

РОЛЬ НЕКАНОНИЧЕСКИХ Т-КЛЕТОК В ГОМЕОСТАЗЕ И ПАТОЛОГИИ

Топтыгина А.П.

ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва, Россия
ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Резюме. Помимо хорошо известных субпопуляций Т-лимфоцитов адаптивного иммунитета и лимфоцитов врожденного иммунитета (innate lymphoid cells) существует промежуточная группа лимфоцитов (innate-like cells), уже обладающая Т-клеточным рецептором, но с ограниченным репертуаром. В эту группу следует отнести $\gamma\delta$ Т-клетки, субпопуляции НКТ-клеток I и II типов, несущих как Т-рецептор, так и рецепторы НК-клеток и mucosal-associated invariant T (MAIT) клетки. Развитие innate-like cells происходит в тимусе, однако положительная и отрицательная селекция их проходит без участия эпителиальных клеток тимуса. Отличительной особенностью является то, что innate-like cells приобретают эффекторный фенотип уже в тимусе, поэтому не требуют сложных реакций активации при распознавании антигена. На момент выхода из тимуса неканонические Т-клетки экспрессируют хемокиновые рецепторы, позволяющие им мигрировать в барьерные ткани уже в раннем возрасте. Характерной особенностью Т-клеточного рецептора innate-like cells является распознавание непептидных антигенов, презентированных в неполиморфных молекулах тканевой совместимости (MHC-Ib). К этому типу молекул относятся молекулы CD1 a/b/c/d/e и молекула MR1. Эти молекулы презентуют липидные, гликолипидные антигены и метаболиты витаминов группы В, синтезируемые различными представителями микробиоты. Наличие функционально различных субпопуляций innate-like cells, имеющих активированный фенотип, позволяют им быстро реагировать на антиген продукцией цитокинов, типичных для Th1, Th2, Th17. Также они обладают цитотоксической и иммунорегуляторной активностью. Эти клетки активно вовлечены в регуляцию гомеостаза барьерных тканей и взаимодействие с микробиотой. Они синтезируют факторы роста для эпителиальных клеток, фибробластов, эндотелия сосудов, что необходимо для регенерации поврежденных тканей. Также они участвуют в противоинфекционной защите, направляя развитие иммунного ответа. Более того, они оказались участниками многих аутоиммунных заболеваний. Особенности функционирования innate-like cells делают их перспективной мишенью для терапевтических воздействий. Показано, что антибиотики, салицилаты и некоторые другие известные препараты оказывают влияние на innate-like cells. Различные варианты диеты также влияют на активность этих клеток.

Ключевые слова: $\gamma\delta$ Т-клетки, НКТ-клетки, MAIT-клетки, CD1-молекула, гомеостаз, микробиота, аутоиммунитет

Адрес для переписки:

Топтыгина Анна Павловна
ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора
125212, Россия, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10.
Тел.: 8 (495) 452-18-01.
Факс: 8 (495) 452-18-30.
E-mail: toptyginaanna@rambler.ru

Address for correspondence:

Anna P. Toptygina
G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology
10 Admiral Makarov St
Moscow
125212 Russian Federation
Phone: +7 (495) 452-18-01.
Fax: +7 (495) 452-18-30.
E-mail: toptyginaanna@rambler.ru

Образец цитирования:

А.П. Топтыгина «Роль неканонических Т-клеток в гомеостазе и патологии» // Медицинская иммунология, 2024. Т. 26, № 3. С. 449-464.
doi: 10.15789/1563-0625-RON-2918

© Топтыгина А.П., 2024

Эта статья распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

A.P. Toptygina "Role of non-canonical T cells in homeostasis and pathology", *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2024, Vol. 26, no. 3, pp. 449-464.
doi: 10.15789/1563-0625-RON-2918

© Toptygina A.P., 2024

The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-RON-2918

ROLE OF NON-CANONICAL T CELLS IN HOMEOSTASIS AND PATHOLOGY

Toptygina A.P.

G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation
Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Abstract. In addition to the subsets of T lymphocytes and innate lymphocytes (innate lymphoid cells), the well-known players in adaptive immunity, there is an intermediate group of lymphocytes (innate-like cells) that already possess the T cell receptor, but with a restricted repertoire. This group includes $\gamma\delta$ T cells, subsets of type I and II NKT cells carrying both T cell receptor and NK-cell receptors, and mucosal-associated invariant T (MAIT) cells. The development of innate-like cells occurs in the thymus, but their positive and negative selection takes place without the participation of thymic epithelial cells. A distinctive feature is that innate-like cells acquire an effector phenotype already in the thymus, and therefore do not require complex activation reactions during antigen recognition. Upon exit from the thymus, noncanonical T cells express chemokine receptors, allowing them to migrate into barrier tissues at an early age. A characteristic feature of the T cell receptor innate-like cells is the recognition of non-peptide antigens presented in non-polymorphic histocompatibility molecules (MHC-Ib). This type of molecule includes the CD1 a/b/c/d/e molecule and the MR1 molecule. These molecules present lipid, glycolipid antigens and metabolites of B vitamins, synthesized by various representatives of the microbiota. The presence of functionally different subpopulations of innate-like cells with an activated phenotype allows them to quickly respond to the antigen by producing cytokines typical of Th1, Th2, Th17. They also exhibit cytotoxic and immunoregulatory activity. These cells are actively involved in regulation of barrier tissue homeostasis and interaction with microbiota. They synthesize growth factors for epithelial cells, fibroblasts, and vascular endothelium, which are required for regeneration of damaged tissues. They also participate in anti-infectious defense, directing the development of the immune response. Moreover, they have been found to be involved in many autoimmune diseases. The special functions of innate-like cells make them a promising target for therapeutic interventions. It has been shown that antibiotics, salicylates and some other well-known drugs exert certain effects on the innate-like cells. Different dietary options also affect the activity of these cells.

Keywords: $\gamma\delta$ T cells, NKT cells, MAIT cells, CD1-molecule, homeostasis, microbiota, autoimmunity

Введение

Помимо различных субпопуляций классических Т-лимфоцитов существуют также неканонические Т-клетки, включающие субпопуляции инвариантных Т-клеток, несущих также рецепторы натуральных киллеров (iNKT) или NKT I типа и отличающиеся от них NKT II типа, MR1-рестриктированные mucosal-associated invariant T (MAIT) клетки и $\gamma\delta$ Т-клетки [35]. iNKT, MAIT и $\gamma\delta$ Т-клетки экспрессируют ограниченный репертуар Т-клеточных рецепторов (TCR), которые рестриктируют спектр распознаваемых антигенов, что позволяет позиционировать эти клетки как промежуточные между врожденным и адаптивным иммунитетом (innate-like cells). Субпопуляции iNKT и NKT II типа способны распознавать своим TCR липидные и гликолипидные антигены, представленные не классическим главным комплексом тканевой совместимости (MHC), а молекулой CD1d, неполиморфной родственной

молекуле MHC I класса, относящейся к молекулам MHC Ib [7]. Молекула CD1d конститутивно экспрессируется дендритными клетками (DC), В-клетками, моноцитами и макрофагами, а также эпителиальными клетками [13]. При этом NKT-клетки II типа более многочисленны у людей, чем NKT-клетки I типа, и распознают иные типы липидных антигенов. $\gamma\delta$ Т-клетки распознают антигены в комплексе CD1a/c/d [35]. MAIT-клетки экспрессируют инвариантную цепь TCR α и распознают консервативную молекулу MHC-related protein 1 (MR1), также относящуюся к MHC-Ib, представляющую бактериальные метаболиты, полученные в результате синтеза витаминов группы В [29]. Особенностью неканонических Т-клеток является наличие эффекторных функций уже на момент выхода из тимуса, включая синтез цитокинов и экспрессию рецепторов хемокинов, позволяющих им мигрировать в барьерные ткани уже в раннем возрасте [24, 63,

66]. В данном обзоре обсуждается формирование и функции неканонических Т-клеток в поддержании тканевого гомеостаза барьерных тканей, взаимодействие их с микробиотой, а также их участие в патологических процессах в организме.

$\gamma\delta$ Т-клетки

И у людей, и у мышей $\gamma\delta$ Т-клетки первыми развиваются в тимусе, но составляют 1-5% от циркулирующих Т-клеток. В процессе формирования по экспрессии CD44 и CD25 $\gamma\delta$ Т-клетки проходят следующие стадии: CD44⁺CD25⁻ дважды негативные (DN1), CD44⁺CD25⁺ (DN2), CD44⁻CD25⁺ (DN3), и CD44⁻CD25⁻ (DN4). У мышей реаранжировка γ - и β -цепей происходит практически одновременно на E12-E14. После проверки успешности этой перестройки формирующийся тимоцит осуществляет выбор, будет ли он $\gamma\delta$ или $\alpha\beta$ Т-клеткой. Выбор $\gamma\delta$ Т-клетки поддерживают транскрипционные факторы ICER и NURR1. У мышей направление последующей миграции сформировавшихся $\gamma\delta$ Т-клеток определяется γ -цепью. Первая волна эмиграции $\gamma\delta$ Т-клеток из тимуса происходит сразу за реаранжировкой δ -цепи на E14-E18, это клетки, несущие V γ 3-цепь, они мигрируют в эпидермис [40]. Вторая волна – непосредственно перед рождением (E20-E21), они несут V γ 4-цепь и мигрируют в матку и урогенитальный тракт. После рождения мигрируют клетки, несущие V γ 5-цепь – в кишечник и V γ 1,2 – в лимфоидные органы [16]. У человека первые $\gamma\delta$ Т-клетки выселяются из тимуса на 8,5-10 неделе внутриутробного развития. У людей чаще встречаются субпопуляции $\gamma\delta$ Т-клеток, несущих TCR V γ 9V δ 2 или V δ 1-цепь, соединенную с разными V γ -цепями [42]. В процессе эволюции так сложилось, что в не перестроенной хромосоме гены δ -цепи находятся внутри участка α -цепи. Поэтому, если происходит реаранжировка α -цепи, то материал δ -цепи вырезается и такая клетка уже не сможет стать $\gamma\delta$ Т-клеткой. Показано, что TGF β индуцирует экспрессию CD8 $\alpha\alpha$ в DN $\gamma\delta$ -тимических предшественниках, подавляющее большинство зрелых $\gamma\delta$ Т-клеток экспрессируют гомодимер CD8 $\alpha\alpha$ [39].

