

ГАММА-ДЕЛЬТА ($\gamma\delta$) Т-КЛЕТКИ: ПРОИСХОЖДЕНИЕ, ФЕНОТИП, ФУНКЦИИ

Соколов Д.И.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Важнейшей функцией $\gamma\delta$ Т-клеток является контроль за реакциями врожденного и адаптивного иммунитета. Эти клетки также участвуют в противобактериальном, противовирусном, противоопухолевом иммунитете, регулируют воспаление, определяют гомеостаз барьерных тканей, регулируют взаимодействие клеток в зоне маточно-плацентарного контакта и осуществляют надзор за течением беременности, участвуют в патогенезе аутоиммунных заболеваний, участвуют в ранозаживлении, поддерживают целостность эпителия. За последние годы в литературе появилось большое количество данных о многообразии субпопуляций $\gamma\delta$ Т-клеток, порой противоположных, или даже антагонистических, роли этих субпопуляций в физиологических и патологических процессах. Поэтому целью настоящего обзора явилась систематизация данных о биологии $\gamma\delta$ Т-клеток, их происхождении, фенотипе, функциях и способах применения в клинике. В обзоре изложены современные представления о происхождении $\gamma\delta$ Т-клеток, стадиях их внутриклеточной дифференцировки, возможностях внеклеточной трансдифференцировки одних субпопуляций в другие. В обзоре приведена современная классификация субпопуляций $\gamma\delta$ Т-клеток человека, основанная на экспрессии γ - и δ -цепей Т-клеточного рецептора, описаны фенотип и свойства наиболее распространенных популяций V δ 1, V δ 2, V δ 3 Т-клеток. Приведена классификация $\gamma\delta$ Т-клеток человека, основанная на продукции ими цитокинов и экспрессии внутриклеточных мессенджеров, подробно описаны свойства и функции наиболее изученных субпопуляций: $\gamma\delta$ T1, $\gamma\delta$ T17, $\gamma\delta$ NKT, $\gamma\delta$ Treg, $\gamma\delta$ T_{APC}, $\gamma\delta$ Tfh. В обзоре особое внимание уделяется фенотипу различных популяций, секреции ими цитокинов, приводятся данные об экспрессии поверхностных рецепторов $\gamma\delta$ Т-клеток человека и их функциях. В частности, рассмотрены особенности строения и лиганды $\gamma\delta$ Т-клеточного рецептора, а также рецепторы, контролирующие их активность (LIRB1/ILT2, KIR2DL1, KIR2DL2/3, KIR2DL4, KIR2DS1, KIR2DS2, KIR3DL2, KLRD1, NKG2A, NKG2C, NKG2D, NKG2F, NKp30, NKp44, NKp46, KLRC3, DNAM1, KLRG1/MAFA, Fc γ RIII, BTLA, PD1, TIGIT, VISTA, LAG3, TIM3, CTLA-4, 2B4, NK1 (NK28), KLRB1, TLR1, TLR2, TLR3, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8), цитотоксичность в отношении клеток-мишеней, хемокиновые CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR9, CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3,

Адрес для переписки:

Соколов Дмитрий Игоревич
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»
199034, Россия, Санкт-Петербург,
Менделеевская линия, 3.
Тел.: 8 (911) 243-69-50.
E-mail: falcojugger@yandex.ru

Address for correspondence:

Dmitry I. Sokolov
D. Ott Research Institute of Obstetrics,
Gynecology and Reproductology
3 Mendeleevskaya Line
St. Petersburg
199034 Russian Federation
Phone: +7 (911) 243-69-50.
E-mail: falcojugger@yandex.ru

Образец цитирования:

Д.И. Соколов «Гамма-дельта ($\gamma\delta$) Т-клетки: происхождение, фенотип, функции» // Медицинская иммунология, 2025. Т. 27, № 5. С. 899-934.
doi: 10.15789/1563-0625-GDT-3160

© Соколов Д.И., 2025

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

D.I. Sokolov "Gamma delta ($\gamma\delta$) T cells: origin, phenotype, functions", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2025, Vol. 27, no. 5, pp. 899-934.
doi: 10.15789/1563-0625-GDT-3160

© Sokolov D.I., 2025

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

DOI: 10.15789/1563-0625-GDT-3160

CXCR4, CXCR5, цитокиновые и адгезионные рецепторы. В обзоре приведена информация об участии субпопуляций $\gamma\delta$ T-клеток человека в различных физиологических и патологических процессах, отмечена их неоднозначная роль в надзоре за опухолевым ростом. На основании описанных данных приводятся сведения о возможных перспективах применения $\gamma\delta$ T-клеток в терапии некоторых заболеваний.

Ключевые слова: $\gamma\delta$ T-клетки, лимфоциты, фенотип, цитотоксичность, цитокины, дифференцировка

GAMMA DELTA ($\gamma\delta$) T CELLS: ORIGIN, PHENOTYPE, FUNCTIONS

Sokolov D.I.

*D. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russian Federation
Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation*

Abstract. The primary function of $\gamma\delta$ T cells is to regulate the responses of innate and adaptive immune systems. These cells also play a role in antibacterial, antiviral and antitumor immune responses, regulate inflammation, maintain homeostasis in barrier tissues, control cell interactions in the uteroplacental interface, monitor pregnancy progression, contribute to the pathogenesis of autoimmune disorders, participate in wound repair, and maintain epithelial integrity. Over recent years, numerous data were presented on the diversity of $\gamma\delta$ T cell subpopulations and its role in physiological and pathological processes, sometimes being controversial, or even antagonistic. Hence, the purpose of this review was to systematize data on the biology of $\gamma\delta$ T cells, including their origin, phenotype, functions, and approaches to their clinical application. The article presents modern concepts regarding the origin of $\gamma\delta$ T cells, stages of their intrathymic differentiation, and extra-thymic potential for trans-differentiation of some subpopulations. The review presents a modern classification of human $\gamma\delta$ T cells based on expression of γ - and δ -chains of the T cell receptor, their phenotype and describes the properties of the most common populations of V δ 1, V δ 2, V δ 3 T cells. Classification of human $\gamma\delta$ T cells based on their cytokine production and expression of intracellular messengers is proposed, the properties and functions of the most studied subpopulations are described in details: $\gamma\delta$ T1, $\gamma\delta$ T17, $\gamma\delta$ NKT, $\gamma\delta$ Treg, $\gamma\delta$ TAPC, $\gamma\delta$ Tfh. The review pays special attention to the phenotype of various populations, their ability for cytokine secretion, and provides data on expression of surface receptors of human $\gamma\delta$ T cells and their functions. In particular, the structural features and ligands of the $\gamma\delta$ T cell receptor, are addressed as well as specific receptors controlling their activity (LIRB1/ILT2, KIR2DL1, KIR2DL2/3, KIR2DL4, KIR2DS1, KIR2DS2, KIR3DL2, KLRD1, NKG2A, NKG2C, NKG2D, NKG2F, NKp30, NKp44, NKp46, KLRC3, DNAM1, KLRG1/MAFA, Fc γ RIII, BTLA, PD1, TIGIT, VISTA, LAG3, TIM3, CTLA-4, 2B4, NK1 (NK28), KLRB1, TLR1, TLR2, TLR3, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8), cytotoxicity against target cells, chemokines CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR9, CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, cytokine and adhesion receptors. The review provides information on the participation of human $\gamma\delta$ T cell subpopulations under various physiological and pathological conditions, and their role in the tumor surveillance. On this basis, possible prospects for usage of $\gamma\delta$ T cells in the treatment of distinct diseases are also discussed.

Keywords: $\gamma\delta$ T cells, lymphocytes, phenotype, cytotoxicity, cytokines, differentiation

Работа поддержана грантом РФФИ 25-24-00028.

Введение

Среди Т-лимфоцитов выделяют две субпопуляции: 1) классические Т-лимфоциты, экспрессирующие Т-клеточный рецептор (TCR) из α - и β -цепей ($\alpha\beta$ T); 2) $\gamma\delta$ T-клетки экспрессиру-

ющие $\gamma\delta$ TCR, общее количество которых по разным оценкам составляет от 0,5% до 5,0% от всех Т-лимфоцитов [298]. Несмотря на такую немногочисленность, представительство в определенных тканях и органах $\gamma\delta$ T-клеток выглядит довольно значительным. Установлено, что их доля от всех Т-лимфоцитов в децидуальной оболочке

и в слизистой кишечника составляет около 60%, в *lamina propria* — превышает 40%, в коже — от 15% до 30% [50, 165, 249]. По разным данным в крови доля γδТ-клеток может составлять от 5% до 15% от всех Т-лимфоцитов, увеличиваясь при различных инфекциях до 50% [263]. γδТ-клетки также располагаются в селезенке, печени, в слизистой оболочке дыхательного и репродуктивного тракта [62, 196]. Важнейшей функцией γδТ-клеток является контроль за реакциями врожденного и адаптивного иммунитета [31, 146]. Эти клетки также участвуют в противобактериальном, противовирусном, противоопухолевом иммунитете [95, 142, 196], регулируют воспаление, определяют гомеостаз барьерных тканей [187, 196], регулируют взаимодействие клеток в зоне маточно-плацентарного контакта и осуществляют надзор за течением беременности [86, 234], участвуют в патогенезе аутоиммунных заболеваний [173, 174], участвуют в ранозаживлении, поддерживают целостность эпителия [238].

