



УДК 576.8.097.31  
DOI: 10.35693/2500-1388-2023-8-3-176-180



## Патогенетическое значение CD3+CD56+ Т-лимфоцитов при геморрагической лихорадке с почечным синдромом

© М.Ф. Иванов<sup>1</sup>, Д.Ю. Константинов<sup>1</sup>, И.П. Балмасова<sup>2</sup>, А.Ю. Улитина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия)

### Аннотация

**Цель** – оценка патогенетической роли Т-лимфоцитов, несущих маркер натуральных киллеров CD56, при геморрагической лихорадке с почечным синдромом.

**Материалы и методы.** Объектом исследования служили 65 пациентов с ГЛПС, находившиеся на стационарном лечении в Клиниках СамГМУ, а также 15 здоровых людей контрольной группы. Всем больным в разные периоды заболевания выполнялся клинический анализ крови, проточная цитофлуориметрия с использованием заданного набора моноклональных антител, иммуноферментный анализ сыворотки крови для определения цитокинового профиля больных. Статистическая обработка проводилась на основе программ SPSS, версия 23.

**Результаты.** Проведенное исследование процентного содержания в крови CD3+CD56+ НКТ в сопоставлении с таковым для клеток врожденного иммунитета (нейтрофильных гранулоцитов, моноцитов, натуральных киллеров) и лимфоцитов адаптивного иммунного ответа, а также уровнем цитокинов в сыворотке крови показало, что во второй половине разгара заболевания и на этапе разрешения инфекционного процесса число этих клеток достоверно возрастает и остается тесно встроенным в корреляционные связи с другими компонентами иммунной системы.

**Заключение.** Предложена новая гипотеза для трактования механизма участия НКТ в развитии иммунного ответа при ГЛПС.

**Ключевые слова:** геморрагическая лихорадка с почечным синдромом; иммунопатогенез; НК-подобные Т-лимфоциты (НКТ).

**Конфликт интересов:** не заявлен.

### Для цитирования:

Иванов М.Ф., Константинов Д.Ю., Балмасова И.П., Улитина А.Ю. Патогенетическое значение CD3+CD56+ Т-лимфоцитов при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. *Наука и инновации в медицине*. 2023;8(3):176-180. doi: 10.35693/2500-1388-2023-8-3-176-180

### Сведения об авторах

**Иванов М.Ф.** – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии.

ORCID: 0000-0002-2528-0091 E-mail: m.f.ivanov@samsmu.ru

**Константинов Д.Ю.** – д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой инфекционных болезней с эпидемиологией.

ORCID 0000-0002-6177-8487 E-mail: d.u.konstantinov@samsmu.ru

**Балмасова И.П.** – д-р мед. наук, профессор, заведующая лабораторией патогенеза и методов лечения инфекционных заболеваний.

ORCID: 0000-0001-8194-2419 E-mail: iri.balm@mail.ru

**Улитина А.Ю.** – ассистент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией. ORCID: 0000-0003-0452-2781

E-mail: a.ju.ulitina@samsmu.ru

### Автор для переписки

**Иванов Михаил Федорович**

Адрес: Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099.

E-mail: m.f.ivanov@samsmu.ru

ГЛПС – геморрагическая лихорадка с почечным синдромом;

ЦТЛ – цитотоксические лимфоциты; НК – натуральные киллеры;

НКТ – НК-подобные Т-лимфоциты.

**Рукопись получена:** 23.05.2023

**Рецензия получена:** 11.07.2023

**Решение о публикации принято:** 12.07.2023

## Pathogenetic significance of CD3+CD56+ T-lymphocytes in hemorrhagic fever with renal syndrome

© Mikhail F. Ivanov<sup>1</sup>, Dmitrii Yu. Konstantinov<sup>1</sup>, Irina P. Balmasova<sup>2</sup>, Alina Yu. Ulitina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Samara State Medical University (Samara, Russia)

<sup>2</sup>A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

### Abstract

**Aim** – to evaluate the pathogenetic role of T-lymphocytes carrying the natural killer marker CD56 in hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS).

