. 7, pp. 1442-1445.e4.
36. Tsuda H., Michimata T., Sakai M., Nagata K., Nakamura M., Saito S. A novel surface molecule of Th2- and Tc2-type cells, CRTH2 expression on human peripheral and decidual CD4⁺ and CD8⁺ T cells during the early stage of pregnancy. *Clin. Exp. Immunol.*, 2001, Vol. 123, no. 1, pp. 105-111.
37. Tsutsumi R., Yoshida Y., Adachi K., Nanba E., Yamamoto O. Acute localized exanthematous pustulosis caused by a herbal medicine, dai-kenchu-to. *Contact Dermatitis*, 2018, Vol. 79, no. 4, pp. 257-259.
38. Wambre E., Bajzik V., DeLong J.H., O'Brien K., Nguyen Q.A., Speake C., Gersuk V.H., DeBerg H.A., Whalen E., Ni C., Farrington M., Jeong D., Robinson D., Linsley P.S., Vickery B.P., Kwok W.W. A phenotypically and functionally distinct human T_H2 cell subpopulation is associated with allergic disorders. *Sci. Transl. Med.*, 2017, Vol. 9, no. 401, eaam9171. doi: 10.1126/scitranslmed.aam9171.
39. Watanabe S., Yamada Y., Murakami H. Expression of Th1/Th2 cell-related chemokine receptors on CD4⁺ lymphocytes under physiological conditions. *Int. J. Lab. Hematol.*, 2020, Vol. 42, no. 1, pp. 68-76.
40. Xia S., Chen Q., Niu B. CD28: A new drug target for immune disease. *Curr. Drug Targets*, 2020, Vol. 21, no. 6, pp. 589-598.

Автор:

Бычкова Н.В. — к.б.н., ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела лабораторной диагностики ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России; доцент кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Author:

Bychkova N.V., PhD (Biology), Leading Research Associate, Research Department of Laboratory Diagnostics, A. Nikiforov Russian Centre of Emergency and Radiation Medicine; Associate Professor, Department of Immunology, St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 14.07.2022
Принята к печати 29.07.2022

Received 14.07.2022
Accepted 29.07.2022