Распознавание антигена γδТ-клетками не зависит от презентации антигена в составе молекул МНС, что расширяет их возможности в реализации различных реакций иммунного ответа [10, 264]. Благодаря этому γδТ-клетки воспринимают более широкий спектр антигенов, включая экзогенные и эндогенные, аутоантигены и чужеродные вещества [147, 212, 219], стресс-индуцированные антигены, фосфоантигены и другие непептидные молекулы. При этом, в отличие от αβТ-клеток, для участия в регуляции иммунного ответа γδТ-клетки могут быть активированы единственным сигналом [48]. γδТ-клетки могут распознавать микроорганизмы и инфицированные или трансформированные клетки хозяина [79] и проявлять прямую цитотоксическую активность за счет высвобождения гранзимов и перфоринов, вовлечения Fas/FasL или TRAIL рецепторов, продукции TNFα [106]. Более того, они также могут генерировать клетки памяти, действуя как адаптивные иммунные Т-клетки [141].

С другой стороны, γδТ-клетки имеют рецепторы врожденного иммунитета, обеспечивая раннюю иммунную защиту даже при отсутствии предварительного воздействия антигена [147, 212]. Они реализуют неспецифическую цитотоксичность в отношении мишеней, опосредованную рецепторами естественных киллеров (NKR — natural killer cell receptor) [140, 301], антителозависимую зависимую клеточную цитотоксичность (АЗКЦ) [90]. Установлено, что γδТ-клетки могут фагоцитировать частицы и действовать как профессиональные антигенпрезентирующие клетки [7]. Эти клетки секрети-

руют множество цитокинов [298] и определяют активность множества клеток микроокружения, в том числе макрофагов, естественных киллеров, дендритных клеток и αβТ-лимфоцитов [29, 135].

За последние годы в литературе появилось большое количество данных о многообразии субпопуляций γδТ-клеток, порой противоположных, или даже антагонистических, роли этих субпопуляций в физиологических и патологических процессах; появились сведения о применении этих клеток в терапии в основном опухолевых заболеваний. Поэтому целью настоящего обзора явилась систематизация данных о биологии γδТ-клеток, их происхождении, фенотипе, функциях и способах применения в клинике.

1. Происхождение γδТ-клеток

Наиболее полно происхождение и дифференцировка γδТ-клеток изучены на мышинной модели [83]. Сопределенными допущениями полагают, что этапы их дифференцировки в тимусе человека имеют сходный характер. γδТ-клетки развиваются в тимусе из Т-клеток-предшественников, происходящих из гемопоэтических стволовых клеток костного мозга [204]. Механизмы рекомбинации γδTCR V(D)J подробно описаны в различных работах [51, 97, 235, 296]. Большинство γδТ-клеток покидают тимус на стадии двойной негативной (DN) клетки (DN2-DN3). Некоторые γδТ-клетки проходят стадии DN и двойной позитивной (DP) клетки или DN, DP и однопозитивной (SP: CD4⁺ или CD8⁺) клетки [12, 159, 179]. В периферической крови человека обнаруживают DP и SP γδТ-клетки, при этом среди перечисленных фенотипов наиболее распространенным у человека являются CD8⁺γδТ-клетки [214, 251]. На мышинной модели показано, что в условиях дифференцировки в тимусе передача сигналов TCR без сигнала Notch способствует образованию γδТ-клеток. Наоборот, низкий сигнал TCR при одновременно сильном сигнале через Notch способствует образованию αβТ-клеток [294]. Дифференцировка γδТ-клеток человека может идти по Notch-независимому DN-пути, результатом которого будет образование зрелых DN и SP (CD8⁺) γδТ-клеток. Напротив, дифференцировка γδТ-клеток человека по Notch-зависимому DP-пути приводит к образованию сначала незрелых CD4⁺SP-клеток, а затем зрелых DP γδТ-клеток [214, 250]. Следует отметить, что роль CD4 или CD8 в распознавании антигена γδТ-клетками до сих пор не ясна.

Первоначально среди γδТ-клеток выделяли две субпопуляции: Vδ1 и Vδ2 [4]. γδТ-клетки впервые обнаруживаются на 5–6-й неделе беременности в печени плода и через 8 недель в тимусе [143,

145]. В середине беременности продуцирующие $\text{IFN}\gamma$ V δ 2 Т-клетки являются преобладающей популяцией [54, 282]. При рождении в тимусе и в пуповинной крови доминирующей популяцией является V δ 1 Т-клетки [265, 282]. Полагают, что V δ 2 Т-клетки подвергаются фенотипическому созреванию вскоре после рождения [265]. По мере взросления преобладающей субпопуляцией в периферической крови становятся V γ 9V δ 2 Т-клетки [144].

Особенности развития V γ 9V δ 2 Т-клеток в тимусе к настоящему времени изучены недостаточно. Развитие V γ 9V δ 2 Т-клеток сопровождается изменением экспрессии поверхностных рецепторов, секреции хемокинов и внутриклеточной экспрессии факторов транскрипции. Выделяют следующие этапы дифференцировки $\gamma\delta$ Т-клеток в постнатальном тимусе: 1) клетки с фенотипом $\text{CD4}^+\text{CD161}^{\text{low}}$; 2) клетки с фенотипом $\text{CD4}^-\text{CD161}^-$; 3) клетки с фенотипом $\text{CD4}^+\text{CD161}^+$ [144].

В периферической крови человека после 45 лет снова происходит инверсия содержания субпопуляций $\gamma\delta$ Т-клеток: количество V δ 1 Т-клеток увеличивается, а количество V δ 2 Т-клеток падает [92]. Причины такого физиологического феномена инверсии субпопуляций $\gamma\delta$ Т-клеток в течение жизни до сих пор не установлены. Следует отметить, что при различных патологических состояниях также наблюдается инверсия субпопуляций $\gamma\delta$ Т-клеток в сторону преобладания V δ 1 Т-клеток, например при системной красной волчанке [292], раковых заболеваниях и инфекциях (гепатит С, CMV-инфекция, ВИЧ-инфекция [60, 189]), и ее связывают с преимущественным размножением одной из двух популяций при патологическом процессе. Следует отметить, что инверсия в сторону преобладания V δ 1 обеспечивает физиологическое течение беременности, напротив — преобладание у матери V δ 2 ведет к невынашиванию беременности [86].

После окончания дифференцировки $\gamma\delta$ Т-клетки выходят из тимуса в периферическую кровь. В настоящее время среди циркулирующих $\gamma\delta$ Т-клеток выделяют несколько субпопуляций: 1) наивные $\gamma\delta$ Т-клетки; 2) $\gamma\delta$ Т-клетки, продуцирующие $\text{IFN}\gamma$ ($\gamma\delta$ T1) [260]; 3) $\gamma\delta$ Т-клетки, продуцирующие IL-17 ($\gamma\delta$ T17); 4) $\gamma\delta$ Т-клетки, продуцирующие $\text{IFN}\gamma$ /IL-4 ($\gamma\delta$ NKT или $\text{CD56}^+\gamma\delta$ T); 5) очень редкие $\text{CD4}^+\gamma\delta$ Т-клетки; 6) очень редкие $\text{CD8}^+\gamma\delta$ Т-клетки. Также выделяют (7) $\gamma\delta$ Treg-клетки, которые имеют фенотип $\text{CD73}^+\text{FoxP3}^+\text{V}\delta 1^+$ либо $\text{CD39}^+\text{FoxP3}^+\text{V}\delta 1^+$ и обнаружены в периферической крови, а также в ткани опухоли пациентов с раком молочной железы [163, 182] и раком толстой кишки;

8) $\gamma\delta$ T_{APC} — антигенпрезентирующие клетки [16]; 9) $\gamma\delta$ T2 (продуцирующие IL-4, у человека описаны только при дифференцировке *in vitro*) [260]; 10) $\gamma\delta$ T1/ $\gamma\delta$ T17 (продуцирующие как $\text{IFN}\gamma$, так и IL-17); 11) $\gamma\delta$ Tfh-клетки [6]; 12) $\gamma\delta$ T9 (продуцирующие IL-9, у человека описаны только при дифференцировке *in vitro*) [180].

2. Фенотип $\gamma\delta$ Т-клеток

Различные субпопуляции $\gamma\delta$ Т-клеток экспрессируют на своей поверхности множество различных рецепторов (табл. 1, 2 и 3), определяющих их функциональную активность. Судьба циркулирующих в кровотоке $\gamma\delta$ Т-клеток определяется комбинацией хемокинов в микроокружении, экспрессируемых этими клетками, и молекул адгезии и хемокиновых рецепторов, которые контролируют миграцию в кожу, слизистую оболочку и кишечник, а также определяют, останутся ли эти клетки в качестве резидентных клеток или вернутся в циркуляцию.

У человека на основании расположения, экспрессии δ -цепей, экспрессии определенных генов, фенотипа и функций выделяют следующие популяции $\gamma\delta$ Т-клеток: 1) V δ 1 — эти клетки обнаружены в небольших количествах в кровотоке, а также составляют внушительную долю среди Т-лимфоцитов в печени, селезенке, кишечнике, дерме и экспрессируют различные варианты γ -цепей: V γ 2; V γ 3; V γ 4; V γ 5; V γ 8; V γ 9; 2) V δ 2 — у взрослого человека до 45 лет это мажорная субпопуляция в периферической крови, клетки которой экспрессируют V γ 9-цепь; 3) V δ 3 — эти $\gamma\delta$ Т-клетки находятся в печени и в кишечнике, а также в незначительных количествах обнаружены в периферической крови, экспрессируют V γ 2- и V γ 3-цепи [103, 261] и распознают те же лиганды, что и V δ 1 [198]; 4) V δ 4, V δ 6, V δ 7 — эти клетки обнаружены в периферической крови пациентов с лимфомой и экспрессируют V γ 1-цепь [257]. Полагают, что для V δ 1 в большей степени характерны функции клеток адаптивного иммунитета и способность образовывать клетки «подобные памяти», тогда как для V δ 2 более характерны признаки клеток врожденного иммунитета [40, 190].