**Material and methods.** The study group included 65 patients with HFRS receiving the inpatient treatment in the Clinics of SamSMU, and 15 healthy people were chosen for the control group. The following examinations were scheduled for all patients in the different stages of the disease: a clinical blood test, flow cytometry with a given set of monoclonal antibodies, enzyme-linked immunosorbent assay of blood serum to determine the cytokine profile. For statistical analysis we used the SPSS v.23 software.

**Results.** The percentage of CD3+ CD56+ NKT blood content in comparison with those for cells of innate immunity (neutrophil granulocytes, monocytes, natural killers) and lymphocytes of adaptive

immune response, as well as the level of cytokines in the blood serum showed that in polyuric and convalescent periods, the number of these cells significantly increases and remains closely embedded in correlations with other components of the immune system.

**Conclusion.** A new hypothesis has been proposed to interpret the role of NKT in the development of the immune response in HFRS.

**Keywords:** hemorrhagic fever with renal syndrome; immunopathogenesis; NK-like T-lymphocytes (NKT).

**Conflict of interest:** nothing to disclose.

### Citation

Ivanov MF, Konstantinov DY, Balmasova IP, Ulitina AY. Pathogenetic significance of CD3+CD56+ T-lymphocytes in hemorrhagic fever with renal syndrome. *Science and Innovations in Medicine*. 2023;8(3):176-180. doi: 10.35693/2500-1388-2023-8-3-176-180

**Information about authors**

**Mikhail F. Ivanov** – PhD, Associate professor, Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology. ORCID: 0000-0002-2528-0091 E-mail: m.f.ivanov@samsmu.ru  
**Dmitrii Yu. Konstantinov** – PhD, Associate professor, Head of the Department of Infectious Diseases with Epidemiology. ORCID 0000-0002-6177-8487 E-mail: d.u.konstantinov@samsmu.ru  
**Irina P. Balmasova** – PhD, Professor, Head of the Laboratory of Infectious Diseases Pathogenesis and Treatment Methods. ORCID: 0000-0001-8194-2419 E-mail: iri.balm@mail.ru

**Alina Yu. Ulitina** – assistant of the Department of Infectious Diseases with Epidemiology. ORCID: 0000-0003-0452-2781 E-mail: a.ju.ulitina@samsmu.ru

**Corresponding Author**

**Mikhail F. Ivanov**  
 Address: Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya st., Samara, Russia, 443099. E-mail: m.f.ivanov@samsmu.ru

Received: 23.05.2023  
 Revision Received: 11.07.2023  
 Accepted: 12.07.2023

**ВВЕДЕНИЕ**

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) вызывается хантавирусами и относится к категории зоонозных инфекций природно-очагового характера, распространенных по всему миру [1]. На территории Российской Федерации заболевание этой этиологии связано с определенными вариантами хантавируса, среди которых чаще всего регистрируются *Puumala*, *Hantaan*, *Seoul*, *Amur*, *Dobrava* [2, 3]. Наиболее крупный природный очаг ГЛПС в РФ локализуется в Приуралье и Среднем Поволжье, где проводилось данное исследование, основным возбудителем в этом регионе является тип *Puumala*, а природным резервуаром служит грызун европейская рыжая полевка [4, 5].

Актуальность проблемы ГЛПС связана с генерализованным характером инфекции, многообразием клинических вариантов от abortивных лихорадочных форм до тяжелых форм с геморрагическим синдромом и стойкой почечной недостаточностью, возможностью летального исхода, длительностью резидуальных явлений при выздоровлении [2, 3, 6, 7]. При этом в клиническом течении ГЛПС выделяют следующие периоды: (1) инкубационный (2–4 недели), (2) начальный (1–3-й день болезни), (3) олигурический (4–11-й день болезни) с развитием острой почечной недостаточности, (4) полиурический период (12–30-й день болезни), (5) период реконвалесценции (2 месяца и более) [3].

