

# ОГЛЯДИ

УДК 612.017. 1

В. Є. Досенко, Д. І. Гольденберг

## Роль Т-лімфоцитів субтипів $\gamma\delta$ в нормі та при патології

*В обзоре обобщены сведения о происхождении, дифференцировке, распределении в организме, физиологическом значении и роли в разнообразных патологических процессах новой популяции Т-лимфоцитов с антиген-распознающим рецептором  $\gamma\delta$  (ТЛ $\gamma\delta$ ). Отмечается широкое представительство ТЛ $\gamma\delta$  в периферических тканях, способность к взаимодействию с небелковыми антигенами (липополисахариды, полифосфаты, гликолипиды) и белками теплового шока. Предложена классификация ТЛ $\gamma\delta$  в зависимости от строения Т-клеточного рецептора (ТсR) и цитокинового профиля лимфоцита, предполагающая хелперную функцию клеток с фенотипом V $\gamma$ 9/V $\delta$ 2 и цитотоксическую V $\delta$ 1 или V $\delta$ 3 лимфоцитов. В обзоре ставится акцент на значимости ТЛ $\gamma\delta$  в поддержании иммунитета слизистых оболочек и возможное участие в системной регуляции иммунного ответа. Показана роль данных лимфоцитов в защите от инфекций бактериального, вирусного, грибкового, протозойного происхождения, а также при опухолевом росте и аутоиммунных заболеваниях. Приводятся принципы фармако- и иммунокоррекции активности ТЛ $\gamma\delta$ .*

### ВСТУП

Відкриття нового виду клітин наприкінці ХХ сторіччя, безумовно, подія неординарна. Здавалося б, на клітинному рівні ми маємо детальну інформацію про усі діючі особи клітинного “ансамблю” нашого організму. Як не дивно, поява Т-лімфоцитів  $\gamma\delta$  (ТЛ $\gamma\delta$ ) не привернула належної уваги ані імунологів, що, мабуть, звикли до стрімких змін концепцій у своїй галузі, ані представників інших медичних спеціальностей. На наш погляд, це пов’язано передусім з тим, що до цього часу немає чітких уявлень про фізіологічне значення, роль у загальній структурі імунної відповіді та в патології цієї нової популяції лімфоцитів.

**Загальні уявлення про ТЛ $\gamma\delta$ .** Перші повідомлення про нову популяцію Т-лімфоцитів з’явилися у 1986 р. [17, 18, 89]. Ці

лімфоцити відрізнялися унікальною структурою рецептора, що розпізнає антиген (ТсR), не розпізнавалися за допомогою моноклональних антитіл до  $\alpha\text{-}\beta$  гетеродимеру Т-лімфоцитів, хоча мали на своїй поверхні CD3-рецептор, що є характерним для усіх Т-клітин. Встановлено, що на відміну від звичайних Т-лімфоцитів, у яких ТсR складається з  $\alpha$ - і  $\beta$ -ланцюгів, рецептор цих лімфоцитів формується з  $\gamma$ - і  $\delta$ -субодиниць [62].

За морфологічними ознаками вони є зрілими лімфоцитами великого або середнього розміру з гранулами в цитоплазмі [23, 55, 64, 80]. ТЛ $\gamma\delta$  мають спільні риси з натуральними кілерами (NK), причому не тільки морфологічного, але й функціонального характеру [27, 33].

Генетична інформація про білки, що беруть участь у побудові рецептора ТЛ $\gamma\delta$ , знаходиться в 7-й ( $\gamma$ -ланцюг) і 14-й хромосомі

© В. Є. Досенко, Д. І. Гольденберг

( $\delta$ -ланцюг) [28, 62]. Є істотні відміни в структурі рецептора  $\gamma\delta$ , що, безумовно, визначає і відмінності в функціонуванні цих рецепторів. Домен рецептора  $\gamma\delta$ , що розпізнає антиген формується після антигенної та цитокінової стимуляції через реаранжування генів сегментів V (варіабельного), J (зв'язувального) і D (мінливого). С-регіон (сталий) залишається без змін і є константною, базисною частиною рецептора. Структура TcR, що складається з  $\gamma$  і  $\delta$ -ланцюгів, принципово є подібною до будови  $\alpha\beta$ -TcR, однак V-регіон має значно меншу кількість алелей, а внаслідок цього обмежену варіабельність. Остання частково компенсується через наявність N-регіону, що бере участь у формуванні поліпептидного ланцюга рецептора TЛ $\gamma\delta$  [40, 55, 91].

Інформація про структуру  $\gamma$ -ланцюга TcR міститься в 14-ти генах (вісім з них є псевдогенами), кожний з яких здатний вступати в реаранжування з будь-яким з п'яти генів J-регіону [28, 62]. Слід зазначити, що майже третина генів, що кодують  $\gamma$ -ланцюг TcR, представлена псевдогенами (неповноцінні копії головного гену, що зазнає транскрипції). Продукти цих “несправжніх” генів не знаходять прояву в фенотипі, а зазнають внутрішньоклітинної деградації [1]. Можна припустити, що кількість псевдогенів свідчить про незавершеність спадкового закріплення даної ознаки в геномі, продовження еволюційного пошуку. З іншого боку, у разі “виключення” головного гену, що відповідає за формування тієї чи іншої ознаки, псевдогени можуть певною мірою компенсувати втрату, тобто забезпечити роботу системи в аварійному режимі (“safe mode”).

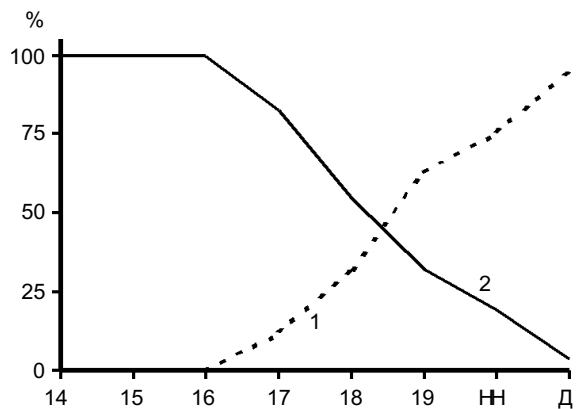
У формуванні  $\delta$ -ланцюга TcR цих лімфоцитів, окрім відповідних V, J і С-регіонів, беруть участь гени D-регіону. Описуються шість генів V-регіону, білкові продукти яких, як правило, асоціюються з продуктами  $\gamma$ -ланцюга наступним чином: V2 $\delta$  з V9 $\gamma$ , а V1 $\delta$  і V3 $\delta$  можуть асоціюватися з будь-яким іншим геном цього ланцюга, крім V9 $\gamma$ . Теоретично, різноманітність TcR TЛ $\gamma\delta$ , що експресується,

за рахунок перебудови відповідних генів може досягати  $10^{18}$  варіантів [28, 55].

Таким чином, через реаранжування генів відповідних V та J регіонів утворюється  $\gamma$ -ланцюг TcR,  $\alpha$ -ланцюг TcR та легкі ланцюги імуноглобулінів; внаслідок перебудови генів V, J і D-регіону –  $\delta$ -ланцюг TcR,  $\beta$ -ланцюг TcR і важкі ланцюги імуноглобулінів. В результаті утворюється унікальна послідовність нуклеотидів, що кодує відповідну антигенспецифічну ділянку рецептора [62].

Питання про філогенетичну давність TЛ $\gamma\delta$  до цього часу не вирішене. Виходячи з того, що TЛ $\gamma\delta$  в ембріональному періоді до 16-ї доби гестації є основною фракцією Т-лімфоцитів у птахів, великої рогатої худоби та овець, можна припустити, що вони з'явилися в процесі еволюції раніше, ніж TЛ $\alpha\beta$  (рисунк) [90, 113]. Це підтверджується і більш низькою специфічністю TcR у TЛ $\gamma\delta$  порівняно з Т-хелперами CD4<sup>+</sup> і цитотоксичними лімфоцитами CD8<sup>+</sup> з TcR  $\alpha\beta$ . У представників інших класів тварин наявність TЛ $\gamma\delta$  не встановлена, що, можливо, пов'язано з відсутністю робіт у даному напрямку.

**Дозрівання та навчання TЛ $\gamma\delta$ .** Формування TЛ $\gamma\delta$ , як і TЛ $\alpha\beta$ , з кістково-мозкових попередників з маркерним білком Thy-1, починається в тимусі, де під впливом різноманітних чинників, що виділяються клітинами



Зміни кількості  $\alpha\beta$ -Т-лімфоцитів (1) та  $\gamma\delta$ -Т-лімфоцитів (2) у процесі онтогенезу у мишей: НН – новонароджена, Д – доросла тварина.