Так же как и среди $\alpha\beta$ Т-лимфоцитов, среди $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов выделяют следующие субпопуляции: 1) T_{naive} — наивные клетки с фенотипом $\text{CD45RA}^+\text{CD27}^+$; 2) T_{CM} — клетки центральной памяти с фенотипом $\text{CD45RA}^-\text{CD27}^+$, не обладающие эффекторными свойствами и экспрессирующие рецепторы для миграции в лимфатические узлы; 3) T_{EM} — клетки эффекторной памяти с фенотипом $\text{CD45RA}^-\text{CD27}^-$; 4) T_{EMRA} — терминально дифференцированные клетки с феноти-

ТАБЛИЦА 1. ПОВЕРХНОСТНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ γδT-КЛЕТОК

TABLE 1. RECEPTORS ON THE CYTOPLASMIC MEMBRANE OF γδT CELLS

Рецептор Receptor	Популяция γδT γδT population	Лиганд Ligand	Функция Function
γδTCR	Указанные лиганды описаны преимущественно для Vδ1 и Vδ2, редко для других популяций γδT-клеток These ligands are described mainly for Vδ1 and Vδ2, rarely for other populations of γδT cells	Annexin A2 [98, 138], CD1a [258], CD1d [134], CD1c [206]; BTN3A1 [171, 210], BTN2A1 [100, 200], BTNL3 [100, 268]; EPCR [267]; EphA2; HLA-A24 [34], HLA-B27-ci [46], HLA-A2 [225], HLA-A*24:2 [105], HLA-A2/MART-1 [10]; hMSH2 [220]; MR-1; bacillus Calmette-Guérin Protein Antigen [279]; MICA/B, ULBP4 [75] staphylococcal enterotoxin A [207]; mycobacterium tuberculosis Superantigen [278]; listeriolysin O peptide [76] peptide from Tetanus toxin [82, 111]	При связывании с лигандом инициирует пролиферацию, секрецию цитокинов (IL-2, IFNγ, IL-17), цитотоксичность [224] Upon binding to the ligand, it initiates proliferation, cytokine secretion (IL-2, IFNγ, IL-17), cytotoxicity [224]
CD2 (LFA-2)	Vγ9Vδ2 [139]	CD58, CD48 [156]	Адгезия Adhesion
CD3	γδT	Т-лимфоцитарный маркер T lymphocytic marker	Проведение сигнала в случае соединения γδTCR с лигандом Conducting a signal in the case of binding of γδTCR with a ligand
CD4	Vδ3 [41, 134]	Нет данных No data	Нет данных No data
CD8	Vδ3 [41, 134]	Нет данных No data	Нет данных No data
CD11a/CD18 (LFA-1)	Vγ9Vδ2 [139]	ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3 [23, 24, 156]	Адгезия Adhesion
CD16 (FcγRIII)	Vδ1, Vδ2, Vδ3 [60, 123, 244]	IgG	Антителозависимая клеточная клеточная цитотоксичность Antibody-dependent cellular cytotoxicity
CD25 (IL-2Rα)	γδT в составе PBMC [226], Vδ1, Vδ2 [127], γδT в составе PBMC [226] γδT as part of PBMC [226], Vδ1, Vδ2 [127], γδT as part of PBMC [226]	IL-2	Пролиферация Proliferation
CD27	Vδ2 [42]	CD70	Дифференцировка, клональная экспансия Differentiation, clonal expansion
CD28	Vδ2Vγ9 [256]	CD80, CD86	Дифференцировка, пролиферация Differentiation, proliferation

Таблица 1 (продолжение)
Table 1 (continued)

Рецептор Receptor	Популяция $\gamma\delta$ T $\gamma\delta$ T population	Лиганд Ligand	Функция Function
CD30	$\gamma\delta$ T-клеточная лимфома [74] $\gamma\delta$ T cell lymphoma [74]	TRAF2, TRAF5	Активирует в клетке-мишени NF- κ B Activates NF- κ B in the target cell
CD38	V δ 1 [109], V δ 3 [41]	CD31	Продукция цитокинов Cytokine production
CD39	V δ 1, V δ 3 [41, 128]	АТФ, АДФ, УТФ и UDP ATP, ADP, UTP and UDP	Эктонуклеотидаза, которая катализирует гидролиз γ - и β -фосфатных остатков трифосфо- и дифосфонуклеозидов до производного монофосфонуклеозида Ectonucleotidase, catalyzes the hydrolysis of γ - and β -phosphate residues of triphospho- and diphosphonucleosides to a monophosphonucleoside derivative
CD45	$\gamma\delta$ T		Панлейкоцитарный маркер Panleukocytic marker
CD52	V δ 1 [109]	ITIM (ингибирующий мотив иммунорецепторов на основе тирозина), несущий лектин, связывающий сиаловую кислоту SIGLEC10 ITIM (tyrosine-based immunoreceptor inhibitory motif), carrying lectin binding sialic acid SIGLEC10	Маркер зрелых лимфоцитов, снижает вероятность адгезии Marker of mature lymphocytes, reduces adhesion
CD70	V δ 2 [42]	CD27	Дифференцировка, клональная экспансия Differentiation, clonal expansion
CD71	V δ 1 [109]	Трансферрин Transferrin	Транспорт трансферрина в клетку путем эндоцитоза Transferrin transport into the cell by endocytosis
CD73	V δ 1, V δ 2 [8, 27]	АМФ AMP	Преобразования АМФ в аденозин Conversion of AMP to adenosine
CD56	V δ 1 [60], V δ 3 [134]		Neural cell adhesion molecule (NCAM), маркер принадлежности к субпопуляции $\gamma\delta$ NKT Neural cell adhesion molecule (NCAM), a marker of belonging to the $\gamma\delta$ NKT subpopulation
CD57	V δ 1 [60]		Маркер терминальной дифференцировки [164] A marker of terminal differentiation [164]

Таблица 1 (продолжение)
Table 1 (continued)

Рецептор Receptor	Популяция γδT γδT population	Лиганд Ligand	Функция Function
CD69	γδT в составе PBMC [60, 226], Vδ1, Vδ2 [127] γδT as part of PBMC [60, 226], Vδ1, Vδ2 [127].	Gal-1	Маркер ранней активации лимфоцитов, регулирует секрецию IFNγ, IL-17 и IL-22 [33] A marker of early activation of lymphocytes, regulates the secretion of IFN γ , IL-17 and IL-22 [33]
CD80/CD86	Vδ1, Vδ2 [127]	CTLA-4, CD28	Модулирование активности клетки-мишени Modulating the activity of the target cell
CD95 (Fas)	Vδ1 [221]	CD95L	Маркер готовности клетки к апоптозу A marker of cell readiness for apoptosis
CD95L (FasL)	Vδ1 [221]	CD95	Апоптоз Apoptosis
CD103	Vδ1, Vδ3 (mRNA) [41], Vδ1 [109]	Е-кадгерин E-cadherin	Адгезия к эпителию Adhesion to the epithelium
CD107a	Vδ1 [60] Vδ1 Vδ2, Vδ3 (mRNA) [41]		Маркер дегрануляции в результате активации клетки A marker of degranulation as a result of cell activation
CD122 (IL-2Rβ)	Vδ1 [109] (mRNA)	IL-2	Пролиферация Proliferation
CD137	Vδ1, Vδ2, Vδ3 [41]	CD137L	Маркер активации, костимуляторная молекула для активации макрофагов и дендритных клеток [169] An activation marker, a costimulatory molecule for the activation of macrophages and dendritic cells [169]
CD161	Vδ1, Vδ2, Vδ3 [41]	LLT-1	Ингибирование Inhibition
CD226	Vδ1, Vδ2, Vδ3 [41] (mRNA)	CD112, CD155	Адгезия, помогает в лизисе клеток гепатоцеллюлярной карциномы [239] Adhesion, helps in the lysis of hepatocellular carcinoma cells [239]
CD247	Vδ1 [109] (mRNA)	γδTCR	CD ζ-цепь, образует с γδTCR гетеродимер [32] CD ζ is a chain that forms a heterodimer with γδTCR [32]
CD272 (BTLA)	Vδ2 [118]	CD160, вирус герпеса, LIGHT CD160, herpes virus, LIGHT	При связывании с CD160, вирус герпеса – ингибция, при связывании с LIGHT [166] When binding to CD160, herpes virus is inhibited when binding to LIGHT [166]

Таблица 1 (окончание)
Table 1 (continued)

Рецептор Receptor	Популяция $\gamma\delta$ T $\gamma\delta$ T population	Лиганд Ligand	Функция Function
CD357	$\gamma\delta$ Treg [3] V δ 1, V δ 3 (mRNA) [41]	GITRL	Активация, пролиферация, выработка цитокинов, защита от апоптоза Activation, proliferation, cytokine production, protection from apoptosis
HLA-DR	V δ 1 [109], V δ 2 [81, 127], V δ 3 [134]	$\alpha\beta$ TCR	Презентация или кросспрезентация антигенов как CD4⁺, так и CD8⁺ $\alpha\beta$T-лимфоцитам [14, 151] Presentation or cross-presentation of antigens to both CD4 ⁺ and CD8 ⁺ $\alpha\beta$ T lymphocytes [14, 151]
CD85J (ILT2, LILRB1)	V γ 9V δ 2 [125]	Молекулы МНС класса I MHC Class I molecules	Ингибирование Inhibition
TRAIL	V δ 1, V δ 2 [262]	TRAIL-R1 (DR4), TRAIL-R2 (DR5), TRAIL-R3 (DcR1), TRAIL-R4 (DcR5)	Связывание с DR4 или DR5 инициирует апоптоз мишени, связывание с DcR1 или DcR5 позволяет мишени избежать апоптоза Binding to DR4 or DR5 initiates apoptosis of the target, binding to DcR1 or DcR5 allows the target to avoid apoptosis
Notch	V δ 2 [73]	Notch ligands (Delta-like-1, Delta-like-3, Delta-like-4; Jagged 1, Jagged 2)	Стимуляция пролиферации, стимуляция цитотоксичности в отношении опухолевой клетки Stimulation of proliferation, stimulation of cytotoxicity against a tumor cell