Хантавирусы представляют собой одноцепочечные РНК-вирусы, в составе РНК которых выделяют три сегмента (S, M, L), кодирующие нуклеопротеин (N), гликопротеины (Gn и Gc) и РНК-зависимую РНК-полимеразу соответственно [1]. За присоединение хантавирусов к поверхности чувствительных клеток ответственны гликопротеины вирусной оболочки Gn и Gc, которые являются антигенными мишенями нейтрализующих антител и способствуют проникновению вируса внутрь клетки [8]. Нуклеопротеин (N), распознаваемый цитотоксическими лимфоцитами (ЦТЛ) человека, полифункционален и участвует в упаковке генома вируса, сопровождении РНК, внутриклеточном транспорте вирусных белков, а также способствует деградациии ДНК клетки-мишени, вмешивается в процессы трансляции и ограничивает иммунный ответ хозяина [9].

При ГЛПС у человека хантавирусы поражают сосудистые эндотелиальные клетки, эпителиальные клетки почечных канальцев, нейтрофилы, мононуклеарные фагоциты, дендритные клетки [7], не оказывая при этом цитопатического эффекта [10]. Как следует из этого перечня, при хантавирусных инфекциях страдают в первую очередь функции клеток врожденного иммунитета миелоидного ряда, при этом осуществление основных защитных реакций с начала развития заболевания будет приходиться на долю лимфоцитов врожденного иммунитета. Среди клеток крови это

прежде всего натуральные киллеры (НК) и подобные натуральным киллерам Т-лимфоциты (НКТ) [11].

Значение натуральных киллеров при ГЛПС подчеркивается многими исследователями. В частности, было показано, что инфицированные хантавирусами клетки проявляют устойчивость к цитолизу натуральными киллерами, поскольку хантавирусы обладают способностью ослаблять их апоптоз и индуцировать у них экспрессию молекул HLA I класса [12], подавляющих активность натуральных киллеров через ингибирующие рецепторы [11]. Кроме того, отмечено, что хантавирусы могут снижать активность таких ферментативных белков, как гранзим В и каспаза-3, определяющих цитотоксические свойства этих лимфоцитов [13]. Однако в этой ситуации менее защищенными от цитотоксического воздействия активированных НК остаются неинфицированные клетки, что усугубляет клинические проявления болезни [12].

В то же время сведений о патогенетической роли НКТ при данном заболевании мы в доступной литературе не встретили.

**ЦЕЛЬ**

Оценка патогенетического значения НКТ при ГЛПС.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Объектом исследования послужили 65 пациентов с ГЛПС, которые находились на стационарном лечении в первом инфекционном отделении Клиник Самарского государственного медицинского университета, а также 15 здоровых людей контрольной группы. Все они подписали информированное добровольное согласие об участии в исследовании.

Верификация диагноза ГЛПС проводилась серологическим методом в реакции непрямой иммунофлуоресценции с парными сыворотками. В обеих группах было 40% мужчин, средний возраст больных составлял  $41,9 \pm 12,5$  года, здоровых –  $45,1 \pm 6,1$  года.

Всем больным в разные периоды заболевания выполнялся клинический анализ крови на гематологическом анализаторе фирмы BECTMAN-COULTER (USA), проточная цитофлуориметрия на приборе BD FACS Canto II (Becton Dickinson, USA) с использованием заданного набора моноклональных антител производства (BD Biosciences, США), иммуноферментный анализ сыворотки крови с использованием планшетного фотометра OPSYS MR (THERMOLABSYSTEMS, Финляндия) для отдельного определения цитокинов в соответствии с инструкцией по применению аппаратуры и комплектов соответствующих моноклональных антител производства фирмы «Вектор Бест» (Россия).

Проводилось тестирование процентного содержания в крови среди лимфоцитов: В-лимфоцитов – CD19+; Т-лимфоцитов – CD3+; Т-хелперов – CD3+CD4+; цитотоксических Т-лимфоцитов, или ЦТЛ – CD3+CD8+; натуральных киллеров, или НК – CD3-CD16+CD56+; НК-подобных Т-лимфоцитов – CD3+CD56+; а также Т-лимфоцитов, экспрессирующих активирующий рецептор CD25 – CD3+CD25+, ЦТЛ, экспрессирующих активирующий рецептор NKG2D – CD3+CD8+CD314+; регуляторных Т-клеток – CD3+FoxP3+. Из показателей гемограммы в исследовании использовалось процентное содержание среди лейкоцитов крови нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов. Устанавливалось содержание в крови провоспалительных цитокинов – интерлейкина (ИЛ)-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-12, факторов некроза опухолей  $\alpha$  и  $\beta$  (ФНО $\alpha$  и ФНО $\beta$ ), интерферона  $\gamma$  (ИФН $\gamma$ ), а также противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10).