ми вилочкової залози, відбувається реаранжування генів відповідних ланцюгів TcR, а на поверхні лімфоцитів експресується молекула CD3 [8]. Певна частина TЛγδ елімінується після взаємодії з молекулами головного комплексу гістосумісності (МНС) епітеліоїдних клітин [30]. На цьому подібність у формуванні TЛγδ і TЛ $\alpha\beta$  закінчується. До останнього часу залишалося нез'ясованим питання про тимічний фактор, що визначає розвиток тієї чи іншої популяції лімфоцитів [102]. Припускається, що у дивергенції розвитку популяцій лімфоцитів має значення IL-7 [71, 79]. Таким чином, залишаючи тимус, TЛγδ отримує "тимічний паспорт" наступного зразка:  $\gamma\delta$  TcR, CD4<sup>-</sup>, CD8<sup>-</sup>, CD3<sup>+</sup>. Саме ця субпопуляція TЛγδ домінує на периферії, де на поверхні цих лімфоцитів можуть експресуватися інші маркерні молекули (CD8<sup>+</sup> або CD4<sup>+</sup>) [96]. Можливість експресії CD4<sup>+</sup> на лімфоцитах викликає певні сумніви, однак не виключено, що зазначені маркерні молекули визначають функцію зазначених клітин.

**Класифікація TЛγδ.** Останнє дозволяє поділяти TЛγδ за аналогією з TЛ $\alpha\beta$  (T-хелпери, цитотоксичні T-лімфоцити тощо) [28]. Виділено також дві субпопуляції TЛγδ: першого (CD4<sup>-</sup>, CD8<sup>-</sup>) і другого типу, так звані опік-асоційовані лімфоцити, (CD4<sup>-</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD11b<sup>+</sup>). У нормі переважають TЛγδ першого типу, але їх співвідношення значно змінюється у разі патології [19, 123]. Згідно з іншою класифікацією диференціація TЛγδ проводиться залежно від того, який ген регіону V задіяно в формуванні  $\delta$ - і  $\gamma$ -ланцюга TcR. У нормі домінують V дельта 2+ TЛγδ, а саме V9 $\gamma$ /V2 $\delta$ -клітини (їх кількість приблизно у чотири рази перевищує таку V дельта 1+ TЛγδ) [70]. На думку багатьох дослідників, головну роль у розвитку імунної відповіді відіграють TЛγδ з TcR V9 $\gamma$ /V2 $\delta$  [31, 103, 128]. Нам здається доцільним класифікувати TЛγδ залежно від того, який ген втягується в формування TcR і який цитокіновий профіль має ця субпопуляція лімфоцитів: клітини з фенотипом V9 $\gamma$ /V2 $\delta$  можна відне-

сти до субпопуляції T-хелперів, а ті, що експресують ген V1 $\delta$  або V3 $\delta$ , до цитотоксичних лімфоцитів.

**Фізіологічна роль TЛγδ.** Кількість TЛγδ в організмі дорослої людини сягає 50% від усіх T-лімфоцитів [4]. У циркулюючій крові – це мінорна популяція лімфоцитів - їх кількість не перевищує 3 - 6% [28, 70]. TЛγδ є відносно невеликою популяцією в лімфоїдній тканині, але велика кількість їх міститься в епітелії дихальних шляхів, травного та уrogenітального тракту. Ці лімфоцити визначаються і в інших органах (печінка, селезінка, щитовидна залоза, очеревина тощо) [2, 6, 13, 16, 19, 28, 34, 43, 116, 118, 136]. Таким чином, кількість TЛγδ збільшується при наблизенні до поверхні слизових оболонок. Так, у пейєрових бляшках число TЛγδ не перевищує 5%, у власній пластинці слизової оболонки – 8%, а серед інтраепітеліальних лімфоцитів їх кількість сягає 40% [6, 66, 87].

Відомо, що в лімфоїдній тканині TЛγδ характеризуються широким діапазоном рецепторів, що розпізнають антиген [74]. У бар'єрних тканинах репертуар TЛγδ різко звужений, тобто рецептори  $\gamma$ - $\delta$  у всіх клітин є практично ідентичними [87, 90]. Як можна пояснити той факт, що варіабельність рецепторів TЛγδ у лімфоїдній тканині набагато вища, ніж на периферії? Можна припустити, що деякі TЛγδ після зв'язування з антигеном мігрують до лімфотичних фолікулів слизової оболонки, де відбувається їх додаткова диференціація внаслідок реаранжування генів TcR, що і забезпечує збільшення кількості антиген-специфічних TЛγδ [134]. Проте більшість TЛγδ можуть виконувати свою функцію без зазначених змін у структурі рецептора.

Особливий інтерес представляє питання про розпізнавання антигена TЛγδ має [25, 26, 52, 56, 83]. Згідно з традиційними уявленнями, TcR призначений для розпізнавання антигена в зв'язку з молекулами головного комплексу гістосумісності (МНС). Відносно об'єкту нашого дослідження - даний постулат знаходить неоднозначне застосування [37].

Справді, ТЛ $\gamma\delta$  можуть взаємодіяти з неполіморфними МНС I-подібними молекулами на мембранах клітин [28, 62, 90]. Швидше за все, це білкові продукти неklasичних локусів МНС I - E, G, F, CD 1 (a, b, c, d) [3, 39, 114]. Останні молекули відрізняються обмеженим генетичним поліморфізмом, що лімітує можливість представлення антигенів і, в свою чергу, не дозволяє реалізувати теоретичну варіабельність TcR ТЛ $\gamma\delta$  [112]. Їхня спроможність взаємодіяти з класичними молекулами МНС і її необхідність залишається під питанням. Є непрямі докази того, що ТЛ $\gamma\delta$  залучаються в процес МНС-залежної міжклітинної кооперації. Про це свідчить ідентифікація на їх поверхні наступних молекул взаємодії – CD 28 і CD 40L [117]. Доведено, що при зменшенні експресії МНС-I, ТЛ $\gamma\delta$  починають знищувати епітеліальні клітини верхніх і нижніх дихальних шляхів, шкіри, що клінічно проявляється у вигляді хронічного синуситу, бронхіту та виразкових уражень шкірних покривів [39].

Встановлено, що ТЛ $\gamma\delta$  не потребують процесінгу та презентації антигена іншою клітиною, а здатні безпосередньо його зв'язувати. Антигени, що розпізнаються імунітетами таким чином, мають назву суперантигенів і найчастіше є інфекційними або харчовими антигенами [109]. Важливо, що ТЛ $\gamma\delta$  взаємодіють не тільки з білковими антигенами, але й з полісахаридами, ліпополісахаридами, гліколіпідами, поліфосфатами [4, 15, 28, 62, 82, 90].

Ще більше значення у розпізнаванні клітин-мішеней ТЛ $\gamma\delta$  мають білки теплового шоку (heat shock proteins, HSP) [7, 28, 32, 36, 48, 62, 105, 135]. Останні є внутрішньоклітинними висококонсервативними протеїнами і відіграють роль шаперонів (chaperons). Вони забезпечують стабільність, синтез, просторову організацію внутрішньоклітинних білків і експресуються на поверхні мембран клітин при впливі стресорних чинників (перегрівання, вірусна чи бактеріальна агресія, пухлинна трансформація тощо). Клітини, що несуть на своїй поверхні ці білки, знищуються ТЛ $\gamma\delta$

і природними кілерами. Так, встановлено, що ТЛ $\gamma\delta$  здатні до взаємодії з мікобактеріальним антигеном під назвою очищена білкова похідна (purified protein derivative), котра є гомологічною до HSP ссавців, та є нормальним компонентом мітохондріального матриксу [62]. В експериментах по нокауту гена, що кодує  $\delta$ -ланцюг ТЛ $\gamma\delta$ , показано, що у мишей це призводить до розвитку туберкульозу з летальним кінцем [5, 9, 14]. Таким чином, ТЛ $\gamma\delta$  відіграють ключову роль у формуванні інфекційного, а можливо, і проти-пухлинного імунітету на рівні слизових оболонок шлунково-кишкового тракту (ШКТ), уrogenітальної, дихальної системи тощо [6, 13, 43, 62, 90, 119]. Розташовуючись інтраепітеліально, тобто між сусідніми епітеліоцитами, ТЛ $\gamma\delta$  мають можливість найбільш щільного контакту з клітинами слизової оболонки, що й дозволяє їм підтримувати антигенний гомеостаз слизових аж до базальної мембрани [131, 133]. Такі можливості не описані для жодної з раніше відомих популяцій Т-лімфоцитів.