Основная часть $\gamma\delta$ Т-клеток расположена в барьерных тканях [18]. $\gamma\delta$ Т-клетки являются частью крупной группы лимфоцитов, называемой интраэпителиальными лимфоцитами (IEL), составляющими 10% клеточного состава эпителия кишечника [77]. Для гомеостатической поддержки $\gamma\delta$ Т-клеткам необходим IL-15, который синтезируется окружающими эпителиальными клетками [43]. Для миграции в кожу $\gamma\delta$ Т-клетки перед выходом из тимуса начинают экспрессировать хемокиновый рецептор CCR10, который отвеча-

ет на хемокин CCL27, продуцируемый кератиноцитами, и рецептор CCR4 [48]. Для миграции в кишечник $\gamma\delta$ Т-клетки экспрессируют CCR9, отвечающий на CCL25 из эпителиальных клеток кишечника [76].

iNKT-клетки

Как и классические $\alpha\beta$ Т-клетки, iNKT-клетки формируются в тимусе. Особенность TCR iNKT в том, что он состоит из одной инвариантной α -цепи (V α 14-J α 18 у мышей или V α 24-J α 18 у человека) в сочетании с несколькими вариантами β -цепей (V β 8, V β 7 или V β 2 у мышей и V β 11 у людей), подходящими для взаимодействия с CD1d [10]. Для прохождения положительной селекции в тимусе эти клетки должны распознавать собственные липидные антигены в комплексе CD1d. Показано, что эти эндогенные антигены представляют собой α -галактозилцерамиды (α -GalCer) и α -глюкозилцерамиды (α -GluCer) [49]. Интересно, что для положительной селекции iNKT-клеток в тимусе не нужны кортикальные эпителиальные клетки тимуса. Презентацию этих гликолипидов в комплексе CD1d осуществляют дважды позитивные (DP) тимоциты. Иными словами формируется уникальный синапс из двух DP-timoцитов, где один презентует эндогенный гликолипид в комплексе CD1d, а другой распознает его с помощью своего TCR. В результате такого синапса генерируется также второй сигнал, за счет гомофильных рецепторов семейства signaling lymphocytic-activation molecule (SLAM): Slamf1 (SLAM) и Slamf6 (Ly108) [33]. Такой сигналинг опосредуется адаптерной молекулой SAP и киназами Src и Fyn, необходимыми для дифференцировки iNKT-клеток [34]. При этом TCR iNKT-клеток при распознавании эндогенных гликолипидов в комплексе CD1d генерирует более интенсивный сигнал, чем при положительной селекции классических Т-клеток, однако существует узкое «окно» сродства TCR-CD1d, которое направляет развитие iNKT-клеток, позволяя им избегать негативной селекции [6]. На стадии 0 DP-timoцит экспрессирует CD24, CD69, CCR7. Распознавание TCR iNKT-клеток эндогенных гликолипидов в комплексе CD1d, вовлечение Ca²⁺ и стимуляция Ly108 приводит к активации фактора транскрипции Egr-2 и затем транскрипционного фактора promyelocytic leukemia zinc finger (PLZF), который направляет формирование iNKT, [26]. В процессе формирования тимоциты, комитированные в сторону iNKT высоким уровнем экспрессии PLZF, теряют экспрессию CD69 и CD24 и экспрессируют CD4, это стадия 1 (CD24⁻CD69⁻CD44^{lo}). Часть этих клеток начинает экспрессировать рецептор IL-17RB, из них фор-

мируются iNKT2 и iNKT17, а из IL-17RB⁻ формируются iNKT1-клетки. На этой стадии развития важны сигналы суперсемейства фактора некроза опухоли CD40-L и RANK-L, предоставляемые медуллярными эпителиальными клетками тимуса (mTEC), после чего iNKT-клетки приобретают фенотип CD44^{hi} (стадия 2), подобный клеткам памяти у мышей [31]. На стадии 3 для окончательного формирования фенотипа iNKT1 необходим контакт с mTEC, которые предоставляют IL-15 и снижение экспрессии PLZF за счет связывания летальных микроРНК Let-7 с его промотором и влияния факторов транскрипции E2A и HEV. Эти клетки приобретают экспрессию молекул, характерных для NK-клеток (NK1.1⁺, CD122^{hi}). В то же время для iNKT2 характерно сохранение достаточно высокой экспрессии PLZF, экспрессия лимфоидного энхансера LEF1 и транскрипционного фактора Id3. Для дифференцировки в iNKT17 важны сигналы через CD127 и включение пути PI3K и mTOR. Интересно, что iNKT1 и iNKT2 экспрессируют CD27, а iNKT17 – нет [31].

При стимуляции TCR эндогенными гликолипидами в комплексе CD1d iNKT-клетки активно продуцируют широкий спектр цитокинов [72], кроме того, они могут проявлять цитотоксические функции [9]. Хотя iNKT-клетки немногочисленны, они серьезно влияют на направление развития иммунных реакций. При этом можно выделить несколько субпопуляций, продуцирующих цитокины, сходные по спектру с различными субпопуляциями Т-хелперов. Так, iNKT1 экспрессируют T-bet и секретируют преимущественно IFN γ ; клетки iNKT2 экспрессируют высокие уровни GATA3 и PLZF и секретируют IL-4 и IL-13; iNKT17 имеют промежуточные уровни PLZF, являются RoR γ t⁺ и секретируют IL-17 [88]. Эти субпопуляции iNKT-клеток идентифицированы непосредственно в тимусе [61, 94].

Описаны также субпопуляции iNKTfH (фолликулярный хелпер), который экспрессирует Vcl-6 и оказывает помощь В-клеткам, продуцируя IL-21 [15] и iNKT10, которые экспрессируют E4BP4, не имеют PLZF и секретируют IL-10 [68]. Однако две последних субпопуляции не выявлены в тимусе и, вероятно, формируются при антигенной стимуляции на периферии в результате редифференцировки из других iNKT.

Помимо ранней продукции цитокинов, которая создает цитокиновую среду, направляющую дифференцировку классических Т-клеток, активированные эндогенными гликолипидами в комплексе CD1d iNKT экспрессируют CD40L, который стимулирует созревание DC, способствуя этим активации адаптивного иммунитета. Бла-

годаря этим функциям iNKT активно участвуют как во врожденных, так и приобретенных иммунных реакциях против различных патогенов [96].

NKT II типа

Этот тип клеток NKT, называемый типом II, использует относительно разнообразные цепи TCR α и TCR β и не реагирует на α -GalCer, но распознает различные липидные антигены в комплексе CD1d. Впервые наличие субпопуляции аутореактивных к гликолипидам собственных клеток NKT II типа было показано Jahng и соавт., когда обнаружили их реактивность к производному миелина гликолипидсульфатиду, представленному в контексте CD1d. Было продемонстрировано, что субпопуляция NKT-клеток II типа, реагирующих с сульфатидом, отличается от NKT-клеток I типа. При этом сульфатид, по-видимому, не является единственным аутоантигеном при положительной селекции в тимусе, рестриктурирующим NKT II типа [46]. Клетки NKT II типа наивных мышей преимущественно используют V α 3/ сегменты гена TCR, V α 1-J α 7/J α 9 и V β 8.1/V β 3.1-J β 2.7 [4], что напоминает репертуар скорее классических Т-клеток, чем NKT I типа. Поскольку iNKT и NKT II типа распознают антиген в комплексе CD1d, возможна конкуренция за связывание с этой молекулой. Было продемонстрировано, что сульфатид может ингибировать загрузку α -GalCer на CD1d в DC *in vitro* и *in vivo* [50]. При распознавании комплекса CD1d-антиген NKT-TCR II типа, в отличие от NKT-TCR типа I, закрепляется над A²-карманом CD1d антипараллельным образом, напоминающим ситуацию с обычными Т-клетками. Показано, что PLZF и адаптерная молекула SAP играют решающую роль в развитии клеток NKT II типа, аналогично клеткам NKT I типа [112]. Клетки NKT I и NKT II типа различаются по уровню экспрессии рецепторов к цитокинам. Неясно, есть ли разделение на субпопуляции для NKT-клеток II типа аналогичное известному для NKT-клеток I типа. Показано, что экспрессия гена IL-12 γ 1 в три раза выше в NKT-клетках I типа по сравнению с экспрессией в NKT-клетках II типа, тогда как экспрессия рецептора к другому провоспалительному цитокину, IL-18, представлена на одинаковых уровнях в обеих субпопуляциях клеток NKT [83]. Интересно, что экспрессия IL-2 γ (CD122) примерно одинакова, а экспрессия IL-2 γ (CD25) в несколько раз выше в клетках NKT I типа. Рецепторы к другим основным провоспалительным цитокинам IL-1, IFN γ и IL-6 экспрессированы на низких уровнях на обеих субпопуляциях NKT. Однако вполне вероятно, что уровни экспрессии генов в состоянии покоя

могут отличаться от таковых при воспалительных состояниях. Клетки NKT I и II типов также различаются по экспрессии рецептора γ -ретиноевой кислоты (RAR γ), который экспрессируется в несколько раз выше в клетках I типа, чем в NKT II типа [71]. Соответственно, именно NKT-клетки I типа были ингибированы после стимуляции γ -агонистом RAR как *in vitro*, так и *in vivo*. Было показано, что клетки NKT типа I могут быть активированы либо непосредственно за счет стимуляции TCR, либо косвенно цитокинами (IL-12, IL-18 или IFN типа I), продуцируемыми за счет передачи сигналов, опосредованных Toll-подобными рецепторами (TLR) в DC [53]. Таким образом, NKT-клетки I типа могут быть активированы в отсутствие лигирования TCR. Напротив, стимуляция TCR, по-видимому, является основным путем активации NKT-клеток II типа.

По своим функциям NKT-клетки II типа являются субпопуляцией врожденных иммунорегуляторных Т-клеток: большая часть их функций состоит в ингибировании провоспалительных функций NKT-клеток I типа. Было показано, что лизофосфатидилхолин распознается как человеческими, так и мышинными NKT-клетками II типа. Лизофосфолипиды образуются в результате гидролиза фосфолипидов и обнаруживаются в высокой концентрации в местах воспаления [55]. Таким образом, даже в отсутствие внешних лигандов, которые присутствовали бы при инфекции, распознавание модифицированных аутологичных лигандов NKT-клетками II типа активируют их регуляторные функции при воспалении или аутоиммунной патологии. Показано, что два основных сфинголипида, которые накапливаются при болезни Гоше: β -глюкозилцерамид и глюкозилсфингозин распознаются NKT II типа клетками человека [75]. Кроме того, NKT-клетки II типа также могут оказывать влияние на В-клетки: хотя отсутствие NKT-клеток II типа не влияет на зрелый фенотип В-клеток, индуцированный квасцами адьювантный эффект на продукцию антител, зависящих от Т-клеток, нарушается [90]. Важно, что фосфатидилглицерин, дифосфатидилглицерин и фосфатидилинозитол из микроорганизмов, связанные с молекулами CD1d, стимулируют NKT-клетки II типа, например фосфатидилглицерин, из *Listeria monocytogenes* [106], т. е. эти клетки могут также распознавать и антигены патогенов.