Статистическая обработка данных проводилась на основе пакета статистических программ SPSS, версия 23.

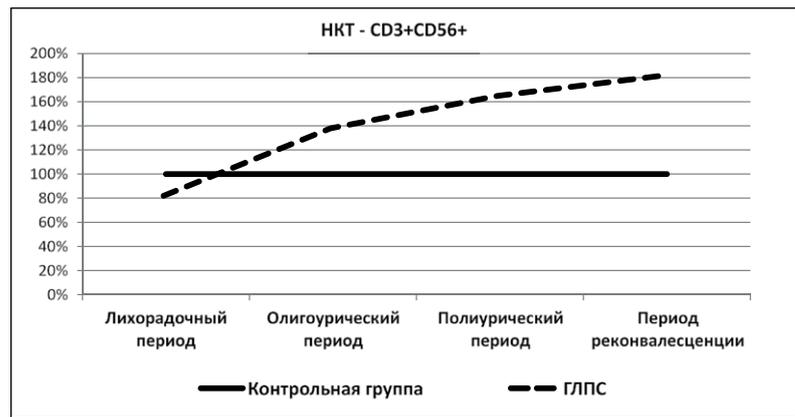
## РЕЗУЛЬТАТЫ

Определение содержания в крови НКТ в разные периоды ГЛПС по сравнению с контролем показало следующие результаты. В контрольной группе здоровых лиц медиана [минимум; максимум] числа этих клеток в крови составляла 3,4 [2,3; 5] %. В лихорадочный период в группе больных ГЛПС число НКТ было несколько меньшим, но достоверно от контроля не отличалось – 2,8 [2,5; 3,1] %. В олигоурический период процентное содержание НКТ среди лимфоцитов крови приобретало некоторую тенденцию к повышению – 4,7 [1,7; 30,6] %, а в полиурический период эта тенденция приобрела характер достоверного роста (5,6 [1; 17,5] %) и в 1,6 раза превышала контрольные значения, в период реконвалесценции это нарастание становилось еще более значительным, а процентное содержание НКТ среди лимфоцитов крови составляло 6,2 [3,7; 8] %.

Динамика изменения содержания этих клеток в крови в процентах отклонения от контроля представлена на рисунке 1.

Для определения патогенетического значения НКТ далее устанавливались корреляционные взаимосвязи этих клеток с лимфоцитами других фенотипов, моноцитами, нейтрофилами с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Результаты такого анализа с обозначением статистически достоверных корреляций представлены на рисунке 2.