пом CD45RA⁺CD27⁻, экспрессирующие рецепторы для возвращения в очаги воспаления: они слабо представлены в лимфатических узлах, хотя в изобилии присутствуют в очагах воспаления, и проявляют эффекторные функции [52, 203]. Эти субпопуляции $\gamma\delta$ T-клеток обладают разной пролиферативной активностью, а T_{CM} обладают способностью дифференцироваться антигенне-зависимым образом в T_{EM} и T_{EMRA} [19]. Например, установлено, что в некоторых опухолях находятся V δ 1 T-клетки с фенотипом T_{CM} или T_{EM} и V δ 2 T-клетки с фенотипом T_{EM} или T_{EMRA} [131, 132].

2.1. $\gamma\delta$ TCR и его лиганды

Рецептор $\gamma\delta$ TCR, экспрессируемый этими клетками и определяющий их принадлежность к отдельному подклассу Т-лимфоцитов, не требует презентации антигена в составе МНС. Несмо-

тря на это некоторые субпопуляции $\gamma\delta$ T-клеток сохранили способность распознавания некоторых молекул локуса МНС (HLA) своими $\gamma\delta$ TCR (табл. 1) вне зависимости от наличия пептида в составе МНС [10, 46]. Полагают, что такие $\gamma\delta$ T-клетки являются аллореактивными [5, 291]. В литературе не удалось найти достаточно убедительной информации о возможных корецепторах, необходимых для распознавания по аналогии $\alpha\beta$ TCR. Одним из возможных кандидатов на функцию корецептора при распознавании антигена $\gamma\delta$ TCR считают бутирофилины и бутирофилиноподобные молекулы (Btnl/BTNL) [268], а также CD27 и NKG2D [195]. Полагают, что простого связывания $\gamma\delta$ TCR с родственным ему антигеном достаточно для активации $\gamma\delta$ T-клетки. Следует отметить, что аффинность большинства

ТАБЛИЦА 2. ХЕМОКИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ НА γδT-КЛЕТКАХ

TABLE 2. CHEMOKINE RECEPTORS ON γδT CELLS

Рецептор Receptor	CD	Популяция γδT γδT population	Лиганд Ligand	Итог взаимодействия рецептора с лигандом Result of the interaction of the receptor with the ligand
CCR1	CD191	Vδ1, Vδ2 [71]	CCL3 (MIP-1α), CCL5 (RANTES), CCL7 (MCP-3), CCL23 (MPIF-1)	Миграция в зону воспаления [35] Migration to the inflammatory zone [35]
CCR2	CD192	Vδ1, Vδ2		Миграция в опухоли: поджелудочная железа [39], легкие [47], предстательная железа, печень, молочная железа [117] Migration to tumors: pancreas [39], lungs [47], prostate, liver, mammary gland [117]
CCR3	CD193	Vδ1, Vδ2 [71]	CCL11 (eotaxin), CCL26 (eotaxin-3), CCL7 (MCP-3), CCL13 (MCP-4), CCL5 (RANTES)	Миграция в зону воспаления Migration to the area of inflammation
CCR4	CD194	Vδ1, Vδ2 [299]	CCL2 (MCP-1), CCL4 (MIP-1), CCL5 (RANTES), CCL17 (TARC), CCL22	Миграция в лимфатические узлы Migration to the lymph nodes
CCR5	CD195	Vδ1 [47], Vδ2 [71]	CCL3 (MIP-1α), CCL4 (MIP-1β) и CCL5 (RANTES) [71]	Миграция в поджелудочную железу [39], в полость сустава при ревматоидном артрите [154], миграция в легкие при опухоли [47], миграция в зону воспаления [71] Migration to the pancreas [39], to the joint cavity in rheumatoid arthritis [154], migration to the lungs in tumors [47], migration to the inflammatory zone [71]
CCR6	CD196	Vδ1 (Tγδ17), Vδ1, Vδ2 [71]	CCL20 (MIP-3α)	Миграция в эпидермальный слой кожи [65], миграция в слизистые оболочки [61, 114], миграция в поджелудочную железу [39], миграция в легкие при опухоли [47] Migration to the epidermal layer of the skin [65], migration to the mucous membranes [61, 114], migration to the pancreas [39], migration to the lungs in case of a tumor [47]
CCR7	CD197	Vδ1, Vδ2 [71]	CCL19 и CCL21	Миграция в лимфатические узлы [71] Migration to the lymph nodes [71]
CCR9	CDw199	Vδ2	CCL25	Тонкий кишечник, эпидермальный слой кожи [183, 248] The small intestine, the epidermal layer of the skin [183, 248]
CCR10		γδT мышь, Vδ1 человек γδT mouse, Vδ1 human	CCL27 (CTACK) [65, 85]	Миграция в эпидермальный слой кожи [94, 165] Migration into the epidermal layer of the skin [94, 165]
CXCR1 (IL8Rα)	CD128	Vδ1 [71]	CXCL5, CXCL6, CXCL8	Миграция в зону воспаления [96] Migration to the inflammatory zone [96]
CXCR2 (IL8Rβ)	CD182	Vδ1, Vδ2 [71]	IL-8, CXCL2, CXCL3, CXCL5, CXCL1	Миграция в зону воспаления Migration to the area of inflammation

Таблица 2 (окончание)
Table 2 (continued)

Рецептор Receptor	CD	Популяция $\gamma\delta$ T $\gamma\delta$ T population	Лиганд Ligand	Итог взаимодействия рецептора с лигандом Result of the interaction of the receptor with the ligand
CXCR3	CD183	V δ 1, V δ 2	CXCL10, CXCL11	Миграция в полость сустава при ревматоидном артрите [154], трансэндотелиальная миграция [183], миграция в зону воспаления [71] Migration to the joint cavity in rheumatoid arthritis [154], transendothelial migration [183], migration to the inflammatory zone [71]
CXCR4	CD184	V δ 1, V δ 2	SDF-1/CXCL12	Трансэндотелиальная миграция [183] Transendothelial migration [183]
CXCR5	CD185	V δ 1, V δ 2 [71]	RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β	Миграция в фолликулы лимфатических узлов [15] Migration to the follicles of lymph nodes [15]

$\gamma\delta$ TCR к антигенам низкая, но благодаря высокой плотности молекул $\gamma\delta$ TCR на поверхности клетки создается высокая avidность связывания с антигеном [31]. Исходя из этой концепции, для $\gamma\delta$ TCR антигенами могут быть практически любые молекулы, присутствующие на поверхности клеток или в окружающем внеклеточном пространстве. В этом смысле аналогии между мышинной моделью и человеком несостоятельны, экспериментальные модели наподобие моделей с трансгенными мышами для подтверждения сродства антигена определенным рецепторам в человеческой модели невозможны.

Тем не менее на сегодняшний день известно несколько лигандов для человеческого $\gamma\delta$ TCR: молекулы локуса HLA – HLA-A24 [34], HLA-B27-ci [46], HLA-A2 [225], HLA-A 24:2 [105], HLA-A2/MART-1 [10]; структурные аналоги молекулы локуса HLA – CD1a [258], CD1d [134], CD1c [206], MICA/B, ULBP4; бутирофилины BTN3A1, BTN2A1, BTN1L3; суперантигены некоторых бактерий и другие молекулы (табл. 1).

Т-лимфоциты, экспрессирующие $\alpha\beta$ TCR, распознают фрагменты антигена в составе комплекса антигенпредставляющих молекул главного комплекса гистосовместимости. Помимо молекул локуса HLA у человека функцию антигенпрезентации выполняют молекулы семейства CD1 (CD1a, CD1b, CD1c и CD1d) и рецептор MR1 (MHC class I-related). Эти рецепторы необходимы для распознавания липидных антигенов Т-клетками [205, 252] и экспрессируются на поверхности некоторых профессиональных антигенпрезентирующих клеток: В-лимфоциты, дендритные клетки [11] и клетки Лангерганса.

Рецептор MR1 экспрессируется клетками в условиях метаболического стресса, раковыми клетками, инфицированными бактериями клетками [107, 241, 284]. MR1 связывает метаболиты, полученные в результате бактериального биосинтеза рибофлавина или фолиевой кислоты [112, 124]. Поскольку млекопитающие не обладают способностью синтезировать витамины группы В, эти небольшие молекулы действуют как индикатор бактериальной инфекции [112]. MR1 презентует метаболиты витаминов группы В лимфоцитам MAIT (Mucosal-associated invariant T cells) – это Т-клетки, экспрессирующие инвариантную α -цепь TCR и локализованные в слизистой оболочке [236]. Логика распознавания антигена в комплексах $\alpha\beta$ TCR-липид-CD1 и $\alpha\beta$ TCR-метаболит-MR1 такая же, как и для обычного взаимодействия $\alpha\beta$ TCR с молекулами локуса HLA [252]. Несмотря на это, установлено, что некоторые аутореактивные $\alpha\beta$ TCR, рестриктированные по молекулам CD1a и CD1c, могут напрямую контактировать с этими антигенпрезентирующими молекулами, не вступая в контакт с липидом, расположенным «внутри» этих молекул [11, 277]. Установлено, что V δ 1, V δ 2 и V δ 3 Т-клетки связываются с тетрамерами MR1, так же не касаясь метаболита в составе этого рецептора [198].