MAIT-клетки

При созревании в тимусе MAIT-клетки формируют $\alpha\beta$ TCR, состоящий из инвариантной α -цепи V α 7.2-J α 33 (возможно J α 20 или J α 12) связанной с V β 2 или V β 13 β -цепей у человека и

V α 19-J α 33 и V β 6 или V β 8 у мыши [80]. Они взаимодействуют с относящейся к MHC класса I (MR1) молекулой, которая представляет лиганды, в основном, метаболиты производимые бактериями и дрожжами. Метаболиты, полученные из рибофлавина (витамина B2), после модификации (глиоксаль или метилглиоксаль) формируют молекулы основного антигена представляемые в комплексе MR1, тогда как метаболиты, полученные из витамина B9, связываются с MR1, но не активируют MAIT [54]. Кроме того, MR1 может представлять ряд немикробных лигандов [52, 54]. Для положительной селекции в тимусе MAIT-клеток необходим контакт DP-тимоцитов, экспрессирующих в комплексе MR1 пока неизвестный антиген. Также пока не установлено, подвергаются ли MAIT-клетки отрицательной селекции. Выделяют 3 стадии развития MAIT. На стадии 1 они экспрессируют CD24⁺CD44⁻, на второй стадии – CD24⁻CD44⁻, на стадии 3 – CD24⁻CD44⁺. На всех этапах важно распознавание комплекса MR1-антиген. Для развития MAIT важен транскрипционный фактор PLZF, экспрессия которого в клетках MAIT нарастает от отсутствия на 1-й стадии до высокой на 3-й стадии [57], тогда как для iNKT экспрессия этого фактора наивысшая на 1-й стадии и постепенно снижается к 3-й [88]. Для выделения клеток MAIT у людей используют маркеры V α 7.2⁺ CD45RA⁺, CCR7⁺ и CD161⁺. При этом стадия 1 характеризуется экспрессией CD27⁻CD161⁻, стадия 2 – CD27⁺CD161⁻ и стадия 3 – CD27^{lo/+}CD161⁺ [57]. Клетки MAIT экспрессируют несколько цитокиновых рецепторов (IL-7R, IL-12R, IL-15R и IL-18R) и факторы транскрипции PLZF и ROR γ t [29, 57].

Описано по крайней мере 2 субпопуляции MAIT у мыши: основная субпопуляция экспрессирует ROR γ t и секретирует IL-17 при активации, а минорная субпопуляция экспрессирует T-bet и продуцирует IFN γ [57], что напоминает соответствующие субпопуляции iNKT1 и iNKT17. При этом субпопуляция, похожая на iNKT2, среди клеток MAIT не выявлена. У человека, напротив, основная субпопуляция MAIT коэкспрессирует ROR γ t и T-bet и продуцирует IFN γ и TNF [57]. При выходе из тимуса многие клетки MAIT экспрессируют CD8 $\alpha\beta$, тогда как на периферии большинство клеток MAIT экспрессируют CD8 $\alpha\alpha$, которые формируются из CD8 $\alpha\beta$ -предшественников [63]. В настоящее время неизвестно, что оказывает влияние на созревание клеток MAIT, необходимы ли стимулы через TCR или через цитокиновые рецепторы. Интересно, что количество клеток на периферии у мышей и людей находится в противоположном соотноше-

нии: у людей больше МАИТ и меньше iNKT, а у мышей больше iNKT и меньше МАИТ, при этом эти клетки конкурируют за одну и ту же нишу (барьерные ткани). При рождении ребенка в крови мало МАИТ, но по мере заселения слизистых микрофлорой, количество клеток МАИТ растет примерно до 30 лет, а потом начинает снижаться. Контакт с микрофлорой критически важен для постнатального развития и экспансии клеток МАИТ [57].

Роль innate-like cells в поддержании гомеостаза

Контакт с микробиотой регулирует и балансирует развитие iNKT и МАИТ клеток в барьерных тканях. Показано, что у безмикробных мышей (GF) iNKT накапливаются в собственной пластинке толстой кишки и легких GF мышей из-за повышенной экспрессии хемокина CXCL16 эпителиальными клетками, усугубляя воспаление толстой кишки и аллергические реакции дыхательных путей. Было выявлено, что ген *Cxcl16* гиперметилирован в отсутствие комменсалов, а колонизация новорожденных GF мышей уменьшает метилирование ДНК, прекращая выработку CXCL16 и предотвращая последующее привлечение клеток iNKT [78]. Нормальная микробиота кишечника содержит микроорганизмы, продуцирующие гликолипиды, способные как активировать iNKT, так и тормозить их функции за счет гликолипидов других микробов, являющихся антагонистами, поэтому активность этих клеток зависит от состава микробиоты [98]. Так, бактерии *Sphingomonas spp.* содержат гликофинголипиды клеточной стенки, которые стимулируют клетки iNKT CD1d-зависимым образом, и колонизация этими бактериями GF мышей рестриктирует активность iNKT, тогда как *Escherichia coli*, у которых отсутствуют агонистические гликофинголипиды не оказывает такого действия [104]. Интересно, что *B. fragilis* ингибирует активность iNKT за счет своих ингибирующих сфинголипидов, которые блокируют связывание CD1d с эндогенными сфинголипидами. Этот эффект проявляется локально в толстой кишке, но не в легких, где нет *B. fragilis*, и защищает мышей от индуцированного оксазолоном колита в более позднем возрасте, который усугубляется цитокинами, производными iNKT. Однако отсроченная колонизация взрослых GF-мышей не полностью ограничивает гиперактивность iNKT, что свидетельствует о необходимости ранних контактов этих клеток с микробиотой [2]. Более того, оказалось, что *B. fragilis*, за счет своего капсульного полисахарида А, при колонизации GF-мышей увеличивает в тимусе новорожденных мышат ча-

стоту и количество PLZF⁺ innate-like $\alpha\beta$ T-клеток и PLZF⁺ innate lymphoid cells (TCR β -TCR $\gamma\delta$) [27].

Для клеток МАИТ контакт с микробиотой еще более критичен, эти клетки у GF мышей останавливаются в своем развитии на промежуточном этапе в тимусе. При отсроченном заселении микробиоты или введении метаболитов рибофлавина у взрослых GF-мышей восстанавливается развитие МАИТ в тимусе, но этого недостаточно для заселения периферии. На момент рождения у человека мало МАИТ и они не активированы, но в течение первых двух недель жизни сразу вслед за первоначальной колонизацией кишечника факультативными анаэробами, такими как *Enterobacteriaceae spp.*, многие из которых синтезируют рибофлавин, наблюдается резкое увеличение количества МАИТ и приобретение ими активированного эффекторного фенотипа. Показано, что у женщин в последнем триместре беременности повышается представленность этого семейства в микробиоте, и они колонизируют ребенка в момент рождения [93].

Контакт с микробиотой $\gamma\delta$ T-клеток не оказывает влияния на их количество среди IEL, однако в *lamina propria* количество $\gamma\delta$ T-клеток снижено у GF-мышей. Показано, что контакт с микробиотой особенно важен для субпопуляции $\gamma\delta$ T17, продуцирующей IL-17, как в ротовой полости, так и в кишечнике, но не в матке или мозговых оболочках [103]. Аналогично у GF-мышей количество $\gamma\delta$ T-клеток в коже не отличается от wt-мышей, но при этом снижен уровень $\gamma\delta$ T17. Показано, что *Corynebacterium spp.*, колонизирующие кожу, стимулируют $\gamma\delta$ T17, несущие V γ 4-цепь [19].

Кишечные $\gamma\delta$ T-IEL активно мигрируют через эпителий с помощью окклюдин-опосредованных межклеточных контактов. $\gamma\delta$ T-IEL поддерживают пролиферацию энтероцитов и целостность слизистой кишечника. У нокаутных мышей, не имеющих $\gamma\delta$ T-IEL, наблюдается повышенная проницаемость кишечника [23]. В реализации этих функций задействованы молекулы $\gamma\delta$ T-IEL CD100 (семафорин) и JAML (junctional adhesion molecule-like protein), которая связывает лиганд CAR (Coxsackie and adenovirus receptor), экспрессированный эпителиальными клетками кишечника, что приводит к продукции фактора роста кератиноцитов (KGF)-1. Показано, что именно $\gamma\delta$ T-IEL, но не $\alpha\beta$ T-IEL продуцируют KGF-1 при активации [47].

Выявлено, что существует конкуренция в заселении барьерных тканей между iNKT, $\gamma\delta$ T-клетками и МАИТ. В коже мышей преобладают $\gamma\delta$ T-клетки, а у TCR δ -/- кожу заселяют iNKT и МАИТ клетки, в то же время недостаток iNKT у

CD1d дефицитных мышей не влияет на количество МАИТ и $\gamma\delta$ Т-клеток [20]. Обнаружено, что у мышей с дефицитом микроРНК miR-181a и miR-181b, необходимых для развития iNKT, наблюдается значительное снижение количества клеток iNKT и соответствующее увеличение $\gamma\delta$ Т-клеток в печени, где обычно доминируют iNKT. При этом в тимусе или лимфоузлах не происходит компенсаторного расширения популяции $\gamma\delta$ Т-клеток [87]. В то же время у CD1d дефицитных мышей на фоне дефицита iNKT компенсаторно увеличивается количество МАИТ [56].

Расположение неканонических Т-клеток преимущественно в барьерных тканях делает их крайне важными участниками процессов поддержания и восстановления тканевого гомеостаза. Такое свойство может быть объяснено способностью неканонических Т-клеток быстро реагировать не только на определенные лиганды, но и на алармины, такие как IL-18 или IL-33, которые секретируются в контексте повреждения тканей [81]. Кроме того, неканонические Т-клетки распознают и другие молекулярные сигналы повреждения тканей. Так, кератиноциты вокруг кожной раны выделяют бутирофилиноподобные белки (Skint), распознаваемые $\gamma\delta$ Т-клетками, которые синтезируют фактор роста фибробластов (FGF) и инсулиноподобный фактор роста-1, необходимые для регенерации и поддержания гомеостаза как эпителиальных клеток, так и самих $\gamma\delta$ Т-клеток [47]. Тогда как миграция в кожу $V\gamma 4^+$ Т-клеток способствует восстановлению кожи за счет секреции KGF-1,2 и FGF-9, который индуцирует неогенез волосяных фолликулов [3]. Кроме того $\gamma\delta$ Т17 за счет продукции IL-17A индуцируют пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов, усиливают гликолиз в эпителиальных клетках, способствуя миграции их к краю раны [101]. Для заживления кожной раны важна активация на $\gamma\delta$ Т-клетках костимулирующих молекул JAML, CD100 и NKG2D. Связывание JAML с его лигандом CAR приводит к пролиферации и активации $\gamma\delta$ Т-клеток и продукции ими KGF-1. Аналогичный эффект оказывает взаимодействие NKG2D с его лигандом H60c, а взаимодействие CD100 с лигандом PlexinB приводит к округлению и миграции $\gamma\delta$ Т-клеток к краю раны [105, 107].

Показано, что IL-17A из $V\gamma 4^+$ Т-клеток стимулирует пролиферацию мезенхимальных клеток и их дифференцировку в остеобласты при переломе костей, пролиферацию мышечных стволовых клеток при травме мышц [70]. В процессе гриппозной инфекции $\gamma\delta$ Т-клетки в легких продуцируют IL-17A, который способствует высвобождению IL-33. Этот цитокин усиливает продукцию

амфирегулина лимфоцитами врожденного иммунитета 2-го типа, который способствует репарации эпителия [37].