Как следует из рисунка 2, при ГЛПС все клетки врожденного и

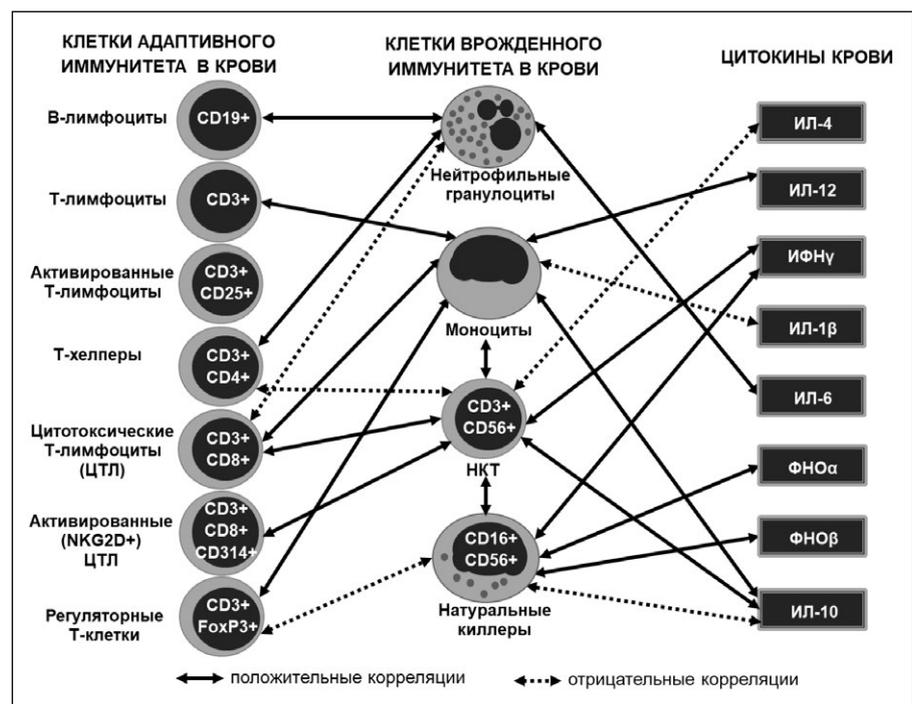


**Рисунок 1.** Проценты отклонения от контроля содержания в крови НКТ в разные периоды ГЛПС.

**Figure 1.** Deviation (%) of the blood NKT level from the controls in different periods of HFRS.

адаптивного иммунитета, кроме CD3+CD25+, в полиурический период и период реконвалесценции оставались тесно связанными между собой достоверными корреляционными связями. Что касается НКТ, то их участие в составе корреляционных пар было довольно значительным. Для них были характерны прямые корреляции с другими клетками врожденного иммунитета, такими как моноциты и натуральные киллеры, а также с клетками адаптивного иммунного ответа. С Т-хелперами у НКТ корреляция отрицательная, а вот с цитотоксическими Т-лимфоцитами эти клетки были связаны прямой корреляционной связью, причем речь идет, судя по корреляциям, прежде всего о ЦТЛ, экспрессирующих активирующий рецептор NKG2D.

Что касается взаимосвязи с цитокиновым профилем крови, то для НКТ была характерна отрицательная связь



**Рисунок 2.** Достоверные корреляционные взаимосвязи клеток врожденного иммунитета с лимфоцитами различных фенотипов и цитокинами в полиурический период и период реконвалесценции при ГЛПС.

**Figure 2.** Significant correlations between innate immunity cells and lymphocytes of various phenotypes and cytokines in the polyuric period and the period of convalescence in HFRS.

с ИЛ-4 и положительные корреляции с цитокинами клеточных иммунных реакций ИЛ-12 и ИФН $\gamma$ , а также с цитокином иммуносупрессорного и противовоспалительного действия ИЛ-10.

В связи с этим следует подчеркнуть, что большинство тестированных цитокинов (кроме ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-4) показывали достоверный рост на протяжении всего заболевания, а цитокины, принимающие участие в развитии иммунных реакций клеточного типа, оставались на высоком уровне даже в период реконвалесценции: ИЛ-12 – 12,8 пг/мл, ИФН $\gamma$  – 117,5 пг/мл, ФНО $\alpha$  – 3,4 пг/мл, ФНО $\beta$  – 53 пг/мл, что более чем в 1,5–2 раза превышало контрольные значения и совпадало с наличием корреляционных связей между ними и НКТ (ИЛ-12, ИФН $\gamma$ , ФНО $\alpha$ ).

## ■ ОБСУЖДЕНИЕ

НКТ, имеющие фенотип CD3+CD56+, являются уникальной категорией клеток иммунной системы, объединяющей в себе одновременно свойства клеток и врожденного и адаптивного иммунитета. Это связано с тем, что НКТ (как и все Т-лимфоциты) несут специфический рецептор, но репертуар распознаваемых им антигенов чрезвычайно узок и позволяет им реагировать только на микробные гликолипиды определенной структуры, в том числе и при вирусных инфекциях. Следствием такого распознавания служит быстрое высвобождение большого количества цитокинов и хемокинов [14]. Презентация гликолипидов для НКТ осуществляется преимущественно дендритными клетками с участием особой категории молекул гистосовместимости I класса на их поверхности – CD1d. В то же время возможна активация НКТ и в отсутствие гликолипидных антигенов – с участием цитокинов [15].