Окреме питання становить здатність ТЛ $\gamma\delta$  самостійно представляти антигени для інших імунних клітин. ТЛ $\gamma\delta$  дійсно експресують МНС II класу [68]. ТЛ $\gamma\delta$  як антигенпрезентуюча клітина залучає до взаємодії В-лімфоцит, який, отримуючи цитокінову стимуляцію у вигляді ІЛ-4 та TGF $\beta$ , починає продукувати секреторні імунoglobуліни А (Ig А) [10, 108, 132]. Таким чином, саме ТЛ $\gamma\delta$  регулюють синтез секреторних Ig А, які складають перший ешелон захисту на поверхні слизових оболонок різних органів.

Окрім функцій, пов'язаних з підтриманням імунітету, ТЛ $\gamma\delta$  беруть участь і в інших фізіологічних процесах. Зокрема, вони регулюють проліферацію епітеліальних клітин кишечника і шкіри через продукцію фактора росту кератиноцитів (KGF) [13, 43]. В експериментах з моделювання коліту введенням декстрану сульфату натрію показано, що миші, які не здатні до експресії KGF, більш чутливі до розвитку цієї патології. Отже ТЛ $\gamma\delta$  можуть обмежувати пошкодження і сприяти

репарації тканин слизових оболонок [13, 34].

ТЛγδ - потужний чинник стимуляції фагоцитозу. Доведено, що ці лімфоцити здатні активізувати індукцибельну NO-синтазу в макрофагах [54]. Гіперекспресія цього ферменту призводить до утворення великої кількості пероксинітриду (ONOO<sup>-</sup>) – потужного оксиданта, що бере участь як в ушкодженні мікробних агентів, так і власних клітин. Можна припустити, що порушення активності ТЛγδ або зменшення їхньої кількості може зумовлювати феномен незавершеного фагоцитозу різноманітних інфекційних агентів. Можливо, сама незавершеність фагоцитозу деяких збудників (бацил Коха, кандид тощо), яка встановлена *in vitro*, зовсім не проявляється за нормальної активності ТЛγδ.

### **Роль ТЛγδ у розвитку патології.**

Недостатні знання відносно фізіологічного значення ТЛγδ створюють проблеми для усвідомлення їхньої ролі в розвитку патології. З іншого боку, саме вивчення патогенезу захворювань у зв'язку з активацією або пригніченням зазначених лімфоцитів допомагає з'ясувати їх значення у формуванні імунітету. Дивно, але до кінця 90-х років у поясненні механізмів протиінфекційного імунітету автори легко обходилися без цієї популяції лімфоцитів. Навіть у сучасних підручниках з імунології ТЛγδ приділяється незначна увага як до мінорної популяції лімфоцитів. Однак більшість дослідників сходяться на думці про виняткову роль ТЛγδ у формуванні імунної відповіді на рівні слизових оболонок різноманітних органів, тобто на першому рубіжі захисту організму від різноманітних інфекційних агентів [131, 133]. Порушення ж функції Т-лімфоцитів з даним рецептором, пригнічення їхньої активності дозволяє мікроорганізму проникати в більш глибокі середовища організму.

Найбільш докладні відомості про значення ТЛγδ були отримані в результаті експериментального відтворення різноманітних захворювань. Встановлено, що периферичні ТЛγδ розпізнають антигенні детермінанти найрізноманітніших збудників: бактерій

(*Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. leprae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* групи А, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Yersinia enterocolitica*, *Francisella tularensis*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Shigella*), грибів (*Candida albicans*), найпростіших (*Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium yoelii*, *Toxoplasma gondii*, *Trypanosoma cruzi* та *Leishmania major*) [9, 14, 21, 22, 28, 49, 50, 53, 78, 85, 99, 101].

Як вказувалося вище, порушення формування ТЛγδ призводить до летального кінця при інфікуванні мікобактеріями туберкульозу, бо інші ланки імунної системи за відсутності ТЛγδ не здатні забезпечити захист організму від достатньо банального збудника. Відсоток ТЛγδ з фенотипом CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>, що циркулюють, значно збільшувався при інфікуванні *Haemophilus influenzae*, у випадку менінгококкової та стрептококкової інфекції, в тому числі ускладненою гнійним менінгітом [96]. У даних пацієнтів визначалися збільшені концентрації прозапальних цитокінів (ІЛ-6, TNFα) у периферичній крові, причому показники їх активності збільшувалися пропорційно важкості захворювання.

ТЛγδ мають велике значення у формуванні протигрибкового імунітету [22]. При грибкових інфекціях, зокрема при кандидозах, зниження кількості ТЛγδ призводить до незавершеного фагоцитозу внаслідок недостатньої стимуляції фагоцитів [54]. Крім того, при кандидозі виникає порушення співвідношення субпопуляцій ТЛγδ у бік збільшення опік-асоційованих лімфоцитів (CD8<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>), яких відрізняє здатність до продукції ІЛ-10 [123]. Останній проявляє супресивні властивості, пригнічуючи нормальну імунну відповідь. Усе це разом призводить до хронізації та генералізації інфекції.

Роль ТЛγδ найбільш яскраво проявляється у разі паразитарних інфекцій. При малярії ТЛγδ першими відповідають на вторгнення паразиту та елімінують його на ранніх стадіях розвитку за рахунок природних і адаптивних механізмів [59, 120, 121]. ТЛγδ нако-

пичуються в периферичній крові, селезінці та печінці, причому найбільш потужна їх стимуляція спостерігається на стадії розвитку паразита шизонт/мерозоїд. Ці лімфоцити також здатні пригнічувати розмноження *Plasmodium falciparum*, а при інфікуванні *Plasmodium chabaudi* кількість ТЛ $\gamma\delta$  у селезінці підвищується більш ніж у десять разів. Цікавим є той факт, що миші, які мають дефектний за ТсR $\gamma\delta$ , не здатні контролювати рівень паразитемії протягом такого ж часу, як здорові тварини. Більш того, було показано, що введення клонів ТЛ $\gamma\delta$  тварині, що інфікована *Plasmodium yoelii*, пригнічує розвиток цього паразиту на печінковій стадії [122]. Розпізнавання і проліферативна відповідь ТЛ $\gamma\delta$  при малярійній інфекції зумовлена наявністю HSP 60 і HSP 70 на гепатоцитах. У дослідженні Корасз J. та співавт. встановлено, що у мишей лінії C57BL/6 недостатнє підвищення кількості ТLgd і зменшення CD4<sup>+</sup> Т-клітин у селезінці призводило до більш важкого перебігу захворювання порівняно з мишами лінії BALB/c, у яких зазначених змін не спостерігалось [59]. Van der Heyde в декількох роботах доводить, що експансія ТЛ $\gamma\delta$  селезінки у мишей під час кров'яної стадії розвитку паразиту визначається CD4<sup>+</sup> Т-клітинами [124]. Як вказувалося вище, домінуючу роль у розвитку імунної відповіді відіграють ТЛ $\gamma\delta$  з ТсR V9 $\gamma$ /V2 $\delta$ , які, швидше за все, також є CD4<sup>+</sup> клітинами [31, 103]. При хронічному гемолізі виділення 2,3-дифосфогліцерату, значна кількість якого міститься в еритроцитах, блокує ТЛ $\gamma\delta$  за допомогою часткового фосфорилування тирозину в комплексі CD3-ТсR, що зумовлює анергію даної субпопуляції і пом'якшує клінічні прояви кров'яний стадії малярії, а саме гарячкову реакцію [28]. Це відбувається через зниження виділення пірогенних цитокінів - ІЛ-6, TNF $\alpha$ . Здавна відомо, що мешканці ендемічних за малярією районів значно легше переносять гемолітичні кризи, що виникають в процесі розвитку цього захворювання.