В отличие от $\gamma\delta$ Т-клеток, МАИТ располагаются вдоль базальной мембраны, как в коже, так и в кишечнике. Известно, что базальная мембрана служит каркасом для миграции клеток-предшественников для заживления раны, поэтому такое расположение клеток МАИТ весьма удобно для регуляции процессов восстановления. Действительно, клетки МАИТ экспрессируют транскрипционные сигнатуры, необходимые для репарации. Лигирование TCR приводит к экспрессии FGF-9, фактора роста сосудов (VEGF) и фактора роста тромбоцитов (PDGF). Однако провоспалительная цитокиновая среда (IL-12, IL-15, IL-18 и факторы семейства TNF) может переключить МАИТ с репаративной функции на синтез эффекторных цитокинов [64].

Клетки iNKT широко представлены в печени. В течение 8 часов после травмы iNKT печени накапливаются вокруг зоны поражения, где они распознают эндогенные лиганды, представленные CD1d. Активированные клетки iNKT2 высвобождают IL-4, который индуцирует пролиферацию гепатоцитов и дифференцировку моноцитов, что приводит к ускоренному заживлению ран [65]. Кроме того, IL-4 из iNKT2 способствует регенерации тимуса после облучения. IL-4 стимулирует ТЕС к выделению хемокина CCL11 и рекрутированию CCR3⁺ эозинофилов, которые способствуют восстановлению клеточности тимуса. В отсутствие iNKT ТЕС не восстанавливаются, что препятствует дальнейшему созреванию Т-лимфоцитов [21].

Модуляция innate-like cells

Применение антибиотиков в неонатальном возрасте у мышей повышает восприимчивость таких мышей впоследствии к экспериментальному колиту и псориазу за счет увеличения субпопуляций $\gamma\delta$ Т17 и $\gamma\delta$ Т22, тогда как введение антибиотиков взрослым мышам снижает воспаление в моделях псориаза и муковисцидоза за счет элиминации бактерий, поддерживающих $\gamma\delta$ Т17 [5, 109]. Антибиотики широкого спектра действия увеличивают количество клеток iNKT толстой кишки у взрослых мышей и утяжеляют течение экспериментального колита [11]. Хотя для развития МАИТ требуются микробные метаболиты, нет данных о влиянии антибиотиков на эти клетки. Показано, что сульфаниламиды способны связывать CD1d и активировать NKT-клетки типа II и конкурировать с α -GalCer за связывание с CD1d, необходимое для iNKT [1]. Обнаружено, что метаболиты салицилата и диклофенака могут из-

менять экспрессию MR1 и подавлять активность клеток MAIT [52].

Диета может модулировать активность innate-like cells как непосредственно, поставляя антигены, так и за счет ремоделирования состава микробиоты и ее метаболитов. Так, западная диета, богатая жирами, белками и углеводами, индуцирует $\gamma\delta$ T17, способствуя предрасположенности к псориатическому артриту и воспалительным заболеваниям. Аналогичное действие оказывала кетогенная диета, тогда как богатая углеводами диета, напротив, снижает активность $\gamma\delta$ T17 [36, 91]. На активность iNKT влияет микробный синтез α -GalCer, западная диета значительно его снижает [98]. Воздействие производного индола – оксазола через арилгидрокарбонный рецептор подавляет CD1d зависимый синтез IL-10, что приводит к активации iNKT, а употребление пищевых волокон и, в частности, бутират ингибируют активность iNKT [62]. Более того, при воздействии пальмитата или ингибитора mTOR рапамицина индуцируется регуляторный фенотип iNKT [44]. Диета с высоким содержанием жиров снижает уровень MAIT в крови, кишечнике и жировой ткани, оставшиеся клетки продуцируют IL-17A. Показано, что эти клетки повышены при диабете II типа и ожирении [95].

Роль innate-like cells в противоинфекционном иммунитете

$\gamma\delta$ T-IEL продуцируют антимикробные пептиды, такие как RegIII α /RegIII γ , атакующие Грам⁺ бактерии, которые могут повреждать кишечный эпителий [45]. В профилях транскрипции $\gamma\delta$ T-IEL выявлена высокая экспрессия гранзимов A и B, что говорит об их цитотоксическом потенциале в отношении патогенов. Показано, что именно $\gamma\delta$ -, но не $\alpha\beta$ -нокаутные мыши повышенно чувствительны к инфекции [28]. Обнаружено, что при активации $\gamma\delta$ T-IEL 22 из 50 активных генов связаны с противовирусной защитой, что говорит об участии $\gamma\delta$ T-IEL в защите от вирусов эпителиальных клеток [92]. $\gamma\delta$ T-клетки кожи способны продуцировать антимикробные пептиды в ответ на инфицирование, а также привлекают в кожу нейтрофилы для фагоцитирования золотистого стафилококка [69].

Распознавание патогенов iNKT может происходить с помощью трех основных механизмов. Во-первых, iNKT могут непосредственно распознавать гликолипидные антигены патогенов в комплексе CD1d, например, *B. burgdorferi* экспрессирует такой гликолипид, *Streptococcus pneumoniae* экспрессирует α -диацилглицерин, также распознаваемый iNKT (cognate TCR activation) [53]. Было показано, что TCR iNKT клетки инду-

цирует конформационные изменения и CD1d, и бактериального гликолипида, что позволяет инвариантному TCR распознавать разные антигены в неполиморфной CD1d [108]. Во-вторых, iNKT могут быть активированы в результате распознавания TCR аутологичного гликолипида из поврежденных патогенных клеток хозяина и одновременной стимуляции через IL-12 и IL-18, синтезируемые зрелыми DC [97]. Так, было показано, что при инфицировании *S. typhimurium* iNKT секретируют IFN γ , хотя эта бактерия не имеет гликолипидного антигена, зато она имеет липополисахарид, который стимулирует DC продуцировать IL-12. При этом необходима также слабая стимуляция TCR. В-третьих, iNKT могут быть активированы без связывания TCR, только за счет стимуляции цитокинами IL-12, IL-18, IFN α (bystander activation) [53]. Показано, что на раннем этапе мышинной цитомегаловирусной инфекции iNKT продуцируют IFN γ , и эта продукция не зависит от сигналинга через TCR [102].

Среди субпопуляций iNKT идентифицируют также iNKTfH, способные оказывать помощь В-клеткам зародышевых центров за счет продукции IL-4 и IL-21, они способны индуцировать развитие зародышевых центров и продукцию зрелых IgG1-антител. Для активации iNKTfH необходима стимуляция через TCR-CD1d взаимодействие и IL-18 из CD169⁺ макрофагов. Показана активация транскриптомных сигнатур IL-4 в iNKTfH, а не в классических Tfh в лимфоузлах макака, инфицированных вирусом Зика [32].

Клетки iNKT за счет наличия у них цитотоксического потенциала способны убивать провоспалительные антигенпрезентирующие клетки, модулируя воспаление. Так, при инфицировании мышей высокопатогенным штаммом гриппа A iNKT снижают воспалительную активность моноцитов в легких, что проявлялось в уменьшении повреждения ткани и улучшении выживаемости животных без влияния на вирусную нагрузку. Противовоспалительная активность iNKT напрямую зависит от лигирования их TCR [58].

NKT-клетки II типа тоже способны распознавать антигены патогенов, например, фосфатидилглицерин, из *Listeria monocytogenes* [106].

MAIT могут быть активированы и помимо лигирования их TCR, за счет провоспалительных цитокинов IL-12, IL-18 и IL-23, продуцируемых зрелыми DC [111]. Разные цитокины индуцируют разные фенотипы MAIT. Они могут продуцировать IFN γ или IL-17 [60]. Показано, что MAIT играют ключевую роль в защите от гриппа за счет активации через IL-18 [67], и даже при паразитарных инфекциях [51]. При вирусном гепатите

В МАИТ играют важную роль как продуценты $IFN\gamma$, а также проявляют цитотоксические функции, секретировав гранзим В. При хроническом гепатите В и С МАИТ сильно угнетены, они экспрессируют высокий уровень PD-1, но уже через 4 недели противовирусной терапии их уровень поднимается, по мере разрешения воспаления в печени [111].

Участие innate-like cells в патологических процессах

Начиная с середины XX века отмечается повышение частоты встречаемости аутоиммунных и воспалительных заболеваний, что не может быть связано исключительно с генетическими факторами. В то же время большинство потенциальных факторов риска окружающей среды могут влиять на состав микробиоты.

На мышинной модели рассеянного склероза (РС) – экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите (ЭАЭ) – было показано, что МАИТ ингибируют развитие ЭАЭ, а у нокаутных мышей $Mt1^{-/-}$, напротив, заболевание протекает тяжелее [22]. В то же время у пациентов с РС уровень МАИТ в крови обратно коррелировал с тяжестью обострения, а на фоне ремиссии возрастал [74]. При этом в очагах поражения ЦНС МАИТ накапливались, также они были повышены в спинномозговой жидкости пациентов. Однако нет точных доказательств, оказывают ли эти клетки патогенетическое или защитное воздействие, поскольку пока неясен их фенотип: про- или противовоспалительный [86]. Также было показано накопление NKT-клеток II типа в ткани ЦНС при ЭАЭ, тогда как NKT-клетки I типа, хоть и присутствовали в ЦНС, но не накапливались при заболевании. При этом функция NKT-клеток II типа при ЭАЭ заключалась в ингибировании функций $CD4^{+}T$ -клеток, реагирующих с миелином [46]. iNKT, активированные α -GalCer, также способствовали контролю ЭАЭ за счет продукции IL-4 [79].

При целиакии (энтеропатия, вызванная нарушением метаболизма глютена) показано снижение МАИТ в крови, кишечном эпителии и *lamina propria* по сравнению со здоровыми, независимо от того, находится ли больной на безглютеновой диете или нет [25]. Показано, что у таких пациентов $\gamma\delta T$ -IEL, несущие рецептор NKG2A, подавляют выделение $IFN\gamma$ и гранзима В из $\alpha\beta T$ -IEL за счет продукции TGF- β [8]. В то же время недостаток экспрессии на эпителиальных клетках кишечника бутирофилиноподобных молекул BTNL8 приводит к потере $V\gamma 4^{+}V\delta 1^{+}IEL$, которые способствуют тканевому гомеостазу и увеличению субпопуляции IEL, несущих мотив H-J1

CDR3 γ и производящих много $IFN\gamma$. Безглютеновая диета восстанавливает экспрессию BTNL8, но этого недостаточно для восстановления субпопуляционного состава $\gamma\delta T$ -клеток [73].

При воспалительных заболеваниях кишечника также выявлено снижение МАИТ в крови, а в пораженной слизистой кишечника они накапливаются. При этом они демонстрируют фенотип $NKG2D^{hi}VTLA^{+}CD69^{+}$, что свидетельствует о хроническом состоянии активации и прямо коррелирует с уровнем IL-18 [89]. При этом на мышинной модели экспериментального колита показана протективная роль МАИТ, что свидетельствует о необходимости более детального изучения роли МАИТ при этих заболеваниях [85]. У пациентов с болезнью Крона iNKT из *lamina propria* продуцируют IL-10, подавляя активность аутоспецифичных $CD4^{+}T$ -клеток [59]. С другой стороны, активация NKT-клеток II типа на мышинной модели приводит к спонтанному формированию колита, а у людей показано, что NKT-клетки II типа из *lamina propria* при язвенном колите играют провоспалительную, колитогенную роль [30].