Молекулы CD1a [258], CD1c [206], CD1d [134] являются лигандами $\gamma\delta$ TCR V δ 1 Т-клеток. $\gamma\delta$ Т-клетки амплифицируются в ответ на распознавание $\gamma\delta$ TCR-лигандов, поэтому $\gamma\delta$ Т-клетки не только обладают характеристиками клеток врожденного иммунитета, но и участвуют в реакциях адаптивного иммунитета [266, 270]. В отличие от

ТАБЛИЦА 3. РЕЦЕПТОРЫ γδT-КЛЕТОК, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ИХ АКТИВНОСТЬ

TABLE 3. RECEPTORS OF γδT CELLS REGULATING THEIR ACTIVITY

Рецептор Receptor	CD	Популяция γδT γδT population	Лиганд Ligand	Итог взаимодействия рецептора с лигандом Result of the interaction of the receptor with the ligand
LIRB1/ILT2	CD85J	Vγ9Vδ2 [139]	HLA-G [139], HLA-I, UL-18 (CMV) [156]	Ингибирование [139] Inhibition [139]
KIR2DL1	CD158a	γδT cell	HLA-C2 [280]	Ингибирование цитотоксичности Inhibition of cytotoxicity
KIR2DL2/3	CD158b	γδ cell [167, 280], Vδ1 [41]	HLA-C1, HLA-C2 [167, 280]	Ингибирование цитотоксичности Inhibition of cytotoxicity
KIR2DL4 (mRNA)	CD158D	Vδ1, Vδ2, Vδ3 [41]	HLA-G	Ингибирование Inhibition
KIR2DS1	CD158h	Vδ1, Vδ2 [184]	sHLA-I [184], HLA-C2 (C*02, C*04, C*05, C*06) [167]	Активация [156], при связывании с sHLA-Cw4 или sHLA-I – апоптоз [184] Activation [156], when binding to sHLA-Cw4 or sHLA-I – apoptosis [184]
KIR2DS2	CD158j	Vδ1, Vδ2 [184]	sHLA-I [184], HLA-A*1101, HLA-C C1 [167]	Активация [156], при связывании с sHLA-Cw3 или sHLA-I – апоптоз [184] Activation [156], when binding to sHLA-Cw3 or sHLA-I – apoptosis [184]
KIR3DL2 (mRNA)	CD158K	Vδ1, Vδ2, Vδ3 [41]	Молекулы МНС класса I MHC class I	Ингибирование Inhibition
KLRD1	CD94	Vδ1 [60, 109]	HLA-E	Корецептор для NKG2A и NKG2C, в зависимости от этого проводит в клетку ингибирующий или активирующий сигнал The coreceptor for NKG2A and NKG2C, depending on the receptor, conducts an inhibitory or activating signal into the cell
NKG2A	CD159a	Vδ1 (mRNA) [41], Vδ2 [199]	HLA-E	Ингибирование Inhibition
NKG2C	CD159c	Vδ1, Vδ2 [60, 109], Vδ3 [41]	HLA-E	Активация Activation
NKG2D	CD314	Vδ1 [60, 109], Vγ9Vδ2 [222], Vδ2 [292], Vδ3 (mRNA) [41]	MICA/B [272] ULBP4 [108]	Активация, цитотоксичность Activation, cytotoxicity
NKG2F (mRNA)		Vδ1 [109]	Нет данных No data	Нет данных No data
NKp30		Vδ1 [109], Vδ2 [292], Vδ1, Vδ3 (mRNA) [41]	B7-H6 [156]	Активация Activation
NKp44		Vδ1 [109, 292]	B7-H6 [156]	Активация Activation
NKp46	CD335	Vδ1 [109], Vδ2 [292], Vδ3 (mRNA) [41]	B7-H6 [156]	Активация Activation
KLRC3 (mRNA)		Vδ1 [109]	Нет данных No data	Ген семейства NKG2, влияет на экспрессию NKG2E [295] Gene of the NKG2 family affects the expression of NKG2E [295]

Таблица 3 (окончание)
Table 3 (continued)

Рецептор Receptor	CD	Популяция $\gamma\delta$ T $\gamma\delta$ T population	Лиганд Ligand	Итог взаимодействия рецептора с лигандом Result of the interaction of the receptor with the ligand
DNAM1	CD226	V δ 2 [199]	Nectin-2 (CD112), PVR (CD155)	Активация Activation
KLRG1/MAFA		V δ 2 [199]	E-cadherin, N-cadherin	Ингибирование [295] Inhibition [295]
FcγRIII	CD16	V δ 1, V δ 2, V δ 3 [60]	IgG	Антителозависимая клеточная цитотоксичность Antibody-dependent cellular cytotoxicity
BTLA	CD272	V δ 2 [199]	CD270 (TNFRSF14, HVEM) [69]	Ингибирование Inhibition
PD1	CD279	V δ 2 [199], V δ 1, V δ 2 [292] V δ 3 [41]	PD-L1 (CD274), PD-L2 (CD273) [229]	Ингибирование Inhibition
TIGIT		V δ 2 [199], V δ 1, V δ 2 [60] V δ 3 (mRNA) [41]	Nectin-2 (CD112), PVR (CD155) [209], Nectin-2 (CD113) [229]	Ингибирование Inhibition
VISTA		V δ 2 [199]	PSGL-1 [271]	Ингибирование Inhibition
LAG3	CD223	V δ 2 [199], V δ 1 и V δ 3 (mRNA) [41]	LSECTin [209]	Ингибирование Inhibition
TIM3		V δ 2 [199], V δ 1, V δ 2 [60], V δ 1, V δ 3 (mRNA) [41]	Ceacam-1 [209]	Ингибирование Inhibition
CTLA-4	CD152	V δ 1, V δ 2 [127], V δ 1, V δ 3 (mRNA) [41]	CD80/CD86	Ингибирование Inhibition
	CD28	V δ 1, V δ 2 [127]	CD80/CD86	Активация Activation
2B4	CD244	V δ 1, V δ 2 [60]	CD48	Активация/ингибирование Activation/inhibition
NK1 (NK28)	CD160	V δ 1, V δ 2 [60]	CD270 (TNFRSF14, HVEM)	Ингибирование Inhibition
KLRB1	CD161	V δ 3 [134], V δ 1 [109]	LLT1 [101]	Ингибирование Inhibition
TLR1, TLR2, TLR3, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8		V δ 1 [263], V δ 2 [44]	Молекулярные паттерны, ассоциированные с опасностью (DAMP), или молекулярные паттерны, ассоциированные с патогенами (PAMP) Danger-associated molecular patterns (DAMPs) or pathogen- associated molecular patterns (PAMPs)	Активация/ингибция Activation/inhibition
IL-2Rα	CD25		IL-2	Пролиферация Proliferation
IL-2Rβ (mRNA)	CD122	V δ 1 [109]	IL-2	Пролиферация Proliferation

αβTCR, который распознает чужеродный пептид в составе молекулы локуса МНС, рецептор γδTCR Vδ1 Т-клеток взаимодействует с рецептором CD1a, не касаясь антигена в составе этой молекулы [11]. В результате такого связывания инициируется пролиферация γδТ-клеток, продукция ими цитокинов IL-2, IFNγ, IL-17, клетка приобретает эффекторные свойства и способна лизировать клетку-мишень за счет перфорин- и Fas-опосредованной цитотоксичности [224].

Молекулы, родственные белкам семейства B7 – бутирофилины (BTN3A1 (CD277), BTN2A1, BTN1A1). Этим молекулы экспрессируются клетками в различных тканях [206] и отвечают за стимуляцию γδТ-клеток фосфоантигенами – органическими молекулами, содержащими пиррофосфат [72]. Фосфоантигены появляются в раковых клетках или в клетках, зараженных бактериями [210]. Внутриклеточные фосфоантигены связываются с цитозольным доменом B30.2 BTN3A1 [210]. После этого BTN3A1 взаимодействует с BTN2A1, который своим экстраклеточным доменом взаимодействует с Vγ9. Такой механизм распознавания внутриклеточного пиррофосфата называется «изнутри наружу» и доказан для Vγ9Vδ2TCR [200]. Передача сигнала в этом случае зависит от параллельного взаимодействия γδTCR с рецептором CDR3 на поверхности клетки-мишени [100]. Установлено, что BTN1A1 аналогично взаимодействует с Vγ4TCR [146, 268].

Таким образом, общей закономерностью для γδТ-клеток является отсутствие необходимости непосредственного контакта γδTCR с фрагментом антигена в составе антигенпредставляющих рецепторов, что в корне отличается от механизма распознавания в случае с αβTCR.

Аннексин А2 – индуцируемый стрессом фосфолипидсвязывающий белок, участвующий в онкогенезе, регуляции окислительно-восстановительного потенциала и заживлении ран. Экспрессия Аннексина А2 на мембране клеток является сигналом опасности для γδТ-клеток, которые защищают хозяина от рака и инфекций. В результате распознавания Аннексина А2 при помощи γδTCR γδТ-клетка активируется и пролиферирует [98, 138].