Участь ТЛ $\gamma\delta$  у формуванні противірусного імунітету залишається під питанням

[107]. Є окремі повідомлення про можливу участь цієї популяції лімфоцитів в елімінації вірусів [28, 29]. Так, у хворих на хронічний активний і персистуючий гепатит зареєстровано збільшення вмісту ТЛ $\gamma\delta$  у периферичній крові порівняно з носіями HBs-Ag та здоровими особами [86]. У хворих на синдром набутого імунодефіциту, викликаного вірусом НІВ, реєструється значне збільшення числа цих лімфоцитів у периферичній крові та легенях [28]. При інфікуванні макак мавп'ячим вірусом імунодефіциту (SIV) спостерігалася виразна реакція з боку ТЛ $\gamma\delta$ , кількість яких вірогідно збільшувалася в слизовій прямій кишці і клубових лімфатичних вузлах [67]. При цьому спостерігався значний протективний ефект, який автори пояснюють здатністю даних лімфоцитів до виділення противірусних факторів - макрофагального запального протеїну 1-альфа і 1-бета. Останні попереджують розповсюдження SIV через зв'язування з CCR5 корецептором. Martini із співавт. [72] встановили, що у "вірус-позитивних" пацієнтів із СНІД-асоційованими "опортуністичними" інфекціями спостерігається різке порушення співвідношення субпопуляцій ТЛ $\gamma\delta$  внаслідок зменшення V9 $\gamma$ /V2 $\delta$  порівняно з інфікованими НІВ пацієнтами без клінічних проявів. Більше того, V9 $\gamma$ /V2 $\delta$ -лімфоцити відрізнялися пониженою здатністю до продукції  $\gamma$ -інтерферона. В інших дослідженнях було продемонстровано неспроможність ТЛ $\gamma\delta$  якимось чином протистояти вірусним інфекціям. Так, у роботі Rakasz та співавт. [94] наводяться дані про те, що ТЛ $\gamma\delta$  реагують на вірус, що проник до організму, значно раніше, ніж інші імунокомпетентні клітини, але не в стані зупинити прогресування вірусної інфекції.

ТЛ $\gamma\delta$  відіграють важливу роль у патогенезі аутоімунних захворювань [12, 35, 41, 42, 51, 58, 73, 77, 84, 95, 110, 115, 129]. На думку Hayday та співавт. [44], саме ТЛ $\gamma\delta$  є одним з основних тригерів розвитку аутоагресії. Wen та співавт. [127] добилися розвитку аутоімунних реакцій у мишей з дефектом ТсR $\alpha\beta$ , довівши той факт, що ТЛ $\gamma\delta$  здатні

стимулювати аутореактивні клони В-лімфоцитів [126]. За даними ряду досліджень у разі системного червоного вовчака (СЧВ) спостерігається зміна співвідношення субпопуляцій ТЛγδ через збільшення V3δ субпопуляції [69, 97]. За припущенням Robak [98], саме ТЛγδ даного фенотипу мають визначальне значення в патогенезі цього захворювання. Активно обговорюється патогенетичне значення ТЛγδ при ревматоїдному артриті [24, 45, 46, 57, 111]. Є дані, що гіперпроліферація ТЛγδ призводить до розвитку нейтропенії, тромбоцитопенії і в 30% випадків асоційована з ревматоїдним артритом [14, 63, 125]. Проте Lunardi із співавт. встановили, що специфічні ТЛγδ не виявляються в синовіальній рідині хворих на ревматоїдний артрит [70]. Водночас італійські дослідники вказують, що ТЛγδ виявлялися в синовіальних мембранах усіх хворих на аутоімунні артрити і тільки в одному випадку при травматичному артриті [75, 76]. ТЛγδ складали від 7 до 25% усіх Т-лімфоцитів ураженого аутоімунним процесом суглоба, але їх кількість не зменшувалася при проведенні стероїдної терапії. Несподівані дані наводяться в роботі Peng із співавт. [92], згідно з якими ТЛγδ можуть не лише ініціювати, але й перешкоджати розвитку аутоімунного захворювання. Так, на експериментальній моделі СЧВ вони продемонстрували, що у мишей, які повністю позбавлені цих лімфоцитів, захворювання проходило більш агресивно, з виразними клінічними проявами.

Значне збільшення вмісту ТЛγδ у периферичній крові та у слизовій оболонці ШКТ спостерігається у хворих на целиацію [20, 47, 48, 68, 93]. Доведено, що глютен викликає експансію ШКТ ТЛγδ у хворих на целиацію, у осіб, котрі мають HLA-DQ2 і стимулює виділення ІЛ-4. На думку авторів, втягнення ТЛγδ та гіперпродукція ними ІЛ-4 має важливе значення на ранніх етапах патогенезу цього захворювання.

У роботі Sasian S. і співавт. встановлено взаємозв'язки ТЛγδ і В-клітин [104]. У хворих на важкі форми тиреотоксикозу (хворо-

ба Грейвса), яким було показано радикальне лікування внаслідок неможливості підтримання еутиреоїдного статусу за допомогою метимазолу, спостерігалася значне зменшення числа ТЛγδ і збільшення В-лімфоцитів у периферичній крові. Дані субпопуляції залишалися інтактними при лікуванні хворих метимазолом і досягненні еутиреоїдного статусу, однак кореляції між кількістю ТЛγδ і вільним тироксином не було [100, 130].

Датськими дослідниками доведено роль ТЛγδ при руйнуванні β-клітин острівкового апарату підшлункової залози при інсулін-залежному цукровому діабеті [38]. Було зареєстровано підсилення продукції даних клітин у тимусі та на периферії (кров і селезінка) у мишей з діабетом без ожиріння NOD (nonobese diabetes). Більш того, у випадку NOD доведено, що ТЛγδ не тільки беруть участь у пошкодженні інсулінпродукуючих клітин підшлункової залози, але й є діагностичним критерієм важкості даного захворювання. У праці Kretowski із співавт. [60, 61] встановлено зниження всіх субпопуляцій ТЛγδ у осіб з переддіабетичним станом і поступове збільшення показників при прогресуванні захворювання.

Таким чином, ТЛγδ беруть участь не тільки в алергічних реакціях II (цитотоксичного) і III (імунокомплексного) типу, тобто антитілозалежного пошкодження через стимуляцію аутореактивних клонів В-лімфоцитів, але й безпосередньо здатні ушкоджувати клітини-мішені в реакціях гіперчутливості сповільненого типу.

Донедавна вважалося, що імунна система є основною ланкою протипухлинного захисту. Той факт, що імунокомпетентні клітини можуть якимось чином сприяти пухлинній прогресії, абсолютно не вкладався в традиційні уявлення про взаємовідносини пухлини та імунної системи організму. Отримані останніми роками дані, дозволили похитнути сталі стереотипи. Неоднозначна роль ТЛγδ при пухлинному рості – один з яскравих прикладів такого роду. У роботі японських дослідників продемонстровано здатність ТЛγδ

акумулюватися в первинному пухлинному вузлі, що призводить до пригнічення активності цитотоксичних Т-лімфоцитів (CTL) і NK [108]. Дауноміцинкон'юговані анти-TcR $\gamma\delta$  моноклональні антитіла ефективно елімінували ТЛ $\gamma\delta$  з організму мишей з пересаженою пухлиною, що на ранніх стадіях розвитку пухлини призводило до підвищення активності пухлинспецифічних CTL і NK. Результатом цього було значне пригнічення, а в деяких випадках навіть повна регресія пухлини. Здатність ТЛ $\gamma\delta$  до імуносупресії автори пояснюють продукцією надлишкової кількості IL-10 і TGF $\beta$ . Нещодавно було показано, що нокаут гену TcR $\gamma\delta$  призводить до пригнічення пухлинного росту у мишей [136]. Парадоксально, але однією з найперших з'ясованих функцій даних лімфоцитів була здатність до неспецифічної цитотоксичності відносно пухлинних клітин [17]. Доведено, що ТЛ $\gamma\delta$  знищують пухлинні клітини лімфоми Burkitt, тимічної лімфоми та інших пухлин [11, 28]. Вважається, що ТЛ $\gamma\delta$  за механізмом цитолізу подібні до NK [27, 81]. Важливим є той факт, що збільшення кількості даних лімфоцитів було зумовлено в основному V1 $\delta$ -субпопуляцією.

Усі наведені вище відомості свідчать про величезне значення даної популяції лімфоцитів у патогенезі різноманітних захворювань і необхідність пошуку засобів специфічного терапевтичного впливу на ТЛ $\gamma\delta$ .

Стимулювати активність ТЛ $\gamma\delta$  можна введенням біфосфонатів (памідронат) [65], які, як вказувалося вище, здатні розпізнаватися рецептором даних лімфоцитів. Імунізація організму HSP-70, зв'язаного з пептидом і гранулоцитарно-макрофагальним колонієстимулюючим фактором, також значно збільшує активність ТЛ $\gamma\delta$  [67].