При ревматоидных заболеваниях, таких как системная красная волчанка, анкилозирующий спондилит и ревматоидный артрит, количество МАИТ в крови пациентов снижено. При этом наблюдается накопление клеток МАИТ в синовиальной жидкости и повышенная экспрессия на них CD69 и продукция IL-17 на фоне повышенной продукции IL-6, IL-18, $IFN\gamma$. Полагают, что снижение МАИТ может быть связано с апоптозом хронически гиперактивированных МАИТ [17]. При этом NKT-клетки II типа демонстрируют двойную активность: как патогенетически значимых, продуцирующих $IFN\gamma$, либо как протективных, синтезирующих IL-4 [110].

У больных с синдромом Шегрена наблюдается снижение МАИТ в крови и присутствие их в слюнных железах пациентов. Эти клетки активно продуцируют IL-17 по действиям участвующих в патогенезе заболевания IL-7 и IL-23 [100].

Показано, что уничтожение микробиоты с помощью антибиотиков в неонатальный период приводит к более тяжелому течению экспериментального псориаза у взрослых мышей за счет увеличения продуцирующих IL-22 $V\gamma 4^{+}\gamma\delta T$ -клеток, тогда как лечение антибиотиками взрослых мышей, напротив, снижает частоту IL-22 $^{+}V\gamma 4^{+}\gamma\delta T$ -клеток и облегчает заболевание [109]. Это подтверждает мысль о том, что взаимодействие innate-like cells с микробиотой в неонатальном периоде оказывает судьбоносное и долговременное влияние на заселение барьерных тканей и

специализацию субпопуляций неканонических Т-клеток.

У больных с бронхиальной астмой показано снижение клеток МАИТ в крови и бронхо-альвеолярном лаваже, однако это исследование проводили на фоне ингаляционных глюкокортикоидов, что не исключает медикаментозного влияния на уровень этих клеток [41].

При диабете 1-го типа обнаружено снижение МАИТ в крови пациентов и экспрессия на них CD25 и PD-1, что, возможно, связано с накоплением этих клеток в ткани поджелудочной железы. Эти клетки продуцируют высокий уровень IL-17A и TNF и экспрессируют высокий уровень гранзимов. На мышинной модели были показаны протективные свойства МАИТ, защищающих кишечник и тормозящих прогрессирование диабета 1-го типа [84]. Регуляторная роль iNKT на модели диабета у мышей без ожирения (NOD) проявляется в индукции толерогенного фенотипа антигенпрезентирующих клеток [99]. Также показано увеличение NKT-клеток II типа в поджелудочной железе, где они оказывают протективное влияние на модели диабета у NOD мышей [46].

При метаболическом синдроме и диабете 2-го типа также наблюдается снижение МАИТ в крови пациентов. Эти клетки экспрессируют активированный фенотип (CD25⁺ и PD-1⁺) и продуцируют высокий уровень IL-17 [14]. Клетки iNKT способствуют поляризации макрофагов в фенотип M2, секретировав IL-4 и IL-10 [59]. Активация NKT-клеток II типа при метаболическом синдроме ускоряет потерю веса и стабилизирует гомеостаз глюкозы [38].

Клетки МАИТ обильно представлены в печени. При алкогольном повреждении печени, жировом гепатозе, склерозирующем холангите и билиарном циррозе наблюдается снижение МАИТ в крови, и эти клетки демонстрируют фенотип CD69⁺HLADR⁺ и оверэкспрессию CXCR3

и CX3CR1 [82]. NKT-клетки I типа активируют воспалительные реакции в печени при различных механизмах повреждения, тогда как активация NKT-клеток II типа, напротив, приводит к снижению активности заболевания как при алкоголь-индуцированном повреждении печени, так и при асептическом воспалении [71].

Таким образом, неканонические Т-клетки способны распознавать непептидные антигены как микробного происхождения, так и аутоантигены, представленные в неполимерных молекулах МНС Ib. Это позволяет им реагировать на присутствие патогенов, контролировать наличие и состав нормобиоты, а также выявлять повреждение собственных тканей, включая в них ту или иную программу гомеостаза или защиты. При поверхностном взгляде может сложиться картина избыточности перекрывающихся функций неканонических Т-клеток и конкуренции за молекулы CD1. Однако различия в их TCR определяют их способ распознавания и контроля ситуации в организме. Так, МАИТ идентифицируют метаболиты витаминов группы B, производимые многими представителями нормобиоты, но не патогенами. Баланс этих метаболитов говорит о контроле ситуации нормобиота/патогена и включает те или иные функции МАИТ. NKT типа I и II балансируют провоспалительные, защитные и противовоспалительные, репаративные механизмы, распознавая липопротеины микроорганизмов и собственных разрушенных клеток соответственно. $\gamma\delta$ T широко представлены в барьерных тканях, составляя большую часть IEL, однако до сих пор недостаточно охарактеризованы их антигены, хотя известно, что они распознают молекулы, представленные в CD1a/c/d. Они поддерживают гомеостаз и целостность эпителиального барьера за счет секреции цитокинов и факторов роста.

Список литературы / References

1. Almeida C.F., Smith D.G.M., Cheng T.Y., Harpur C.M., Batleska E., Nguyen-Robertson C.V., Nguyen T., Thelemann T., Reddiex S.J.J., Li S., Eckle S.B.G., van Rhijn I., Rossjohn J., Uldrich A.P., Moody D.B., Williams S.J., Pellicci D.G., Godfrey D.I. Benzofuran sulfonates and small self-lipid antigens activate type II NKT cells via CD1d. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2021, Vol. 118, no. 34, e2104420118. doi: 10.1073/pnas.2104420118.
2. An D., Oh S.F., Olszak T., Neves J.F., Avci F.Y., Erturk-Hasdemir D., Lu X., Zeissig S., Blumberg R.S., Kasper D.L. Sphingolipids from a symbiotic microbe regulate homeostasis of host intestinal natural killer T cells. *Cell*. 2014, Vol. 156, no. 1-2, pp. 123-133. doi: 10.1016/j.cell.2013.11.042.
3. Anderson L.S., Yu S., Rivara K.R., Reynolds M.B., Hernandez A.A., Wu X., Yang H.Y., Isseroff R.R., Miller L.S., Hwang S.T., Simon S.I. CCR6(+) gammadelta T cells home to skin wounds and restore normal wound healing in CCR6-deficient mice. *J. Invest. Dermatol.*, 2019, Vol. 139, no. 9, pp. 2061-2064.e2.

4. Arrenberg P., Halder R., Dai Y., Maricic I., Kumar V. Oligoclonality and innate-like features in the TCR repertoire of type II NKT cells reactive to a beta-linked self-glycolipid. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2010, Vol. 107, pp. 10984-10989.
5. Bazett M., Bergeron M.E., Haston C.K. Streptomycin treatment alters the intestinal microbiome, pulmonary T cell profile and airway hyperresponsiveness in a cystic fibrosis mouse model. *Sci. Rep.*, 2016, Vol. 6, 19189. doi: 10.1038/srep19189.
6. Bedel R., Berry R., Mallevaey T., Matsuda J.L., Zhang J., Godfrey D.I., Rossjohn J., Kappler J.W., Marrack P., Gapin L. Effective functional maturation of invariant natural killer T cells is constrained by negative selection and T-cell antigen receptor affinity. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2014, Vol. 111, pp. E119-E128.
7. Bendelac A., Savage P.B., Teyton L. The biology of NKT cells. *Annu Rev. Immunol.*, 2007, Vol. 25, pp. 297-336.
8. Bhagat G., Naiyer A.J., Shah J.G., Harper J., Jabri D., Wang T.C., Green P.H.R., Manavalan J.S. Small intestinal CD8⁺TCR γ delta⁺NKG2A⁺ intraepithelial lymphocytes have attributes of regulatory cells in patients with celiac disease. *J. Clin. Invest.*, 2008, Vol. 118, pp. 281-293.
9. Brennan P.J., Brigl M., Brenner M.B. Invariant natural killer T cells: an innate activation scheme linked to diverse effector functions. *Nat. Rev. Immunol.*, 2013, Vol. 13, pp. 101-117.
10. Brigl M., Brenner M.B. CD1: antigen presentation and T cell function. *Annu Rev. Immunol.*, 2004, Vol. 22, pp. 817-890.
11. Burrello C., Garavaglia F., Cribiu F.M., Ercoli G., Bosari S., Caprioli F., Facciotti F. Short-term oral antibiotics treatment promotes inflammatory activation of colonic invariant natural killer T and conventional CD4(+) T Cells. *Front. Med.*, 2018, Vol. 5, 21. doi: 10.3389/fmed.2018.00021.
12. Burrello C., Strati F., Lattanzi G., Diaz-Basabe A., Mileti E., Giuffrè M.R., Lopez G., Cribiù F.M., Trombetta E., Kallikourdis M., Cremonesi M., Conforti F., Botti F., Porretti L., Rescigno M., Vecchi M., Fantini M. C., Caprioli F., Facciotti F. IL-10 secretion endows intestinal human iNKT cells with regulatory functions towards pathogenic T lymphocytes. *J. Crohns Colitis*, 2022, Vol. 16, no. 9, pp. 1461-1474.
13. Canchis P.W., Bhan A.K., Landau S.B., Yang L., Balk S.P., Blumberg R.S. Tissue distribution of the non-polymorphic major histocompatibility complex class I-like molecule, CD1d. *Immunology*, 1993, Vol. 80, no. 4, pp. 561-565.
14. Carolan E., Tobin L.M., Mangan B.A., Corrigan M., Gaoatswe G., Byrne G., Geoghegan J., Cody D., O'Connell J., Winter D.C., Doherty D.G., Lynch L., O'Shea D., Hogan A.E. Altered distribution and increased IL-17 production by mucosal-associated invariant T cells in adult and childhood obesity. *J. Immunol.*, 2015, Vol. 194, no. 12, pp. 5775-5780.
15. Chang P.P., Barral P., Fitch J., Pratama A., Ma C.S., Kallies A., Hogan J.J., Cerundolo V., Tangye S.G., Bittman R., Nutt S.L., Brink R., Godfrey D.I., Batista F.D., Vinuesa C.G. Identification of Bcl-6-dependent follicular helper NKT cells that provide cognate help for B cell responses. *Nat. Immunol.*, 2012, Vol. 13, pp. 35-43.
16. Cheroutre H., Lambolez F. The thymus chapter in the life of gut-specific intra epithelial lymphocytes. *Curr. Opin. Immunol.*, 2008, Vol. 20, pp. 18-191.
17. Chiba A., Tamura N., Yoshikiyo K., Murayama G., Kitagaichi M., Yamaji K., Takasaki Y., Miyake S. Activation status of mucosal-associated invariant T cells reflects disease activity and pathology of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res. Ther.*, 2017, Vol. 19, no. 1, 58. doi: 10.1186/s13075-017-1257-5.
18. Chien Y.H., Meyer C., Bonneville M. γ delta T cells: first line of defense and beyond. *Annu Rev. Immunol.*, 2014, Vol. 32, pp. 121-155.
19. Chodaczek G., Papanna V., Zal M.A., Zal T. Body-barrier surveillance by epidermal γ delta TCRs. *Nat. Immunol.*, 2012, Vol. 13, no. 3, pp. 272-282.
20. Constantinides M.G., Belkaid Y. Early-life imprinting of unconventional T cells and tissue homeostasis. *Science*, 2021, Vol. 374, no. 6573, eabf0095. doi: 10.1126/science.abf0095.
21. Cosway E.J., White A.J., Parnell S.M., Schweighoffer E., Jolin H.E., Bacon A., Rodewald H.R., Tybulewicz V., McKenzie A.N.J., Jenkinson W.E., Anderson G. Eosinophils are an essential element of a type 2 immune axis that controls thymus regeneration. *Sci. Immunol.*, 2022, Vol. 7, no. 69, eabn3286. doi: 10.1126/sciimmunol.abn3286.
22. Croxford J.L., Miyake S., Huang Y.-Y., Shimamura M., Yamamura T. Invariant V (α)19i T cells regulate autoimmune inflammation. *Nat. Immunol.*, 2006, Vol. 7, pp. 987-994.
23. Dalton J.E., Cruickshank S.M., Egan C.E., Mears R., Newton D.J., Andrew E.M., Lawrence B., Howell G., Else K.J., Gubbels M.-J., Striepen B., Smith J.E., White S.J., Carding S.R. Intraepithelial γ delta⁺ lymphocytes maintain the integrity of intestinal epithelial tight junctions in response to infection. *Gastroenterology*, 2006, Vol. 131, pp. 818-829.
24. Dimova T., Brouwer M., Gosselin F., Tassignon J., Leo O., Donner C., Marchant A., Vermijlen D. Effector V γ 9V δ 2 T cells dominate the human fetal γ delta T-cell repertoire. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2015, Vol. 112, no. 6, pp. E556-E565.