Установлено, что Vγ4Vδ5 и Vγ9Vδ1 Т-клеток распознают на некоторых раковых клетках, а также зараженных цитомегаловирусом эндотелиальных клетках, рецептор эфрина А2 (EphA2: ephrin receptor A2) и рецептор эндотелиального белка С (EPCR: endothelial protein C receptor) соответственно [220]. Результатом такого распознавания является активация γδТ-клетки.

Ядерный белок hMSH2 (human MutS homologue 2) является критическим элементом системы репарации несоответствий ДНК и может экспрессироваться на поверхности эпителиальных опухолевых клеток. Этот белок распознается γδTCR и NKG2D, что приводит к клеточной цитотоксичности в отношении опухолевых клеток [38]. Рецептор γδTCR напрямую также способен распознавать антигены различных бактерий (табл. 1). Более того, итогом такого распознавания может стать прямая цитотоксичность γδТ-клеток в отношении зараженных бактериями клеток [279].

2.2. Рецепторы, контролирующие цитотоксичность γδТ-клеток в отношении мишени

γδТ-клетки обладают выраженной цитотоксичностью в отношении инфицированных и трансформированных клеток независимым от МНС образом. Они могут напрямую распознавать опухолевые клетки через свои γδTCR или рецепторы группы NKR. γδТ-клетки способны секретировать IFNγ и TNFα, выполнять функции презентации антигена для активации αβТ-лимфоцитов (субпопуляция γδТ_{APC}), могут эффективно воздействовать на клетки-мишени благодаря АЗКЦ [219], реализуемой за счет экспрессии CD16 [60].

Рецепторы MICA и MICB (MHC class I chain-related proteins A and B) и ULBP (UL16-binding proteins) – поверхностные гликопротеины, относятся к белкам семейства МНС I класса. Эти рецепторы не связаны с β2-микроглобулином, не презентуют антиген, не проводят сигнал в клетку, начинают экспрессироваться клетками при стрессе, а также экспрессируются раковыми клетками [37, 232]. Взаимодействие рецепторов NKG2D естественных киллеров, цитотоксических Т-лимфоцитов [66, 188, 301] или γδТ-клеток [136] с клетками-мишенями, экспрессирующими MICA, MICB или ULBP, приводит к прямой цитотоксичности лимфоцитов в отношении мишени. Помимо NKG2D Т-клетки Vδ1 способны распознавать MICA/B также при помощи γδTCR [75]. Установлено, что γδTCR и NKG2D не конкурируют за связывание MICA/B, распознавая разные сайты связывания этих молекул. Результатом взаимодействия NKG2D с его лигандами будет являться цитотоксичность γδТ-клетки в отношении мишени за счет гранул с перфорином, гранзимом [217, 280], Fas/FasL-опосредованного механизма, продукции цитокинов [224] либо за счет механизмов взаимодействия рецепторов смерти TRAIL/TRAILR [253, 255]. Некоторые клетки, например трофобласт, способны избегать

цитотоксичности $\gamma\delta$ T-клеток путем интернализации их рецептора NKG2D [242].

При бактериальных инфекциях количество $\gamma\delta$ T-клеток в периферической крови может увеличиваться до 50% от общего количества циркулирующих T-клеток [263]. Помимо эндогенных антигенов $\gamma\delta$ T-клетки распознают экзогенные антигены на поверхности инфицированных бактериями или вирусами клеток, в составе простейших или бактерий [79]. Результатом такого распознавания будет уничтожение бактерии или инфицированных клеток за счет высвобождения гранул, содержащих перфорин, гранзим, гранулизин и дефензины [53, 57], сопровождающееся продукцией цитокинов [77] и иницией воспаления. Для распознавания экзогенных антигенов $\gamma\delta$ T-клетки используют как $\gamma\delta$ TCR, так и TLR, NOTCH, NKG2D [13, 263]. В зависимости от патогена $\gamma\delta$ T-клетки могут приобретать свойства одного из описанных выше и характерных для них подклассов и продуцировать $IFN\gamma$ и $TNF\alpha$ в ответ на внутриклеточные патогены либо продуцировать IL-4, IL-5, IL-13 во время иммунных реакций на паразитов, либо продуцировать IL-17 для защиты от внеклеточных бактерий и грибов [78].

Взаимодействие лигандов с $\gamma\delta$ TCR в комбинации с взаимодействием соответствующих лигандов с TLR1, TLR2, TLR3, TLR5 или TLR6 приводит к активации $\gamma\delta$ T-клеток, продукции цитокинов, хемокинов, инициации ими адаптивного иммунного ответа при бактериальной или вирусной инфекции. Установлено, что лиганды TLR3 и TLR7 способны косвенным образом стимулировать лизис раковых клеток $\gamma\delta$ T-клетками. Более того, лиганды TLR8 устраняют подавляющую активность проникающих в опухоль V δ 1 T-клеток в отношении $\alpha\beta$ T-клеток и дендритных клеток [263].

Как V δ 1, так и V δ 2 T-клетки проникают в опухоли и участвуют в иммунологическом надзоре за трансформированными клетками и обладают цитотоксичностью в их отношении. Помимо описанных уже NKR в элиминировании опухолей также принимают участие Notch-рецепторы, играющие роль в модуляции антигенспецифической пролиферации $\gamma\delta$ T-клеток, их способности лизировать опухолевые мишени и секретировать $IFN\gamma$ при стимуляции [73]. В свою очередь опухолевые клетки обладают различными способами реализации механизмов резистентности, в том числе подавляющими активность $\gamma\delta$ T-клеток за счет лигандов для контрольных точек BTLA, PD1, TIGIT, VISTA, LAG3, TIM3, CTLA-4, 2B4, NK1 (NK28), KLRB1, которые экспрессируют-

ся различными субпопуляциями $\gamma\delta$ T-клеток (табл. 3) [60, 130, 170, 223]. Связывание TRAIL $\gamma\delta$ T-клеток с его рецепторами на поверхности клетки-мишени, в том числе опухолевой клетки, такими как TRAIL-R1 (DR4) и TRAIL-R2 (DR5), индуцирует апоптоз мишени благодаря активации каскада каспаз [253, 255]. Шеддинг DR4 и DR5, а также экспрессия рецепторов-обманок TRAIL-R3 (DcR1) и TRAIL-R4 (DcR5) позволяет опухолевым клеткам избегать цитотоксичности со стороны $\gamma\delta$ T-клеток [45, 115, 150, 162, 172]. В отношении опухолевых клеток $\gamma\delta$ T-клетки способны реализовывать A3KЦ. Это связано с экспрессией V δ 1, V δ 2, V δ 3 T-клетками Fc γ RIII (CD16) [90, 119]. Установлено, что в отношении инфицированных вирусом клеток A3KЦ реализуется преимущественно V δ 2 T-клетками [123, 244], а в отношении раковых клеток – преимущественно V δ 1 T-клетками [119].

2.3. Рецепторы, контролирующая активность $\gamma\delta$ T-клеток

NKR – рецепторы, экспрессируемые естественными киллерами, которые по их функции разделяют на активирующие и ингибирующие [247]. На $\gamma\delta$ T-клетках обнаружена экспрессия некоторых из них (табл. 3). Для V δ 1-клеток кишечника в зависимости от наличия или отсутствия воспаления описана разная экспрессия мПНК и белков [60, 109]: 1) в физиологических условиях эти клетки экспрессируют мПНК активирующих NKR: NKG2D, NKG2C, NKG2F, KLRC3; мПНК NCR (natural cytotoxicity receptors): NKp46 и NKp44, а также мПНК CD122, CD247(CD3 ζ); 2) в условиях воспаления эти клетки содержат мПНК CD71, CD52, CD161, NKG2C и белков перфорин, NKG7 (natural killer cell granule protein 7), гранзим В. Ранее показано, что у здоровых доноров $\gamma\delta$ T-клетки (точнее их субпопуляции V δ 1 и V δ 2) не экспрессируют NKp44 и NKp46 [199]. По данным других исследователей, повышенная цитотоксичность $\gamma\delta$ T-клеток в отношении опухолей коррелирует с повышенной экспрессией NKp30 и NKp46 [153, 222]. Обнаружены субпопуляции V δ 1 и V δ 2 [254, 292], экспрессирующие рецепторы NKp30, NKp44, NKp46 на поверхности мембраны при системной красной волчанке [292], ишемической болезни сердца [127].

Помимо активирующих рецепторов, $\gamma\delta$ T-клетки, как и NK-клетки, экспрессируют на своей поверхности ингибирующие рецепторы, которые, взаимодействуя со своими лигандами на поверхности клеток-мишеней, снижают их цитотоксичность. К таким парам рецепторов относят KIR2DL1 ($\gamma\delta$ T) / HLA-C2 (мишень) и KIR2DL3 ($\gamma\delta$ T) / HLA-C1 (мишень) [242]. Так же как и у

NK-клеток, у γδТ-клеток растворимый sHLA-G ингибирует пролиферацию, а также ингибирует секрецию IFN γ , индуцированную фосфоантигеном. Этот эффект связан с экспрессией V γ 9V δ 2 Т-клетками ILT2, так как ILT4 и KIR2DL4 они не экспрессируют [139]. Как и в случае с естественными киллерами для V δ 1 или V δ 2 Т-клеток установлено, что связывание KIR2DS1 или KIR2DS2 с растворимым sHLA-I приводит к апоптозу. Также установлено, что апоптоз γδТ-клеток может быть инициирован и другими парами лиганд-рецепторных взаимодействий с растворимыми формами молекул локуса HLA: sHLA-Cw3 — KIR2DS2, sHLA-Cw4 — KIR2DS [184].