По механизму индукции НКТ принято делить на 2 категории – CD1d-рестриктированные, представленные как в крови, так и различных органах и тканях организма, и MR1-рестриктированные НКТ, представленные преимущественно в слизистых оболочках барьерных тканей [16.]. В наших исследованиях, в которых объектом изучения служила кровь, речь идет преимущественно о первой категории – CD1d-рестриктированных НКТ, механизм вовлечения которых в иммунный процесс описан выше.

Однако необходимо подчеркнуть, что нарастание содержания этих клеток в крови при ГЛПС происходило только с начала полиурического периода, то есть при переходе к разрешающим этапам заболевания, тогда как при других инфекционных процессах НКТ формируют первую линию защиты от вторжения патогенов, а далее лишь усиливают последующий врожденный и адаптивный иммунный ответ [15].

Детальный анализ литературы, посвященной в основном результатам экспериментальных исследований, позволил высказать новую гипотезу по поводу роли НКТ в патогенезе ГЛПС. В наших предыдущих публикациях анализировался феномен нарастания на ранних этапах ГЛПС содержания в крови цитотоксических Т-лимфоцитов, экспрессирующих активирующий лектиновый рецептор NKG2D, который в соответствии с механизмом активации может приводить к формированию пула CD8+ Т-лимфоцитов памяти [17]. Имеются также сведения, не имеющие отношения к хантавирусным инфекциям, что активация CD8+ Т-клеток памяти при избытке вирусных антигенов может стимулировать трансформацию этих клеток в НКТ [18], способные продуцировать ИЛ-12, поддерживающий пул Т-клеток памяти [19]. Эти сведения не противоречат нашим данным об относительно позднем нарастании числа этих клеток при ГЛПС и сохранением в этот период высокого уровня корреляционных связей, в том числе с ИЛ-12.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время патогенетическое значение субпопуляции НКТ (CD3+CD56+) при ГЛПС остается неизвестным. Особенностью реакции НКТ на эту хантавирусную инфекцию послужило их нарастание в крови во второй половине клинических проявлений острого инфекционного процесса. Анализ корреляционных связей НКТ с другими компонентами иммунной системы в этот период позволил выдвинуть гипотезу о врожденности этих клеток в реакции формирования и активации CD8+ Т-клеток памяти как важнейшего протективного механизма при ГЛПС.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Brocato RL, Hooper JW. Progress on the prevention and treatment of hantavirus disease. *Viruses*. 2019;11(7):610. doi: 10.3390/v11070610
2. Valishin DA, Shestakova IV, Murzabaeva RT, et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome in adults. *Clinical recommendations*. Non-profit partnership "National Scientific Society of Infectious Diseases", 2016:49. (In Russ.). [Валишин Д.А., Шестакова И.В., Мурзабаева Р.Т., и др. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом у взрослых. Клинические рекомендации. Некоммерческое партнерство «Национальное научное общество инфекционистов», 2016:49].
3. Morozov VG, Ishmukhametov AA, Dzagurova TK, Tkachenko EA. Clinical features of hemorrhagic fever with renal syndrome in Russia. *Infectious diseases*. 2017;5:156-161. (In Russ.). [Морозов В.Г., Ишмухаметов А.А., Дзагурова Т.К., Ткаченко Е.А. Клинические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом в России. *Инфекционные болезни*. 2017;5:156-161].
4. Alekhin EK, Kamilov FK, Khunafina DK, et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2013;5:24-31. (In Russ.). [Алехин Е.К. Камиллов Ф.Х., Хунафина Д.Х., и др. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2013;5:24-31].
5. Melnikov VL, Aftaeva LN, Mitrofanova NN, Tsyplikhin NO. Clinical and epidemiological characteristics of hemorrhagic fever with renal syndrome in the Penza region and the city of Penza. *Modern problems of science and education*. 2022;6(part 1). (In Russ.). [Мельников В.Л., Афтаева Л.Н., Митрофанова Н.Н., Цыплихин Н.О. Клинико-эпидемиологическая характеристика геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Пензенской области и городе Пензе. *Современные проблемы науки и образования*. 2022;6(часть 1)]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=32267> doi: 10.17513/spno.32267
6. Jiang H, Wang LM, Wang PZ, Bai XF. Hemorrhagic fever with renal syndrome: pathogenesis and clinical picture. *Front Cell Infect Microbiol*. 2016;6:1-14.