25. Dunne M.R., Elliott L., Hussey S., Mahmud N., Kelly J., Doherty D.G., Feighery C.F. Persistent changes in circulating and intestinal $\gamma\delta$ T cell subsets, invariant natural killer T cells and mucosal-associated invariant T cells in children and adults with coeliac disease. *PLoS One*, 2013, Vol. 8, e76008. doi: 10.1371/journal.pone.0076008.
26. Dutta M., Kraus Z.J., Gomez-Rodriguez J., Hwang S.H., Cannons J.L., Cheng J., Lee S.Y., Wiest D.L., Wakeland E.K., Schwartzberg P.L. A role for Ly108 in the induction of promyelocytic zinc finger transcription factor in developing thymocytes. *J. Immunol.*, 2013, Vol. 190, pp. 2121-2128.
27. Ennamorati M., Vasudevan C., Clerkin K., Halvorsen S., Verma S., Ibrahim S., Prosper S., Porter C., Yeliseyev V., Kim M., Gardecki J., Sassi S., Tearney G., Cherayil B.J., Bry L., Seed B., Jain N. Intestinal microbes influence development of thymic lymphocytes in early life. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2020, Vol. 117, pp. 2570-2578.
28. Fahrner A.M., Konigshofer Y., Kerr E.M., Ghandour G., Mack D.H., Davis M.M., Chien Y.H. Attributes of gammadelta intraepithelial lymphocytes as suggested by their transcriptional profile. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2001, Vol. 98, pp. 10261-10266.
29. Franciszkiwicz K., Salou M., Legoux F., Zhou Q., Cui Y., Bessoles S., Lantz O. MHC class I-related molecule, MR1, and mucosal-associated invariant T cells. *Immunol. Rev.*, 2016, Vol. 272, pp. 120-138.
30. Fuss I.J., Joshi B., Yang Z., Degheidy H., Fichtner-Feigl S., de Souza H., Rieder F., Scaldaferrri F., Schirbel A., Scarpa M., West G., Yi C., Xu L., Leland P., Yao M., Mannon P., Puri R.K., Fiocchi C., Strober W. IL-13R α 2-bearing, type II NKT cells reactive to sulfatide self-antigen populate the mucosa of ulcerative colitis. *Gut*, 2014, Vol. 63, pp. 1728-1736.
31. Gapin L. Development of invariant natural killer T cells. *Curr. Opin. Immunol.*, 2016, Vol. 39, pp. 68-74.
32. Gaya M., Barral P., Burbage M., Aggarwal S., Montaner B., Navia A.W., Aid M., Tsui C., Maldonado P., Nair U., Ghneim K., Fallon P. G., Sekaly R.-P., Barouch D.H., Shalek A.K., Bruckbauer A., Strid J., Batista F.D. Initiation of antiviral B cell immunity relies on innate signals from spatially positioned NKT cells. *Cell*, 2018, Vol. 172, pp. 517-533.e20.
33. Griewank K., Borowski C., Rietdijk S., Wang N., Julien A., Wei D.G., Mamchak A.A., Terhorst C., Bendelac A. Homotypic interactions mediated by Slamf1 and Slamf6 receptors control NKT cell lineage development. *Immunity*, 2007, Vol. 27, pp. 751-762.
34. Godfrey D.I., Berzins S.P. Control points in NKT-cell development. *Nat. Rev. Immunol.*, 2007, Vol. 7, pp. 505-518.
35. Godfrey D.I., Uldrich A.P., McCluskey J., Rossjohn J., Moody D.B. The burgeoning family of unconventional T cells. *Nat. Immunol.*, 2015, Vol. 16, no. 11, pp. 1114-1123.
36. Goldberg E.L., Shchukina I., Asher J.L., Sidorov S., Artyomov M.N., Dixit V.D. Ketogenesis activates metabolically protective gamma delta T cells in visceral adipose tissue. *Nat. Metab.*, 2020, Vol. 2, no. 1, pp. 50-61.
37. Guo X.J., Dash P., Crawford J.C., Allen E.K., Zamora A.E., Boyd D.F., Duan S., Bajracharya R., Awad W.A., Apiwattanakul N., Vogel P., Kanneganti T.D., Thomas P.G. Lung gammadelta T cells mediate protective responses during neonatal influenza infection that are associated with type 2 immunity. *Immunity*, 2018, Vol. 49, no. 3, pp. 531-544.e6.
38. Hams E., Locksley R.M., McKenzie A.N., Fallon P.G. Cutting edge: IL-25 elicits innate lymphoid type 2 and type II NKT cells that regulate obesity in mice. *J. Immunol.*, 2013, Vol. 191, pp. 5349-5353.
39. Han J., Liu N., Jin W., Zanvit P., Zhang D., Xu J., Bynum A., Kazmi R., Zhang J., He W., Chen W.-J. TGF- β controls development of TCR $\gamma\delta$ ⁺CD8 $\alpha\alpha$ ⁺ intestinal intraepithelial lymphocytes. *Cell Discov.*, 2023, Vol. 9, 52. doi: 10.1038/s41421-023-00542-2.
40. Havran W.L., Allison J.P. Developmentally ordered appearance of thymocytes expressing different T-cell antigen receptors. *Nature*, 1988, Vol. 335, pp. 443-445.
41. Hinks T.S.C., Zhou X., Staples K.J., Dimitrov B.D., Manta A., Petrossian T., Lum P.Y., Smith C.G., Ward J.A., Howarth P.H., Walls A.F., Gadola S.D., Djukanović R. Innate and adaptive T cells in asthmatic patients: relationship to severity and disease mechanisms. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2015, Vol. 136, pp. 323-333.
42. Hooper L.V., Littman D.R., Macpherson A.J. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science*, 2012, Vol. 336, pp. 1268-1273.
43. Hu M.D., Ethridge A.D., Lipstein R., Kumar S., Wang Y., Jabri B., Turner J.R., Edelblum K.L. Epithelial IL-15 is a critical regulator of $\gamma\delta$ intraepithelial lymphocyte motility within the intestinal mucosa. *J. Immunol.*, 2018, Vol. 201, no. 2, pp. 747-756.
44. Huijts C.M., Schneiders F.L., Garcia-Vallejo J.J., Verheul H.M., de Gruijl T.D., van der Vliet H.J. mTOR inhibition per Se induces nuclear localization of FOXP3 and conversion of Invariant NKT (iNKT) cells into immunosuppressive regulatory iNKT cells. *J. Immunol.*, 2015, Vol. 195, no. 5, pp. 2038-2045.
45. Ismail A.S., Severson K.M., Vaishnav S., Behrendt C.L., Yu X., Benjamin J.L., Ruhn K.A., Hou B., deFranco A.L., Yarovinsky F., Hooper L.V. Gammadelta intraepithelial lymphocytes are essential mediators of host-microbial homeostasis at the intestinal mucosal surface. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2011, Vol. 108, pp. 8743-8748.
46. Jahng A., Maricic I., Aguilera C., Cardell S., Halder R.C., Kumar V. Prevention of autoimmunity by targeting a distinct, non invariant CD1d-reactive T cell population reactive to sulfatide. *J. Exp. Med.*, 2004, Vol. 199, pp. 947-957.