Перспективним у даному напрямку уявляється застосування препаратів рослинного походження. Гліциризин (екстракт з кореня солодки) стимулює активність Т-хелперів (CD4<sup>+</sup>), що пригнічують активність опік-асоційованих ТЛ $\gamma\delta$ , кількість яких різко зростає у мишей після локального впливу висо-

кої температури [106, 123]. Опік-асоційовані ТЛ $\gamma\delta$  виробляють IL-4 та IL-10, що призводить до імунодепресії і підвищення чутливості цих тварин до інфікування *S. albicans*. Можливо, гліцирризин стимулює в тому числі і CD4-позитивні ТЛ $\gamma\delta$  та інші підтипи цих лімфоцитів з характерним для Т-хелперів цитокіновим профілем.

Пригнічення активності ТЛ $\gamma\delta$  досягається введенням кон'югованих з цитотоксичним агентом (дауноміцин, дифтерійний токсин, ріцин) моноклональних антитіл, специфічних до TcR цих лімфоцитів [108]. Вивчення патогенезу малярійної інфекції підказало ще один шлях досягнення депресії ТЛ $\gamma\delta$ . 2,3-дифосфогліцерінова кислота, що виділяється з еритроцитів при гемолізі, може спеціально використовуватися у випадку підвищеної активності цього виду лімфоцитів [28].

На закінчення зазначимо, що темп досліджень цієї нової популяції лімфоцитів настільки високий, що кількість наукових робіт збільшується щодня.

**V.E. Dosenko, D.I. Goldenberg**

### **THE ROLE OF GAMMA DELTA T-LYMPHOCYTES IN NORMAL AND PATHOLOGIC CONDITION**

In the review data about origin, spreading in the organism, differentiation, physiologic sense, role in diversity of pathologic processes, and also pharmacological and immunocorrection's probable foundations of T-lymphocyte's new population with T cell receptor (TcR) gamma delta (TL gamma delta) are resumed. In the phylogenesis TL gamma delta are supposed to be older than T lymphocytes with TcR alpha beta. The conclusion is based upon domination of this lymphocyte population at gestation's early stage and huge representation of pseudogenes in the DNA region that encodes TcR structure of TL gamma delta. A morphological and functional resemblance of the given population with natural killer cells is underlined. It is paid attention to wide representation of TL gamma delta in the periphery tissues, poverty of TcR diapason that may evidence about postdifferentiation's process of TL gamma delta to be accomplished due to TcR genes rearrangement. This process appears to supply the enhancement of antigen-specific TL gamma delta in foreign agent's inculcation. A maturation process



and probable mechanisms of these lymphocytes education in thymus is described. A classification of TL gamma delta depending on TcR structure and cytokine profile of the lymphocytes that subdivides them on T-helper/cytotoxic (Vg9/Vd2 phenotype) and cytotoxic/suppressor (Vd1 or Vd3 phenotype) was proposed. In the review the role of TL gamma delta in mucous immunity supporting and possible participating in systemic regulation of the immune response is emphasized. A physiologic role of TL gamma delta, namely ability to identify non-protein antigens (lipopolysaccharides, polyphosphates, glycolipids) and heat shock proteins, is also described. Evidences about uncertainty of incomplete phagocytosis phenomenon in vivo in case of TL gamma delta's normal function are given. Particularly it is made out that these lymphocytes are able to activate inducible NO-synthase in the macrophages that enhances their phagocytic activity in tens time. A function of these lymphocytes in defense against infection of bacterial, viral, protozoa, fungal origin, and also in tumor growth and autoimmune diseases is represented. Methods of specific therapeutic influence upon TL gamma delta, both pharmacological (pamidronat, 2,3-diphosphoglyceric acid) and immunologic profile (monoclonal antibodies conjugated with cytotoxic agent) are given.

*A.A. Bogomoletz National Medical University, Kiev.*

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Горбунова В.Н., Баранов В.С. Введение в молекулярную диагностику и генотерапию наследственных заболеваний. - СПб.: Спец. лит-ра, 1997. - 287 с.
- Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и алергология. - Одесса, 2000. - 540 с.
- Дранник Г.Н. Структура та функція антигенів гістосумісності системи HLA // Лаб. діагностика. - 1997, №3. - С.19 - 27.
- Игнатъева Г.А. Иммуная система и патология // Патол. физиология и экспериментальная терапия. - 1997. - № 4. - С.26 - 37.
- Игнатъева Г.А. Иммуная система и патология // Там же. - 1997, №3. - С.35-41.
- Хайтов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуная система и заболевания желудочно-кишечного тракта // Вест. РАМН. - 1997. - Т.11. - С.13 - 17.
- Adjei A.A., Curran B.C., Castro M. Gammadelta+ T cells and 65-kDa heat shock protein expression following *Cryptosporidium parvum* challenge in athymic C57BL/6J nude mice // Immunol. Lett. - 2000. - 72, N1. - P.35 - 38.
- Allison J.P., Havran W.L., Asarnow D. Gamma delta antigen receptors of Thy-1+ dendritic epidermal cells: implications for thymic differentiation // Immunol. Res. - 1988. - 7, N4. - P.292 - 302.
- Aspa Marco F.J., Prieto Gomez E., Rajas Naranjo O.I., Nieto Jimenez B. Immune protection against *Mycobacterium tuberculosis*. Role of interferon-gamma and T gamma-delta lymphocytes // Arch. Bronconeumol. - 1998. - 34, N1. - P.547 - 553.
- Azuara V., Pereira P. Genetic mapping of two murine loci that influence the development of IL-4-producing Thy-1dull gamma delta thymocytes // J. Immunol. - 2000. - 165, N1. - P.42 - 48.
- Bartkowiak J., Blonski J. Antitumor activity of gamma delta T lymphocytes // Postepy. Hig. Med. Dosw. - 2000. - 54, N1. - P.35 - 51
- Bensussan A., David V., Vilmer E. et al. Immunodeficiency after bone marrow transplantation can be associated with autoreactive T-cell receptor gamma delta-bearing lymphocytes // Immunol. Rev. - 1990. - 116. - P.5 - 13.
- Boismenu R. Function of intestinal gd T cells // Ibid. - 2000. - 21, N1-3. - P.75 - 79.
- Boom W.H. Gammadelta T cells and *Mycobacterium tuberculosis* // Microbes Infect. - 1999. - 1, N3. - P.187 - 95.
- Born W.K., O'Brien R.L., Modlin R.L. Antigen specificity of gamma delta T lymphocytes // FASEB J. - 1991. - 5, N12. - P.2699 - 2705.
- Bozic F., Marinculic A., Durakovic E. Analysis of intestinal intraepithelial lymphocyte populations in experimental *Trichinella spiralis* infection of mice // Folia Parasitol. (Praha). - 2000. - 47, N1. - P.55 - 59
- Brenner M.B., McLean J., Dialynas D.P. et al. Identification of a putative second T-cell receptor // Nature. - 1986. - 322. - P.145 - 149.
- Brenner M.B., Strominger J.L., Krangel M.S. The gamma delta T cell receptor // Adv. Immunol. - 1988. - 43. - P.133 - 192.
- Bucy R.P., Chen C.L., Cooper M.D. Tissue localization and CD8 accessory molecule expression of T gamma delta cells in humans // J. Immunol. - 1989. - 142, N9. - P.3045 - 3049.
- Camarero C., Eiras P., Asensio A. et al. Intraepithelial lymphocytes and coeliac disease: permanent changes in CD3- / CD7+ and T cell receptor gammadelta subsets studied by flow cytometry // Acta Paediatr. - 2000. - 89, N3. - P.285 - 290.
- Carding S.R. Role of gamma delta T cells in immunity to infectious diseases and the regulation of hematolymphoid cell development // Immunol. Res. - 1998. - 17, N1-2. - P.13 - 22.
- Cassone A. Local anticandidal immune responses in a rat model of vaginal infection by and protection against *Candida albicans* // Infect. Immun. - 2000. - 68, N6. - P.3297 - 3304.