V δ 2 Т-клетки экспрессируют несколько активирующих рецепторов, включая NKG2D, DNAM1, NKp30 [199], CD28 [127]. Т-клетки V δ 2 экспрессируют ингибирующие рецепторы и контрольные точки иммунитета NKG2A [199], CTLA-4 [127], KLRG1, BTLA, PD1, TIGIT, VISTA и на низком уровне экспрессируют LAG3 и TIM3 [199], CD160, 2B4 [60] (табл. 2). Контрольные точки играют важное значение в регуляции активности γδТ-клеток. Например неблагоприятный прогноз и снижение пятилетней выживаемости пациентов с меланомой коррелирует с увеличением количества LAG3⁺ V δ 2 Т-клеток [70].

V δ 2 Т-клетки в условиях *in vitro* после добавления антигена повышают экспрессию PD-1. Повышенная экспрессия этого рецептора V δ 2 Т-клетками обнаружена при различных раковых заболеваниях [26, 55, 84, 89]. Блокада PD1 способна усиливать цитотоксичность и продукцию IFN γ , хотя некоторые исследователи не подтвердили влияния блокады на функцию γδТ-клеток [88, 89, 237]. Соэкспрессия различных контрольных точек на одной и той же γδТ-клетке снижает секрецию ими IFN γ , TNF α [273] и может влиять на успех терапии при помощи блокады контрольных точек [126, 273]. Вышеуказанные данные свидетельствуют в пользу многообразия пересечения путей внутриклеточных сигналов от различных активирующих и ингибирующих рецепторов, способных по-разному изменить поведение γδТ-клеток.

Таким образом, NKR и другие рецепторы, контролирующие активность γδТ-клеток, могут экспрессироваться в различных комбинациях в зависимости от типа субпопуляции и ее локализации, а также в зависимости от наличия или отсутствия патологического процесса. Это многократно увеличивает количество способов регуляции локального воспаления и системного иммунного ответа этими клетками.

3. Продукция цитокинов γδТ-клетками

Установлено, что, подобно αβТ-лимфоцитам, γδТ-клетки могут дифференцироваться в различные эффекторные клетки и продуцировать широкий спектр хемокинов и цитокинов, включая IFN γ , TNF α , IL-17, IL-21 и IL-22 [230]. Продукция цитокинов γδТ-клетками обычно определяет их принадлежность к эффекторным (IL-8, IL-17, IFN γ , TNF α) или регуляторным (IL-4, IL-10, TGF- β) популяциям [178], о чем указано выше. В дополнение к этому следует отметить, что при активации эффекторные γδТ-клетки продуцируют провоспалительные цитокины в дополнение к своим цитотоксическим функциям [175]. Например, γδТ17 способны секретировать IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-23, TNF α , GM-CSF [178]. γδТ-клетки периферической крови играют защитную роль во время беременности, секретировав блокирующий фактор, индуцируемый прогестероном (PIBF) и IL-10 [185].

В свою очередь цитокины, продуцируемые клетками микроокружения могут влиять на фенотип, функции и дифференцировку γδТ-клеток. Установлено, что IL-2 и IL-15 являются индукторами цитотоксичности γδТ-клеток, а IL-2 и IL-7, необходимы для выживания и пролиферации Т-клеток. IL-2 и IL-15 активируют дифференцировку γδТ-клеток [197].

Установлена повышенная секреция IFN γ γδТ-клетками в присутствии IL-18 и IL-12 [243]. Активация цитотоксичности и секреции IFN γ γδТ-клетками происходит в присутствии IL-12, IL-18, IL-21 и IL-36 γ [219]. В присутствии IL-1 β , IL-23 [201], TGF- β [161] γδТ-клетки начинают секретировать IL-17. Другими исследователями установлено, что эффекторные свойства и цитотоксичность γδТ-клеток подавляются в присутствии IL-10 и TGF- β [290]. Микроокружение опухолевой ткани способствует приобретению γδТ-клетками проопухолевого фенотипа — этому могут способствовать цитокины TGF- β , IL-4, IL-21. Культивирование V γ 9V δ 2 и V δ 1 Т-клеток в присутствии TGF- β , IL-2 индуцирует экспрессию FoxP3⁺ в этих клетках, что свидетельствует в пользу приобретения ими регуляторного фенотипа [28]. На дифференцировку V γ 9V δ 2 и V δ 1 Т-клеток в сторону регуляторного фенотипа также влияет IL-21 [27]. Полученные в присутствии IL-21 γδТ-клетки секретируют IL-8, IL-10 и аденозин, привлекая тем самым MDSC (Myeloid-derived suppressor cells) и нейтрофилы.

4. Основные популяции γδТ-клеток человека и их функции

Несмотря на множество работ, описывающих свойства и функции γδТ-клеток в настоя-

щее время отсутствует ясное понимание того, какие субпопуляции $\gamma\delta$ Т-клеток вносят вклад в противоинфекционную или противоопухолевую защиту. Более того, отмечено, что некоторые субпопуляции могут способствовать росту опухолей или усугублению течения инфекционных заболеваний. Указанные выше известные на сегодняшний день субпопуляции $\gamma\delta$ Т-клеток даже внутри одной опухоли могут принадлежать к огромному количеству кластеров внутри субпопуляций V δ 1, V δ 2 или V δ 3 Т-клеток [203], что многократно усложняет понимание их роли в патогенезе того или иного заболевания. Тем не менее каждый из кластеров или субпопуляций $\gamma\delta$ Т-клеток обладает определенным спектром экспрессии поверхностных молекул, продукцией цитокинов, которые будут определять их преимущественную роль в той или иной патологии. Поэтому далее мы будем рассматривать роль тех или иных популяций $\gamma\delta$ Т-клеток через призму их фенотипа и отмеченных исследователями особенностей функциональной активности.

4.1. V δ 1, V δ 2, V δ 3 Т-клетки

Как уже отмечено выше, наиболее изученными у человека являются V δ 1, V δ 2 и V δ 3 Т-клетки. В настоящее время исследователи сходятся во мнении, что общим и устоявшимся признаком для всех популяций этих клеток является экспрессия γ - и δ -субъединиц Т-клеточного рецептора. Все остальные параметры субпопуляций этих клеток могут быть различными в зависимости от множества параметров: особенности клеточного и цитокинового микроокружения, тип ткани, участие в физиологических или патологических процессах. Данные, которые будут приведены ниже в известной степени противоречивы, что связывают с трудностями выделения субпопуляций этих клеток из тканей, разнообразием механизмов избегания иммунной защиты инфекционными агентами и опухолевыми клетками, недостаточным количеством наблюдений.

$\gamma\delta$ Т-клетки играют важную роль в выявлении и удалении опухолей, избегающих механизмы противоопухолевой защиты. Так, пациенты с дефицитом β 2-микроглобулина реагировали на терапию ингибиторами контрольных точек иммунитета за счет проникновения в опухоль V δ 1 и V δ 3 Т-клеток с высоким цитотоксическим противоопухолевым потенциалом [41]. $\gamma\delta$ Т-клетки, инфильтрирующие различные опухоли толстой кишки, экспрессируют V δ 1, V δ 2 или V δ 3 TCR и отличаются от циркулирующих $\gamma\delta$ Т-клеток. Более того, пропорции этих клеток значительно варьируют в зависимости от типа опухоли и состоят из множества кластеров внутри одной субпопу-

ляции, выделенной из одной и той же опухоли. Среди клеток субпопуляции V δ 3 обнаружен кластер, обладающий сниженными противоопухолевыми эффекторными функциями и экспрессией несколько медиаторов, способствующих развитию опухоли [203].

Другие исследователи свидетельствуют о том, что проникающие в опухоль $\gamma\delta$ Т-клетки положительно связаны с выживаемостью пациентов при всех видах рака. Присутствие Т-клеток V δ 1 в нераковых тканях легких является предиктором устойчивой ремиссии, что связывают с их активностью даже после резекции опухоли [129]. V δ 1 Т-клетки, выделенные из опухолевых образований при колоректальном раке, характеризуются эффекторной и цитотоксической активностью, экспрессией мРНК гранулизы, перфорина, CD244 и NKp46 [203], повышенной по сравнению с V δ 2 и V δ 3 Т-клетками экспрессией рецепторов TIGIT, PD-1, CD38, CD39, CD103. V δ 2 Т-клетки из тех же образований экспрессировали мРНК перфорина, гранзимы К, гранзима В, рецепторов KLRG1, KLRC1 (NKG2A) и KLRB1 (CD161) [203], а значит также обладали цитотоксическим потенциалом.

Несмотря на указанные выше факты, исследователи отмечают, что при некоторых опухолях перевес в сторону увеличения соотношения V δ 1:V δ 2 способствует опухолевому росту [269]. Некоторые исследователи считают, что складывающийся при раке перевес в сторону V δ 1 Т-клеток связан с повышенным содержанием IL-4 в опухолевом окружении. IL-4 стимулирует секрецию IL-10 V δ 1-клетками, который, в свою очередь, ингибирует активность V δ 2 Т-клеток [137].

Во время цитомегаловирусной (CMV) инфекции и в меньшей степени Эпштейна–Барр (EBV) инфекции, Т-клетки V δ 1 являются медиаторами противовирусного иммунного ответа [104]. Установлено, что V γ 3V δ 1 TCR может напрямую взаимодействовать с комплексом HLA-DR во время CMV-инфекции [49].

$\gamma\delta$ Т-клетки участвуют в противогрибковом иммунитете. Они могут избирательно реагировать на *Candida albicans*, продуцируя высокие уровни IL-17 [59]. Субгеномная репликация вируса гепатита С (HCV) подавляется V γ 9V δ 2 Т-клетками за счет секреции IFN γ . Хронический гепатит В сопровождается снижением циркулирующих V δ 2 Т-клеток, продукции ими IFN γ и цитотоксичности [1].