47. Jameson J., Ugarte K., Chen N., Yachi P., Fuchs E., Boismenu R., Havran W.L. A role for skin gammadelta T cells in wound repair. *Science*, 2002, Vol. 296, no. 5568, pp. 747-749.
48. Jin Y., Xia M., Sun A., Saylor C.M., Xiong N. CCR10 is important for the development of skin-specific gammadelta T cells by regulating their migration and location. *J. Immunol.*, 2010, Vol. 185, pp. 5723-5731.
49. Kain L., Costanzo A., Webb B., Holt M., Bendelac A., Savage P.B., Teyton L. Endogenous ligands of natural killer T cells are alpha-linked glycosylceramides. *Mol. Immunol.*, 2015, Vol. 68, pp. 94-97.
50. Kanamori M., Tasumi Y., Iyoda T., Ushida M., Inaba K. Sulfatide inhibits alpha-galactosylceramide presentation by dendritic cells. *Int. Immunol.*, 2012, Vol. 24, pp. 129-136.
51. Kang S.J., Jin H.M., Won E.J., Cho Y.-N., Jung H.-J., Kwon Y.-S., Kee H. J., Ju J. K., Kim J.-C., Kim U. J., Jang H.-C., Jung S.-I., Kee S.-J., Park Y.-W. Activation, impaired tumor necrosis factor-alpha production, and deficiency of circulating mucosal-associated invariant T cells in patients with scrub typhus. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 2016, Vol. 10, e4832. doi: 10.1371/journal.pntd.0004832.
52. Keller A.N., Eckle S.B.G., Xu W., Liu L., Hughes V.A., Mak J.Y., Meehan B.S., Pediongco T., Birkinshaw R.W., Chen Z., Wang H., D'Souza C., Kjer-Nielsen L., Gherardin N.A., Godfrey D.I., Kostenko L., Corbett A.J., Purcell A.W., Fairlie D.P., McCluskey J., Rossjohn J. Drugs and drug-like molecules can modulate the function of mucosal-associated invariant T cells. *Nat. Immunol.*, 2017, Vol. 18, no. 4, pp. 402-411.
53. Kinjo Y., Kitano N., Kronenberg M. The role of invariant natural killer T cells in microbial immunity. *J. Infect. Chemother.*, 2013, Vol. 19, pp. 560-570.
54. Kjer-Nielsen L., Patel O., Corbett A.J., Le Nours J., Meehan B., Liu L., Bhati M., Chen Z., Kostenko L., Reantragoon R., Williamson N.A., Purcell A.W., Dudek N.L., McConville M.J., O'Hair R.A., Khairallah G.N., Godfrey D.I., Fairlie D.P., Rossjohn J., McCluskey J. MR1 presents microbial vitamin B metabolites to MAIT cells. *Nature*, 2012, Vol. 491, pp. 717-723.
55. Knowlden S., Georas S.N. The autotaxin-LPA axis emerges as a novel regulator of lymphocyte homing and inflammation. *J. Immunol.*, 2014, Vol. 192, pp. 851-857.
56. Koay H.F., Gherardin N.A., Enders A., Loh L., Mackay L.K., Almeida C.F., Russ B.E., Nold-Petry C.A., Nold M.F., Bedoui S., Chen Z., Corbett A.J., Eckle S.B., Meehan B., d'Udekem Y., Konstantinov I.E., Lappas M., Liu L., Goodnow C.C., Fairlie D.P., Rossjohn J., Chong M.M., Kedzierska K., Berzins S.P., Belz G.T., McCluskey J., Uldrich A.P., Godfrey D.I., Pellicci D.G. A three-stage intrathymic development pathway for the mucosal-associated invariant T cell lineage. *Nat. Immunol.*, 2016, Vol. 17, pp. 1300-1311.
57. Koay H.-F., Godfrey D.I., Pellicci D.G. Development of mucosal-associated invariant T cells. *Immunol. Cell Biol.*, 2018, Vol. 96, no. 6, pp. 598-606.
58. Kok W.L., Denney L., Benam K., Cole S., Clelland C., McMichael A.J., Ho L.-P. Pivotal advance: Invariant NKT cells reduce accumulation of inflammatory monocytes in the lungs and decrease immune-pathology during severe influenza a virus infection. *J. Leukoc. Biol.*, 2012, Vol. 91, no. 3, pp. 357-368.
59. LaMarche N.M., Kane H., Kohlgruber A.C., Dong H., Lynch L., Brenner M.B. Distinct iNKT cell populations use IFN γ or ER stress-induced IL-10 to control adipose tissue homeostasis. *Cell Metab.*, 2020, Vol. 32, no. 2, pp. 243-258.e6.
60. Le Bourhis L., Martin E., Peguillet I., Guihot A., Froux N., Coré M., Lévy E., Dusseaux M., Meyssonier V., Premel V., Ngo C., Riteau B., Duban L., Robert D., Huang S., Rottman M., Soudais C., Lantz O. Antimicrobial activity of mucosal-associated invariant T cells. *Nat. Immunol.*, 2010, Vol. 11, pp. 701-708.
61. Lee Y.J., Holzapfel K.L., Zhu J., Jameson S.C., Hogquist K.A. Steady-state production of IL-4 modulates immunity in mouse strains and is determined by lineage diversity of iNKT cells. *Nat. Immunol.*, 2013, Vol. 14, pp. 1146-1154.
62. Lee S., Koh J., Chang Y., Kim H.Y., Chung D.H. Invariant NKT cells functionally link microbiota-induced butyrate production and joint inflammation. *J. Immunol.*, 2019, Vol. 203, no. 12, pp. 3199-3208.
63. Leeansyah E., Loh L., Nixon D.F., Sandberg J.K. Acquisition of innate-like microbial reactivity in mucosal tissues during human fetal MAIT-cell development. *Nat. Commun.*, 2014, Vol. 5, 3143. doi: 10.1038/ncomms4143.
64. Leng T., Akther H.D., Hackstein C.P., Powell K., King T., Friedrich M., Christoforidou Z., McCuaig S., Neyazi M., Arancibia-Carcamo C.V., Hagel J., Powrie F., Oxford I.B.D.I., Peres R.S., Millar V., Ebner D., Lamichhane R., Ussher J., Hinks T.S.C., Marchi E., Willberg C., Klenerman P. TCR and inflammatory signals tune human MAIT cells to exert specific tissue repair and effector functions. *Cell Rep.*, 2019, Vol. 28, no. 12, pp. 3077-3091.e5.
65. Liew P.X., Lee W.Y., Kubes P. iNKT cells orchestrate a switch from inflammation to resolution of sterile liver injury. *Immunity*, 2017, Vol. 47, no. 4, pp. 752-765.e5.
66. Loh L., Ivarsson M.A., Michaelsson J., Sandberg J.K., Nixon D.F. Invariant natural killer T cells developing in the human fetus accumulate and mature in the small intestine. *Mucosal Immunol.*, 2014, Vol. 7, no. 5, pp. 1233-1243.
67. Loh L., Wang Z., Sant S., Koutsakos M., Jegaskanda S., Corbett A.J., Liu L., Fairlie D.P., Crowe J., Rossjohn J., Xu J., Doherty P.C., McCluskey J., Kedzierska K. Human mucosal-associated invariant T cells contribute to antiviral influenza immunity via IL-18-dependent activation. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2016, Vol. 113, pp. 10133-10138.

68. Lynch L., Michelet X., Zhang S., Brennan P.J., Moseman A., Lester C., Besra G., Vomhof-Dekrey E.E., Tighe M., Koay H.F., Godfrey D.I., Leadbetter E.A., Sant'Angelo D.B., von Andrian U., Brenner M.B. Regulatory iNKT cells lack expression of the transcription factor PLZF and control the homeostasis of T cells and macrophages in adipose tissue. *Nat. Immunol.*, 2014, Vol. 16, pp. 85-95.
69. MacLeod A.S., Hemmers S., Garijo O., Chabod M., Mowen K., Witherden D.A., Havran W.L. Dendritic epidermal T cells regulate skin antimicrobial barrier function. *J. Clin. Invest.*, 2013, Vol. 123, pp. 4364-4374.
70. Mann A.O., Hanna B.S., Munoz-Rojas A.R., Sandrock I., Prinz I., Benoist C., Mathis D. IL-17A-producing gammadeltaT cells promote muscle regeneration in a microbiota-dependent manner. *J. Exp. Med.*, 2022, Vol. 219, no. 5, e20211504. doi: 10.1084/jem.20211504.
71. Maricic I., Sheng H., Marrero I., Seki E., Kisseleva T., Chaturvedi S., Molle N., Mathews S.A., Gao B., Kumar V. Inhibition of type I natural killer T cells by retinoids or following sulfatide-mediated activation of type II natural killer T cells attenuates alcoholic liver disease in mice. *Hepatology*, 2015, Vol. 61, pp. 1357-1369.
72. Matsuda J.L., Mallevaey T., Scott-Browne J., Gapin L. CD1d-restricted iNKT cells, the 'Swiss-Army knife' of the immune system. *Curr. Opin. Immunol.*, 2008, Vol. 20, pp. 358-368.
73. Mayassi T., Ladell K., Gudjonson H., McLaren J.E., Shaw D.G., Tran M.T., Rokicka J.J., Lawrence I., Grenier J.C., van Unen V., Ciszewski C., Dimaano M., Sayegh H.E., Kumar V., Wijmenga C., Green P.H.R., Gokhale R., Jericho H., Semrad C.E., Guandalini S., Dinner A.R., Kupfer S.S., Reid H.H., Barreiro L.B., Rossjohn J., Price D.A., Jabri B. Chronic inflammation permanently reshapes tissue-resident immunity in celiac disease. *Cell*, 2019, Vol. 176, pp. 967-981.e919.
74. Miyazaki Y., Miyake S., Chiba A., Lantz O., Yamamura T. Mucosal-associated invariant T cells regulate Th1 response in multiple sclerosis. *Int. Immunol.*, 2011, Vol. 23, pp. 529-535.
75. Nair S., Boddupalli C.S., Verma R., Liu J., Yang R., Pastores G.M., Mistry P.K., Dhodapkar M.V. Type II NKT-TFH cells against Gaucher lipids regulate B-cell immunity and inflammation. *Blood*, 2015, Vol. 125, pp. 1256-1271.
76. Ogata M., Itoh T. Gamma/delta intraepithelial lymphocytes in the mouse small intestine. *Anat. Sci. Int.*, 2016, Vol. 91, pp. 301-312.
77. Olivares-Villagómez D., van Kaer L. Intestinal intraepithelial lymphocytes: sentinels of the mucosal barrier. *Trends Immunol.*, 2018, Vol. 39, pp. 264-275.
78. Olszak T., An D., Zeissig S., Vera M.P., Richter J., Franke A., Glickman J.N., Siebert R., Baron R.M., Kasper D.L., Blumberg R.S. Microbial exposure during early life has persistent effects on natural killer T cell function. *Science*, 2012, Vol. 336, pp. 489-493.
79. Parekh V.V., Wilson M.T., Olivares-Villagomez D., Singh A.K., Wu L., Wang C.R., Joyce S., van Kaer L. Glycolipid antigen induces long-term natural killer T cell anergy in mice. *J. Clin. Invest.*, 2005, Vol. 115, no. 9, pp. 2572-2583.
80. Reantragoon R., Corbett A.J., Sakala I.G., Gherardin N.A., Furness J.B., Chen Z., Eckle S.B., Uldrich A.P., Birkinshaw R.W., Patel O., Kostenko L., Meehan B., Kedzierska K., Liu L., Fairlie D.P., Hansen T.H., Godfrey D.I., Rossjohn J., McCluskey J., Kjer-Nielsen L. Antigen-loaded MR1 tetramers define T cell receptor heterogeneity in mucosal-associated invariant T cells. *J. Exp. Med.*, 2013, Vol. 210, pp. 2305-2320.
81. Rider P., Voronov E., Dinarello C.A., Apte R.N., Cohen I. Alarmins: Feel the Stress. *J. Immunol.*, 2017, Vol. 198, pp. 1395-1402.
82. Riva A., Patel V., Kurioka A., Jeffery H.C., Wright G., Tarff S., Shawcross D., Ryan J.M., Evans A., Azarian S., Bajaj J.S., Fagan A., Patel V., Mehta K., Lopez C., Simonova M., Katzarov K., Hadzhiolova T., Pavlova S., Wendon J.A., Oo Y.H., Klenerman P., Williams R., Chokshi S. Mucosa-associated invariant T cells link intestinal immunity with antibacterial immune defects in alcoholic liver disease. *Gut*, 2018, Vol. 67, no. 5, pp. 918-930.
83. Rolf J., Berntman E., Stenström M., Smith E.M., Månsson R., Stenstad H., Yamagata T., Agace W., Sigvardsson M., Cardell S.L. Molecular profiling reveals distinct functional attributes of CD1d-restricted natural killer (NK) T cell subsets. *Mol. Immunol.*, 2008, Vol. 45, pp. 2607-2620.
84. Rouxel O., Da Silva J., Beaudoin L., Nel I., Tard C., Cagninacci L., Kief B., Oshima M., Diederich M., Salou M., Corbett A., Rossjohn J., McCluskey J., Scharfmann R., Battaglia M., Polak M., Lantz O., Beltrand J., Lehuen A. Cytotoxic and regulatory roles of mucosal-associated invariant T cells in type 1 diabetes. *Nat. Immunol.*, 2017, Vol. 18, pp. 1321-1331.
85. Ruijing X., Mengjun W., Xiaoling Z., Shu P., Mei W., Yingcheng Z., Yuling H., Jinquan T. Ja33+ MAIT cells play a protective role in TNBS induced intestinal inflammation. *Hepatology*, 2012, Vol. 59, pp. 762-767.
86. Salou M., Nicol B., Garcia A., Baron D., Michel L., Elong-Ngono A., Hulin P., Nedellec S., Jacq-Foucher M., le Frère F., Jousset N., Bourreille A., Wiertelowski S., Soullillou J.P., Brouard S., Nicot A.B., Degauque N., Laplaud D.A. Neuropathologic, phenotypic and functional analyses of mucosal associated Invariant T cells in multiple sclerosis. *Clin. Immunol.*, 2016, Vol. 166-167, pp. 1-11.
87. Sandrock I., Zięta N., Łyszkiewicz M., Oberdörfer L., Witzlau K., Krueger A., Prinz I. MicroRNA-181a/b-1 is not required for innate gammadelta NKT effector cell development. *PLoS One*, 2015, Vol. 10, no. 12, e0145010. doi: 10.1371/journal.pone.0145010.