23. Chan W.C., Dahl C., Waldmann T. Large granular lymphocyte proliferation: an analysis of T-cell receptor gene arrangement and expression and the effect of in vitro culture with inducing agents // *Blood*. - 1988. - 71, N1. - P.52 - 58.
24. Chaoui I., Radal M., Simony - Lafontaine J. et al. Distribution of T-cell receptor-bearing lymphocytes in the synovial membrane from patients with rheumatoid arthritis // *J. Autoimmun.* - 1990. - 3, N6. - P.737 - 745.
25. Chien Y.H., Hampl J. Antigen-recognition properties of murine gamma delta T cells // *Springer Semin. Immunopathol.* - 2000. - 22, N3 - P.239 - 250
26. Ciccone E., Viale O., Bottino C. Antigen recognition by human T cell receptor gamma-positive lymphocytes. Specific lysis of allogeneic cells after activation in mixed lymphocyte culture // *J. Exp. Med.* - 1988. - 167, N4. - P.1517 - 1522.
27. De Libero G. Control of gammadelta T cells by NK receptors // *Microbes Infect.* - 1999. - 1, N3. - P.263 - 267.
28. De Libero G. Tissue distribution, antigen specificity and effector functions of gamma delta T cells in human diseases // *Springer Semin. Immunopathol.* - 2000. - 22, N3. - P.219 - 238.
29. Dechanet J., Merville P., Pitard V. et al. Human gammadelta T cells and viruses // *Microbes Infect.* - 1999. - 1, N3. - P.213 - 217.
30. Dent A.L., Matis L.A., Bluestone J.A., Hedrick S.M. Evidence for programmed cell death of self-reactive gamma delta T cell receptor-positive thymocytes // *Eur. J. Immunol.* - 1993. - 23, N10. - P.2482 - 2487.
31. Dieli F., Troye - Blomberg M., Ivanyi J. et al. Vgamma9/Vdelta2 T lymphocytes reduce the viability of intracellular Mycobacterium tuberculosis // *Ibid.* - 2000. - 30, N5. - P.1512 - 1519.
32. Doherty P.C., Allan W., Eichelberger M., Carding S.R. Heat-shock proteins and the gamma delta T cell response in virus infections: implications for autoimmunity // *Springer Semin. Immunopathol.* - 1991. - 13, N1. - P.11 - 24.
33. Falcao R.P., Voltarelli J.C., Simoes B.P. et al. Malignant T gamma/delta lymphoproliferative disease with natural killer lytic activity // *Amer. J. Hematol.* - 1992. - 41, N2. - P.128 - 131.
34. Ferrick D.A., King D.P., Jackson K.A. et al. Intraepithelial gamma delta T lymphocytes: sentinel cells at mucosal barriers // *Springer Semin. Immunopathol.* - 2000. - 22, N3 - P.283 - 296.
35. Ferrick D.A., Sydora B., Wallace V. et al. Self-reactive gamma delta T lymphocytes: implications for T cell ontogeny and reactivity // *Immunol. Rev.* - 1991. - 120. - P.51 - 69.
36. Finberg R.W. Heat-shock proteins, and gamma alpha/delta T cells // *Springer Semin. Immunopathol.* - 1991. - 13, N1. - P.55 - 62.
37. Fisch P., Moris A., Rammensee H.G., Handgretinger R. Inhibitory MHC class I receptors on gammadelta T cells in tumour immunity and autoimmunity // *Immunol. Today.* - 2000. - 21, N4. - P.187 - 191.
38. Funda D., Stenvang J.P., Buschard K. Age-related changes in T gamma delta cells of NOD mice // *Immunol. Lett.* - 1995. - 45, N3. - P.179 - 184.
39. Furukawa H., Yabe T., Inoue T. et al. HLA class deficiency: NK cell and skin lesion // *Mod. Asp. Immunobiol.* - 2000. - 1, N4. - P.166 - 168.
40. Haars R., Kronenberg M., Gallatin W.M. Rearrangement and expression of T cell antigen receptor and gamma genes during thymic development // *J. Exp. Med.* - 1986. - 164, N1. - P.1 - 24.
41. Halary F., Fournie J.J., Bonneville M. Activation and control of self-reactive gammadelta T cells // *Microbes Infect.* - 1999. - 1, N3. - P.247 - 253.
42. Hanninen A., Harrison L.C. Gamma delta T cells as mediators of mucosal tolerance: the autoimmune diabetes model // *Immunol. Rev.* - 2000. - 173. - P.109 - 119.
43. Havran W.L. A role for epithelial gammadelta T cells in tissue repair // *Immunol. Res.* - 2000. - 21, N2 - 3. - P.63 - 69.
44. Hayday A., Geng L. Gamma delta cells regulate autoimmunity // *Curr. Opin. Immunol.* - 1997. - 9, N6. - P.884 - 889.
45. Hermann E., Ackermann B., Duchmann R., Meyer zum Buschenfelde K.H. Synovial fluid MHC-unrestricted gamma delta-T lymphocytes contribute to antibacterial and anti-self cytotoxicity in the spondylarthropathies // *Clin. Exp. Rheumatol.* - 1995. - 13. - N2. - P.187 - 191.
46. Holoshitz J. Activation of gammadelta T cells by mycobacterial antigens in rheumatoid arthritis // *Microbes Infect.* - 1999. - 1, N3. - P.197 - 202.
47. Iltanen S., Holm K., Partanen J. et al. Increased density of jejunal gammadelta+ T cells in patients having normal mucosa-marker of operative autoimmune mechanisms? // *Autoimmunity.* - 1999. - 29, N3. - P.179 - 187.
48. Iltanen S., Rantala I., Laippala P. Expression of HSP - 65 in jejunal epithelial cells in patients clinically suspected of coeliac disease // *Ibid.* - 1999. - 31, N2. - P.125 - 132.
49. Ishikawa H., Hisaeda H., Taniguchi M. CD4(+) v(alpha)14 NKT cells play a crucial role in an early stage of protective immunity against infection with *Leishmania major* // *Int. Immunol.* - 2000. - 12, N9. - P.1267 - 1274.
50. Islam D., Christensson B. Disease - dependent changes in T - cell populations in patients with shigellosis // *APMIS.* - 2000. - 108, N4. - P.251 - 260.
51. Iwatani Y., Hidaka Y., Matsuzuka F. et al. Intra-thyroidal lymphocyte subsets, including unusual CD4+ CD8+ cells and CD3loTCR alpha beta lo/-CD4-

- CD8-cells, in autoimmune thyroid disease // Clin. Exp. Immunol. - 1993. - 93, N3. - P.430 - 436.
52. Janeway C.A.Jr., Jones B., Hayday A. Specificity and function of T cells bearing gamma delta receptors // Immunol. Today. - 1988. - 9, N3. - P.73 - 76.
  53. Jason J., Buchanan I., Archibald L.K. et al. Natural T, gammadelta, and NK cells in mycobacterial, Salmonella, and human immunodeficiency virus infections // J. Infect. Dis. - 2000. - 182, N2. - P.474 - 481.
  54. Jones - Carson J., Vazquez-Torres A., Warner T., Balish E. Disparate requirement for T cells in resistance to mucosal and acute systemic candidiasis // Infect. Immun. 2000. - 68, N4. - P.2363 - 2365.
  55. Kabelitz D. Human gamma delta T lymphocytes // Int. Arch. Allergy Immunol. - 1993. - 102, N1. - P.1 - 9.
  56. Kabelitz D., Glatzel A., Wesch D. Antigen recognition by human gammadelta T lymphocytes // Ibid. - 2000. - 122, N1. - P.1 - 7.
  57. Kjeldsen - Kragh J., Quayle A., Kalvenes C. et al. T gamma delta cells in juvenile rheumatoid arthritis and rheumatoid arthritis. In the juvenile rheumatoid arthritis synovium the T gamma delta cells express activation antigens and are predominantly V delta 1+, and a significant proportion of these patients have elevated percentages of T gamma delta cells // Scand. J. Immunol. - 1990. - 32, N6. - P.651 - 659.
  58. Koide J. Gamma delta T cells and collagen disease // Ryumachi. - 1992. - 32, N3. - P.252 - 265.
  59. Kopacz J., Kumar N. Murine gamma delta T lymphocytes elicited during Plasmodium yoelii infection respond to Plasmodium heat shock proteins // Infect. Immun. - 1999. - 67, N1. - P.57 - 63.
  60. Kretowski A., Mysliwiec J., Kinalska I. Abnormal distribution of gammadelta T lymphocytes in Graves' disease and insulin - dependent diabetes type 1 // Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz). - 2000. - 48, N1. - P.39 - 42.
  61. Kretowski A., Mysliwiec J., Szelachowska M. et al. Gammadelta T-cells alterations in the peripheral blood of high risk diabetes type 1 subjects with subclinical pancreatic B - cells impairment // Immunol. Lett. - 1999. - 68, N2 - 3. - P.289 - 293.
  62. Kuby J. Immunology. - New York: W.H.Freeman, 1994. - 660 p.
  63. Kuipers J.G., Jacobs R., Ensslen F. et al. Syndrome of T gamma lymphoproliferation of Fc gamma RIII-positive lymphocytes in rheumatoid arthritis // Immun. Infekt. - 1993. - 21. - Suppl.1. - P.13 - 15.
  64. Kuipers J.G., Jacobs R., Kemper A. et al. TCR1+ large granular lymphocyte proliferation in rheumatoid arthritis // Rheumatol. Int. - 1994. - 14, N4. - P.163 - 168.
  65. Kunzmann V., Bauer E., Wilhelm M. gd T-cell stimulation by pamidronate // N. Engl. J. Med. - 1999. - 340. - P.737.
  66. Laky K., Lefrancois L., Lingenheld E.G. Enterocyte expression of interleukin 7 induces development of gammadelta T cells and Peyer's patches // J. Exp. Med. - 2000. - 191, N9. - P.1569 - 1580.
  67. Lehner T., Mitchell E., Bergmeier L.M. The role of gammadelta T cells in generating antiviral factors and beta-chemokines in protection against mucosal simian immunodeficiency virus infection // Eur. J. Immunol. - 2000. - 30, N8. - P.2245 - 2256.
  68. Lio D., Bonanno C.T., D'Anna C. et al. Gluten stimulation induces an in vitro expansion of peripheral blood T gamma delta cells from HLA - DQ2 - positive subjects of families of patients with celiac disease // Exp. Clin. Immunogenet. - 1998. - 15, N1. - P.46 - 55.
  69. Lunardi C., Marguerie C., Bowness P. et al. Reduction in T gamma delta cell numbers and alteration in subset distribution in systemic lupus erythematosus // Clin. Exp. Immunol. - 1991. - 86, N2. - P.203 - 206.
  70. Lunardi C., Marguerie C., Walport M.J., So A.K. T gamma delta cells and their subsets in blood and synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis // Br. J. Rheumatol. - 1992. - 31, N8. - P.527 - 530.
  71. Maki K., Sunaga S., Ikuta K. The V-J recombination of T cell receptor-g genes is blocked in in-terleukin-7 receptor-deficient mice // J. Exp. Med. - 1996. - 184. - P.2423.
  72. Martini F., Urso R., Gioia C. et al. Gammadelta T-cell anergy in human immunodeficiency virus - infected persons with opportunistic infections and recovery after highly active antiretroviral therapy // Immunology. - 2000. - N4. - P.481 - 486.
  73. Martins E.B., Graham A.K., Chapman R.W., Fleming K.A. Elevation of gamma delta T lymphocytes in peripheral blood and livers of patients with primary sclerosing cholangitis and other autoimmune liver diseases // Hepatology. - 1996. - 23, N5. - P.988 - 993.
  74. McVay L.D., Carding S.R. Generation of human gammadelta T-cell repertoires // Crit. Rev. Immunol. - 1999. - 19, N5 - 6. - P.431 - 460.
  75. Meliconi R., Pitzalis C., Kingsley G.H., Panayi G.S. et al. Gamma/delta T cells and their subpopulations in blood and synovial fluid from rheumatoid arthritis and spondyloarthritis // Clin. Immunol. Immunopathol. - 1991. - 59, N1. - P.165 - 172.
  76. Meliconi R., Uguccioni M., D'Errico A., Cassisa A. et al. A T-cell receptor gamma-delta positive lymphocytes in synovial membrane // Br. J. Rheumatol. - 1992. - 31, N1. - P.59 - 61.