7. Manigold T, Vial P. Human hantavirus infections: epidemiology, clinical features, pathogenesis and immunology. *Swiss Med Wkly*. 2014;144:13937-13955. doi: [10.4414/smw.2014.13937](https://doi.org/10.4414/smw.2014.13937).
8. Serris A, Stass R, Bignon EA, et al. The hantavirus surface glycoprotein lattice and its fusion control mechanism. *Cell*. 2020;183(2):442-456.e16.
9. Reuter M, Krüger DH. The nucleocapsid protein of hantaviruses: much more than a genome-wrapping protein. *Virus Genes*. 2018;54(1):5-16. doi: [10.1007/s11262-017-1522-3](https://doi.org/10.1007/s11262-017-1522-3)
10. Antoine M, Langlois ME, Bres E, et al. Imported haemorrhagic fever with renal syndrome caused by Dobrava-Belgrade hantavirus in France. *Clin Kidney J*. 2021;14(3):1014-1016. doi: [10.1093/ckj/sfaa006](https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa006)
11. Balmasova IP, Nesterova IV, Malova ES, Sepiashvili RI. *Structural and functional organization of the immune system*. М., 2019. (In Russ.). [Балмасова И.П., Нестерова И.В., Малова Е.С., Сепиашвили Р.И. Структурно-функциональная организация иммунной системы. М., 2019].
12. Braun M, Bjokstrom NK, Gupta S, et al. NK cell activation in human hantavirus infection explained by virus-induced IL-15/IL15R $\alpha$  expression. *PLoS Pathol*. 2014;10(11):e1004521. doi: [10.1371/journal.ppat.1004521](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004521)
13. Gupta S, Braun M, Tischler ND, et al. Hantavirus-infection confers resistance to cytotoxic lymphocyte-mediated apoptosis. *PLoS Pathol*. 2013;9(3):e1003272. doi: [10.1371/journal.ppat.1003272](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003272)
14. Juno JA, Keynan Y, Fowke KR. Invariant NKT cells: Regulation and function during viral infection. *PLoS Pathog*. 2012;8(8):e1002838.
15. Vogt S, Mattner J. NKT cells contribute to the control of microbial infections. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:718350. doi: [10.3389/fcimb.2021.718350](https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.718350)
16. Trottein F, Paget C. Natural killer T cells and mucosal-associated invariant T cells in lung infections. *Front Immunol*. 2018;9:1750. doi: [10.3389/fimmu.2018.01750](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01750)
17. Ivanov MF, Balmasova IP, Zhestkov AV, et al. Expression of NKG2D by cytotoxic T-lymphocytes as a possible mechanism of immunopathogenesis of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Immunology*. 2023;44(1):93-102. (In Russ.). [Иванов М.Ф., Балмасова И.П., Жестков А.В., и др. Экспрессия NKG2D цитотоксическими Т-лимфоцитами как возможный механизм иммунопатогенеза геморрагической лихорадки с почечным синдромом. *Иммунология*. 2023;44(1):93-102]. doi: [10.33029/0206-4952-2023-44-1-93-102](https://doi.org/10.33029/0206-4952-2023-44-1-93-102)
18. Perez C, Prajapati K, Burke B, et al. NKG2D signaling certifies effector CD8 T cells for memory formation. *J Immunother Cancer*. 2019;7:48. doi: [10.1186/s40425-019-0531-2](https://doi.org/10.1186/s40425-019-0531-2)
19. Tomura M, Yu WG, Ahn HJ, et al. A novel function of Valpha14+CD4+ NKT cells: stimulation of IL-12 production by antigen-presenting cells in the innate immune system. *J Immunol*. 1999;163:93-101.