88. Savage A.K., Constantinides M.G., Han J., Picard D., Martin E., Li B., Lantz O., Bendelac A. The transcription factor PLZF directs the effector program of the NKT cell lineage. *Immunity*, 2008, Vol. 29, pp. 391-403.
89. Serriari N.-E., Eoche M., Lamotte L., Lion J., Fumery M., Marcelo P., Chatelain D., Barre A., Nguyen-Khac E., Lantz O., Dupas J.L., Treiner E. Innate mucosal-associated invariant T (MAIT) cells are activated in inflammatory bowel diseases. *Clin. Exp. Immunol.*, 2014, Vol. 176, pp. 266-274.
90. Shah H.B., Devera T.S., Rampuria P., Lang G.A., Lang M.L. Type II NKT cells facilitate alum-sensing and humoral immunity. *J. Leukoc. Biol.*, 2012, Vol. 92, pp. 883-893.
91. Sullivan Z.A., Khoury-Hanold W., Lim J., Smillie C., Biton M., Reis B.S., Zwick R.K., Pope S.D., Israni-Winger K., Parsa R., Philip N.H., Rashed S., Palm N., Wang A., Mucida D., Regev A., Medzhitov R. gamma delta T cells regulate the intestinal response to nutrient sensing. *Science*, 2021, Vol. 371, no. 6535, eaba8310. doi: 10.1126/science.aba8310.
92. Swamy M., Abeler-Dörner L., Chettle J., Mahlaköiv T., Goubau D., Chakravarty P., Ramsay G., Reis e Sousa C., Staeheli P., Blacklaws B.A., Heeney J.L., Hayday A.C. Intestinal intraepithelial lymphocyte activation promotes innate antiviral resistance. *Nat. Commun.*, 2015, Vol. 6, 7090. doi: 10.1038/ncomms8090.
93. Swarbrick G.M., Gela A., Cansler M.E., Null M.D., Duncan R.B., Nemes E., Shey M., Nsereko M., Mayanja-Kizza H., Kiguli S., Koh J., Hanekom W.A., Hatherill M., Lancioni C., Lewinsohn D.M., Scriba T.J., Lewinsohn D.A. Postnatal Expansion, Maturation, and Functionality of MR1T Cells in Humans. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 556695. doi: 10.3389/fimmu.2020.556695.
94. Terashima A., Watarai H., Inoue S., Sekine E., Nakagawa R., Hase K., Iwamura C., Nakajima H., Nakayama T., Taniguchi M. A novel subset of mouse NKT cells bearing the IL-17 receptor B responds to IL-25 and contributes to airway hyperreactivity. *J. Exp. Med.*, 2008, Vol. 205, pp. 2727-2733.
95. Toubal A., Kiaf B., Beaudoin L., Cagninacci L., Rhimi M., Fruchet B., da Silva J., Corbett A.J., Simoni Y., Lantz O., Rossjohn J., McCluskey J., Lesnik P., Maguin E., Lehuen A. Mucosal-associated invariant T cells promote inflammation and intestinal dysbiosis leading to metabolic dysfunction during obesity. *Nat. Commun.*, 2020, Vol. 11, no. 1, 3755. doi: 10.1038/s41467-020-17307-0.
96. van Kaer L., Parekh V.V., Wu L. The response of CD1d-restricted invariant NKT cells to microbial pathogens and their products. *Front. Immunol.*, 2015, Vol. 6, 226. doi:10.3389/fimmu.2015.00226.
97. Vogt S., Mattner J. NKT cells contribute to the control of microbial infections. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2021, Vol. 11, 718350. doi: 10.3389/fcimb.2021.718350.
98. von Gerichten J., Lamprecht D., Opalka L., Souillard D., Marsching C., Pilz R., Sencio V., Herzer S., Galy B., Nordstrom V., Hopf C., Grone H.J., Trottein F., Sandhoff R. Bacterial immunogenic alpha-galactosylceramide identified in the murine large intestine: dependency on diet and inflammation. *J. Lipid Res.*, 2019, Vol. 60, no. 11, pp. 1892-1904.
99. Wang J., Cho S., Ueno A., Cheng L., Xu B.Y., Desrosiers M.D., Shi Y., Yang Y. Ligand-dependent induction of noninflammatory dendritic cells by anergic invariant NKT cells minimizes autoimmune inflammation. *J. Immunol.*, 2008, Vol. 181, no. 4, pp. 2438-2445.
100. Wang J.J., Macardle C., Weedon H., Beroukas D., Banovic T. Mucosal-associated invariant T cells are reduced and functionally immature in the peripheral blood of primary Sjogren's syndrome patients. *Eur. J. Immunol.*, 2016, Vol. 46, pp. 2444-2453.
101. Wei J.J., Kim H.S., Spencer C.A., Brennan-Crispi D., Zheng Y., Johnson N.M., Rosenbach M., Miller C., Leung D.H., Cotsarelis G., Leung T.H. Activation of TRPA1 nociceptor promotes systemic adult mammalian skin regeneration. *Sci. Immunol.*, 2020, Vol. 5, no. 50, eaba5683. doi: 10.1126/sciimmunol.aba5683.
102. Wesley J.D., Tessmer M.S., Chaukos D., Brossay L. NK cell-like behavior of Valpha14i NK T cells during MCMV infection. *PLoS Pathog.*, 2008, Vol. 4, e1000106. doi:10.1371/journal.ppat.1000106.
103. Wilharm A., Tabib Y., Nassar M., Reinhardt A., Mizraji G., Sandrock I., Heyman O., Barros-Martins J., Aizenbud Y., Khalaleh A., Eli-Berchoer L., Elinav E., Wilensky A., Forster R., Bercovier H., Prinz I., Hovav A.H. Mutual interplay between IL-17-producing gammadeltaT cells and microbiota orchestrates oral mucosal homeostasis. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2019, Vol. 116, no. 7, pp. 2652-2661.
104. Wingender G., Stepniak D., Krebs P., Lin L., McBride S., Wei B., Braun J., Mazmanian S.K., Kronenberg M. Intestinal microbes affect phenotypes and functions of invariant natural killer T cells in mice. *Gastroenterology*, 2012, Vol. 143, no. 2, pp. 418-428.
105. Witherden D.A., Watanabe M., Garijo O., Rieder S.E., Sarkisyan G., Cronin S.J., Verdino P., Wilson I.A., Kumanogoh A., Kikutani H., Teyton L., Fischer W.H., Havran W.L. The CD100 receptor interacts with its plexin B2 ligand to regulate epidermal gammadelta T cell function. *Immunity*, 2012, Vol. 37, pp. 314-325.
106. Wolf B.J., Tatituri R.V., Almeida C.F., le Nours J., Bhowruth V., Johnson D., Uldrich A.P., Hsu F.F., Brigl M., Besra G.S., Rossjohn J., Godfrey D.I., Brenner M.B. Identification of a potent microbial lipid antigen for diverse NKT cells. *J. Immunol.*, 2015, Vol. 195, pp. 2540-2551.
107. Yoshida S., Mohamed R.H., Kajikawa M., Koizumi J., Tanaka M., Fugo K., Otsuka N., Maenaka K., Yagita H., Chiba H., Kasahara M. Involvement of an NKG2D ligand H60c in epidermal dendritic T cell-mediated wound repair. *J. Immunol.*, 2012, Vol. 188, pp. 3972-3979.

108. Zajonc D.M., Girardi E. Recognition of microbial glycolipids by natural killer T cells. *Front. Immunol.*, 2015, Vol. 6, 400. doi: 10.3389/fimmu.2015.00400.
109. Zanvit P., Konkel J.E., Jiao X., Kasagi S., Zhang D.F., Wu R.Q., Chia C., Ajami N.J., Smith D.P., Petrosino J.F., Abbatiello B., Nakatsukasa H., Chen Q.M., Belkaid Y., Chen Z.J., Chen W.J. Antibiotics in neonatal life increase murine susceptibility to experimental psoriasis. *Nat. Commun.*, 2015, Vol. 6, 8424. doi: 10.1038/ncomms9424.
110. Zeng D., Dick M., Cheng L., Amano M., Dejbakhsh-Jones S., Huie P., Sibley R., Strober S. Subsets of transgenic T cells that recognize CD1 induce or prevent murine lupus: role of cytokines. *J. Exp. Med.*, 1998, Vol. 187, pp. 525-536.
111. Zhang Y., Kong D., Wang H. Mucosal-Associated Invariant T cell in liver diseases *Int. J. Biol. Sci.*, 2020, Vol. 16, pp. 460-470.
112. Zhao J., Weng X., Bagchi S., Wang C.R. Polyclonal type II natural killer T cells require PLZF and SAP for their development and contribute to CpG-mediated antitumor response. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2014, Vol. 111, pp. 2674-2679.

Авторы:

Топтыгина А.П. — д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель лаборатории цитокинов ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора; профессор кафедры иммунологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Authors:

Toptygina A.P., PhD, MD (Medicine), Chief Research Associate, Head, Laboratory of Cytokines, G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology; Professor, Department of Immunology, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Поступила 18.10.2023
Отправлена на доработку 11.11.2023
Принята к печати 14.11.2023

Received 18.10.2023
Revision received 11.11.2023
Accepted 14.11.2023