77. Minota S. Autoimmune diseases and stress proteins // *Rinsho Byori*. - 1997. - 45, N1. - P.19 - 26.
78. Moore T.A., Moore B.B., Newstead M.W., Standiford T.J. Gamma delta-T cells are critical for survival and early proinflammatory cytokine gene expression during murine *Klebsiella pneumoniae* // *J. Immunol.* - 2000. - 165, N5. - P.2643 - 2650.
79. Moore T.A., von Freeden J.U., Murray R., Zlotnik A. Inhibition of gd T cell development and early thymocyte maturation in IL-7  $-/-$  mice // *J. Immunol.* - 1996. - 157. - P.2366 - 2369.
80. Morikawa K., Oseko F., Hara J. et al. Functional analysis of clonally expanded CD8, TCR gamma delta T cells in a patient with chronic T-gamma lymphoproliferative disease // *Leuk. Res.* - 1990. - 14, N6. - P.581 - 592.
81. Moris A., Rothenfusser S., Meuer E., Hangretinger R., et al. Role of gammadelta T cells in tumor immunity and their control by NK receptors // *Microbes Infect.* - 1999. - 1, N3. - P.227 - 234.
82. Morita C.T., Lee H.K., Leslie D.S. Recognition of nonpeptide prenyl pyrophosphate antigens by human gammadelta T cells // *Microbes Infect.* - 1999. - 1, N3. - P.175 - 186.
83. Morita C.T., Mariuzza R.A., Brenner M.B. Antigen recognition by human gamma delta T cells: pattern recognition by the adaptive immune system // *Springer Semin. Immunopathol.* - 2000. - 22, N3. - P.191 - 217.
84. Mukasa A., Yoshida H., Kobayashi N. et al. Gamma delta T cells in infection - induced and autoimmune - induced testicular inflammation // *Immunology.* - 1998. - 95, N3. - P.395 - 401.
85. Naiki Y., Nishimura H., Itohara S., Yoshikai Y. Gammadelta T cells may dichotomously modulate infection with avirulent *Salmonella choleraesuis* via IFN-gamma and IL-13 in mice // *Cell Immunol.* - 2000. - 202, N1. - P.61 - 69.
86. Nikolopoulou V., Skoutelis A., Thomopoulos K., Salsaa B., Zoumbos N. An increased number of circulating gamma/delta TCR + T cells in patients with chronic viral hepatitis // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* - 1995. - 10, N2. - P.115 - 118.
87. Oida T., Suzuki K., Nanno M. et al. Role of gut cryptopatches in early extrathymic maturation of intestinal intraepithelial T cells // *J. Immunol.* - 2000. - 164, N7. - P.3616 - 3626.
88. Pao W., Wen L., Smith A.L. et al. Gamma delta T cell help of B cells is induced by repeated parasitic infection, in the absence of other T cells // *Curr. Biol.* - 1996. - 6, N10. - P.1317 - 1325.
89. Pardoll D.M., Kruisbeek A.M., Fowlkes B.J. The unfolding story of T cell receptor gamma // *FASEB J.* - 1987. - 1, N2. - P.103 - 109.
90. Paul W.E. *The Foundal of Immunology.* - New York: Raven Press, 1993. - 1490 p.
91. Pelicci P.G., Neri A., Knowles D.M. Arrangements and rearrangements of the human T-cell receptor gamma gene // *Ann. NY Acad. Sci.* - 1987. - 511. - P.232 - 245.
92. Peng S.L., Madaio M.P., Hayday A.C., Craft J. Propagation and regulation of systemic autoimmunity by gammadelta T cells // *J. Immunol.* - 1996. - 157, N12. - P.5689 - 5698.
93. Pittschieler K., Ladinser B. Coeliac disease: screened by a new strategy // *Acta Paediatr.* - 1996. - 412. - P.42 - 45
94. Rakasz E., Mueller A., Perlman S., Lynch R.G. Gammadelta T cell response induced by vaginal Herpes simplex 2 infection // *Immunol. Lett.* - 1999. - 70, N2. - P.89 - 93.
95. Raulet D.H. Does a low level of expression of HLA molecules engender autoimmunity? // *N. Engl. J. Med.* - 1999. - 340. - N4. - P.314 - 315.
96. Reuzidin S., Mir N.A., el - Awad M. el - H. et al. Gammadelta T-lymphocytes and proinflammatory cytokines in bacterial meningitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 1994. - 93, N4. - P.793 - 798.
97. Ricciari V., Spadaro A., Parisi G. et al. Down-regulation of natural killer cells and of gamma/delta T cells in systemic lupus erythematosus. Does it correlate to autoimmunity and to laboratory indices of disease activity? // *Lupus.* - 2000. - 9, N5. - P.333 - 337.
98. Robak E., Blonski J.Z., Bartkowiak J. et al. Circulating TCR gammadelta cells in the patients with systemic lupus erythematosus // *Mediators Inflamm.* - 1999. - 8, N6. - P.305 - 312.
99. Rojas R.E., Balaji K.N., Subramanian A., Boom W.H. Regulation of human CD4(+) alphabeta T-cell-receptor-positive (TCR(+)) and gammadelta TCR(+) T-cell responses to *Mycobacterium tuberculosis* by interleukin-10 and transforming growth factor beta // *Infect. Immun.* - 1999. - 67, N12. - P.6461 - 6472.
100. Roura-Mir I.C., Alcalde L., Vargas F. et al. Gamma delta lymphocytes in endocrine autoimmunity: evidence of expansion in Graves' disease but not in type 1 diabetes // *Clin. Exp. Immunol.* - 1993. - 92, N2. - P.288 - 295.
101. Saha A., Chakrabarti G., Sen S., Bandyopadhyay S. *Leishmania donovani* parasites interact with gamma/delta+ human peripheral blood T cells and induce susceptibility to NK cell-mediated lysis // *Scand. J. Immunol.* - 1999. - 50, N6. - P.588 - 595.
102. Saint-Ruf C., Panigada M., Azogui O. et al. Different initiation of pre-TCR and gammadeltaTCR signalling // *Nature.* - 2000. - 406. - P.524 - 527.
103. Saruwatari N. Gamma delta T lymphocytes and their V gamma 9 and V delta 2 receptor expression in peripheral blood mononuclear cells of active tuberculosis patients before and after treatment // *Kurume Med. J.* - 2000. - 47, N1. - P.5 - 11.

104. Sasian S., Rojano J., Gavilan I. et al. Serial analysis of circulating T gamma/delta lymphocyte subpopulations in Graves' disease // *Endocr. Res.* - 1998. - 24, N2. - P.285 - 295.
105. Schultz D.R., Arnold P.I. Heat shock (stress) proteins and autoimmunity in rheumatic diseases // *Semin. Arthritis Rheum.* - 1993. - 22, N6. - P.357 - 374.
106. Schwacha M.G., Ayala A., Chaudry I.H. Insights into the role of gammadelta T lymphocytes in the immunopathogenic response to thermal injury // *J. Leukoc. Biol.* - 2000. - 67, N5. - P.644 - 650.
107. Sciammas R., Bluestone J.A. TCR gammadelta cells and viruses // *Microbes Infect.* - 1999. - 1, N3. - P.203 - 212.
108. Seo N., Tokura Y., Takigawa M., Egawa K. Depletion of IL-10- and TGF-b-producing regulatory gamma delta T cells by administering a daunomycin-conjugated specific monoclonal antibody in early tumor lesions augments the activity of CTLs and NK cells // *J. Immunol.* - 1999. - 163. - P.242 - 249.
109. Shanahan F., O'Sullivan G.C. How do intestinal T cells sense the dietary and microbial environment? // *Gastroenterology.* - 2000. - 118, N2. - P.444 - 446.
110. Shevach E.M. Integrins, gamma delta T cells, and autoimmunity // *Adv. Exp. Med. Biol.* - 1992. - 323. - P.49 - 55.
111. Smith M.D., Broker B., Moretta L. et al. T gamma delta cells and their subsets in blood and synovial tissue from rheumatoid arthritis patients // *Scand. J. Immunol.* - 1990. - 32, N6. - P.585 - 593.
112. Soloski M.J., Szperka M.E., Davies A., Wooden S.L. Host immune response to intracellular bacteria: A role for MHC-linked class-Ib antigen-presenting molecules // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* - 2000. - 224, N4. - P.231 - 239.
113. Sowder J.T., Chen C.L., Ager L.L. A large subpopulation of avian T cells express a homologue of the mammalian T gamma/delta receptor // *J. Exp. Med.* - 1988. - 167, N2. - P.315 - 322.
114. Steele C.R., Oppenheim D.E., Hayday A.C. Gamma(delta) T cells: non-classical ligands for non-classical cells // *Curr. Biol.* - 2000. - 10, N7. - P.282 - 285.
115. Stinissen P., Raus J., Zhang J. Autoimmune pathogenesis of multiple sclerosis: role of autoreactive T lymphocytes and new immunotherapeutic strategies // *Crit. Rev. Immunol.* - 1997. - 17, N1. - P.33 - 75.
116. Suarez F., Wlodarska I., Rigal-Huguet F. Hepatosplenic alphabeta T-cell lymphoma: an unusual case with clinical, histologic, and cytogenetic features of gammadelta hepatosplenic T-cell lymphoma // *Am. J. Surg. Pathol.* - 2000. - 24, N7. - P.1027 - 1032.
117. Szczepanik M. Regulation of the contact sensitivity reaction by suppression of T gamma delta lymphocytes // *Folia Med. Cracov.* - 1998. - 39, N1 - 2. - P.5 - 33.
118. Szczepanik M., Gryglewski A., Solecki R. Defense mechanisms in the peritoneum // *Przegl. Lek.* - 1999. - 56, N3. - P.227 - 230.
119. Thomas M.L., Samant U.C., Deshpande R.K., Chiplunkar S.V. Gammadelta T cells lyse autologous and allogenic oesophageal tumours: involvement of heat-shock proteins in the tumour cell lysis // *Cancer Immunol. Immunother.* - 2000. - 48, N11. - P.653 - 659.
120. Troye-Blomberg M., Perlmann P., Mincheva Nilsson L., Perlmann H. Immune regulation of protection and pathogenesis in *Plasmodium falciparum* malaria // *Parasitologia.* - 1999. - 41, N1 - 3. - P.131 - 138.
121. Troye-Blomberg M., Worku S., Tangteerawatana P. Human gamma delta T cells that inhibit the in vitro growth of the asexual blood stages of the *Plasmodium falciparum* parasite express cytolytic and proinflammatory molecules // *Scand. J. Immunol.* - 1999. - 50, N6. - P.642 - 650.
122. Tsuji M., Mombaerts P., Lefrancois L. et al. Gamma delta T cells contribute to immunity against the liver stages of malaria in alpha beta T-cell-deficient mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 1994. - 91. - P.345 - 349.
123. Utsunomiya T., Kobayashi M., Ito M. et al. Glycyrrhizin improves the resistance of MAIDS mice to opportunistic infection of *Candida albicans* through the modulation of MAIDS-associated type 2 T cell responses // *Clin. Immunol.* - 2000. - 95, N2. - P.145 - 155.
124. van der Heyde H. C., Manning D. D., Weidanz W. P. Role of CD4+ T cells in the expansion of the CD4+, CD8gamma delta T cell subset in the spleens of mice during blood-stage malaria // *J. Immunol.* - 1993. - 151. - P.6311 - 6317.
125. van Oostveen J.W., Breit T.M., de Wolf J.T. et al. Polyclonal expansion of T-cell receptor-gamma delta+ T lymphocytes associated with neutropenia and thrombocytopenia // *Leukemia.* - 1992. - 6, N5. - P.410 - 418.
126. Watanabe N., Ikuta K., Fagarasan S. et al. Migration and differentiation of autoreactive B-1 cells induced by activated gamma/delta T cells in anti-erythrocyte immunoglobulin transgenic mice // *J. Exp. Med.* - 2000. - 192, N11. - P.1577 - 1586.
127. Wen L., Hayday A.C. Gamma delta T-cell help in responses to pathogens and in the development of systemic autoimmunity // *Immunol. Res.* - 1997. - 16, N3. - P.229 - 241.
128. Wilhelm M., Tony H.P. An in vitro model for the expansion of V gamma 9 delta 2 T lymphocytes

- during development // Scand. J. Immunol. - 1994. - 40, N5. - P.521 - 528.
129. Winfield J.B., Jarjour W.N. Stress proteins, autoimmunity, and autoimmune disease // Curr. Top. Microbiol. Immunol. - 1991. - 167. - P.161 - 189.
130. Wu Z., Podack E.R., McKenzie J.M. et al. Perforin expression by thyroid-infiltrating T cells in autoimmune thyroid disease // Clin. Exp. Immunol. - 1994. - 98, N3. - P.470 - 477.
131. Yamamoto M., Kiyono H. Immunoregulatory functions of mucosal gammadelta T cells // Microbes Infect. - 1999. - 1, N3. - P.241 - 246.
132. Yin Z., Craft J. Gamma delta T cells in autoimmunity // Springer Semin. Immunopathol. - 2000. - 22, N3. - P.311 - 320.
133. Yoshikai Y. The interaction of intestinal epithelial cells and intraepithelial lymphocytes in host defense // Immunol. Res. - 1999. - 20, N3. - P.219 - 235.
134. Young A.J., Seabrook T.J., Marston W.L. A role for lymphatic endothelium in the sequestration of recirculating gamma delta T cells in TNF-alpha-stimulated lymph nodes // Eur. J. Immunol. - 2000. - 30, N1. - P.327 - 334.
135. Young D.B. Heat - shock proteins: immunity and autoimmunity // Curr. Opin. Immunol. - 1992. - 4, N4. - P.396 - 400.
136. Zhang B.N., Watanabe S., Kohyama M. et al. Tumor formation suppressed in gammadeltaT knock - out mice // Cancer Lett. - 2000. - 153, N1 - 2. - P.63 - 66.

*Нац. мед.ун-т ім О.О.Богомольця, Київ*

*Матеріал надійшов до  
редакції 19.06.2001*