Установлено, что вакцинация БЦЖ индуцирует быструю пролиферацию V δ 2 Т-клеток [1] и продукцию перфорина [226]. Стимуляция мононуклеаров периферической крови при помощи

M. tuberculosis ранее вакцинированных БЦЖ пациентов приводит к большей пролиферации Т-клеток Vδ2 и продукции моноклеарами IFNγ по сравнению с невакцинированными контрольными группами [227].

Роль Т-клеток Vδ3 остается неясной из-за плохого понимания их происхождения и функциональной роли. Они могут экспрессировать CD4 или CD8, хотя большинство из них дважды отрицательные DN (CD4⁻CD8⁻) γδТ-клетки, которые заселяют эпителий кишечника и *lamina propria* (от 3% до 7%) в норме и при патологии (например, целиакия), печень. Vδ3 Т-клетки также обнаруживают в периферической крови, их количество составляет всего 0,2% от всех Т-лимфоцитов [134]. На основе экспрессии CD56, CD161, CD28, HLA-DR, NKG2D и способности распознавать CD1d-клетки Vδ3-субпопуляции, как правило, относят к клеткам неспецифической врожденной защиты [134]. Т-клетки Vδ3 экспрессируют CD16 и способны к реализации АЗКЦ [134]. Показано, что Vδ3 Т-клетки контролируют созревание дендритных клеток. Vδ3 Т-клетки в определенных условиях приобретают свойства Т-хелперов (Th) 1, Th2 и Th17; реализуют цитотоксичность в отношении CD1d⁺ клеток [134]. Количество Vδ3 Т-клеток в периферической крови увеличивается у пациентов с системной красной волчанкой [202] и при CMV-инфекции [43], ВИЧ-инфекции [233], HCV-инфекции и других вирусных инфекциях [189]. В печени Vδ3 Т-клетки цитотоксичны в отношении как инфицированных, так и неинфицированных вирусом клеток, являясь одним из мощных механизмов разрушения ткани [189].

4.2. γδТ1-клетки

Клетки γδТ1, продуцирующие IFNγ и TNFα, обнаруживают как в периферической крови, так и в различных тканях, включая опухоли [132, 149]. Продукция этими клетками IFNγ может способствовать ингибированию опухолевого роста, поэтому γδТ1 в литературе часто называют противоопухолевыми клетками, улучшающими прогноз течения заболевания. В основе противоопухолевой активности γδТ1 лежит способность к прямой или опосредованной описанными выше механизмами, или антителозависимой цитотоксичности. Противоопухолевую активность γδТ1 связывают с секрецией ими IFNγ и TNFα, которые ингибируют ангиогенез, способствуют активации Th1-клеток и дендритных клеток [149]. Секретция TNFα и IFNγ Vγ9Vδ2-клетками обеспечивает контроль созревания дендритных клеток. Такие дендритные клетки продуцируют цитокины IL-12, IL-1β, TNFα и IFNγ [64].

Дифференцировка в тимусе γδТ-клеток в γδТ1- и γδТ17-клетки, связана с распознаванием антигена Т-клеточным рецептором. Клетки, распознающие антиген своим γδTCR, дифференцируются в γδТ1, а не распознающие — в γδТ17 [91]. В противоречие с этими данными получены свидетельства о том, что распознавание антигена γδTCR необходимо для дифференцировки как γδТ1, так и γδТ17 [158], а сильные сигналы через γδTCR подавляют дифференцировку в γδТ17 [228]. По данным других исследователей, CD27⁺γδТ-клетки в тимусе дифференцируются в γδТ1, тогда как клетки CD27⁻γδТ-клетки — в γδТ17 [194].

Вместе с тем, установлена возможность дифференцировки γδТ1 в γδТ17-клетки в ткани опухоли по мере ее прогрессирования благодаря цитокинам и клеткам микроокружения [148, 192]. Такое перепрограммирование клетками опухолей γδТ1 в γδТ17-клетки может быть одним из механизмов избегания опухолями иммунного надзора [274], что ставит под вопрос терапию опухолей при помощи Vδ1 Т-клеток. На мышинной модели показано, что в основе перепрограммирования опухолевым микроокружением γδТ1 в γδТ17-клетки может лежать изменение пути активации mTor. Установлено, что mTORC1 участвует в дифференцировке γδТ1 и γδТ17, тогда как mTORC2 был необходим для дифференцировки γδТ17, но не γδТ1. Истощение mTORC1 приводит к повышенной экспрессии SOCS1, который, в свою очередь, подавляет экспрессию фактора транскрипции Eomes, что снижает продукцию клетками IFNγ. Напротив, mTORC2 стимулирует дифференцировку γδТ17 за счет подавления продукции митохондриальных ROS (mitoROS) [285].

Полагают, что такая пластичность и способность приобретать свойства разных субпопуляций γδТ-клеток связана с возможностью их поляризации вне тимуса в зависимости от условий в микроокружении [113, 132]. Так, в присутствии разных цитокинов или их сочетаний Vγ9Vδ2-клетки поляризуются в γδТ17-клетки либо в продуцирующие как IFNγ, так и IL-17 γδТ1/γδТ17-клетки, либо продуцирующие как IFNγ, так и TNFα в γδТ1-клетки, либо в продуцирующие только IL-4 γδТ2-клетки, причем для инициации и поддержания их поляризации требуются различные цитокины [18]. Для образования γδТ17 у новорожденных необходимы IL-6, IL-1β и TGF-β, для образования γδТ1/γδТ17 дополнительно необходим IL-23. Цитокины IL-23, IL-1β и TGF-β необходимы для образования клеток памяти γδТ1/γδТ17 и клеток γδТ17 [18]. В экспериментах *in vitro* стимуляция Vγ9Vδ2 γδТ-клеток

различными индукторами приводила к образованию разных фенотипов этих клеток: культивирование в присутствии изопентенилпирофосфата (IPP), IL-12 и анти-IL-4 антител приводило к формированию $\gamma\delta$ T1 субпопуляции, а в присутствии IPP, IL-4 и анти-IL-12 антител приводило к формированию $\gamma\delta$ T2 субпопуляции [260]. В условиях *in vitro* из популяции V γ 9V δ 2 $\gamma\delta$ T-клеток периферической крови в присутствии TGF- β и IL-15 можно получить FoxP3⁺ $\gamma\delta$ Treg-клетки [25], а в присутствии IPP и IL-21 можно получить $\gamma\delta$ Tfh-клетки, которые, благодаря продукции IL-4, IL-10 и CXCL13, способствуют созреванию В-клеток для выработки антител против чужеродных антигенов [6]. Установлено, что в условиях опухолевого роста IL-4 индуцирует превращение противоопухолевых V δ 2, секретирующих IFN γ в V δ 1, продуцирующих IL-10 [137]. Такая же функциональная гетерогенность и пластичность $\gamma\delta$ T-клеток наблюдается при инфекционных и аутоиммунных заболеваниях.

Такой широкий диапазон внетимической поляризации свидетельствует об отсутствии границ между субпопуляциями $\gamma\delta$ T-клеток и что цитокины микроокружения, определяя поляризацию $\gamma\delta$ T-клеток, в конечном итоге определяют роль $\gamma\delta$ T-клеток в физиологическом или патологическом процессе.

4.3. $\gamma\delta$ T17-клетки

Клетки $\gamma\delta$ T17 относят к врожденному звену иммунитета, они продуцируют IL-17, обладают провоспалительными свойствами, обеспечивают защиту от внеклеточных бактериальных и грибковых инфекций [177, 191], участвуют в патогенезе множества аутоиммунных заболеваний и встречаются в периферической крови и в тканях у человека только при патологиях [283].

Человеческие $\gamma\delta$ T-клетки способны продуцировать IL-17 при определенных инфекциях [283], а также после поликлональной активации или после их культивирования с цитокинами IL-23 и IL-6 или IL-7 [18, 152, 155]. Некоторые исследователи полагают, что у человека не существует специфической субпопуляции $\gamma\delta$ T-клеток, секретирующей исключительно IL-17. Эту функцию в определенных условиях выполняют как V γ 9V δ 2 Т-клетки крови, так и V δ 1 Т-клетки в тканях. При этом обе субпопуляции продуцируют IFN γ и обладают цитотоксичностью [18]. Большинство продуцирующих IL-17 $\gamma\delta$ T-клеток экспрессируют CD161. Продуцирующие IL-17 клетки с фенотипом CD28⁺CD27⁺CCR6⁺ и экспрессией генов *RORC* и *IL23R* обнаружены в популяции V γ 9V δ 2 Т-клеток периферической крови [208]. Отмечают также, что в печени здорового

человека содержится V δ 3 популяция Т-клеток, продуцирующая IL-17 [134], а также ROR γ t⁺ $\gamma\delta$ T-клетки, которые в основном принадлежат к популяции V γ 9V δ 2 [122].

При инфекциях $\gamma\delta$ T17-клетки секретируют IL-17, IFN γ и другие провоспалительные цитокины, активируют макрофаги и нейтрофилы [77, 215]. Полагают, что в очагах воспаления нейтрофилы не только проявляют свою бактерицидную активность, но и регулируют функции $\gamma\delta$ T-клеток [240].

Нарушенная активация клеток $\gamma\delta$ T17 может привести к повреждению тканей [281], хроническому воспалению [287], аутоиммунным заболеваниям, например псориазу [22]. $\gamma\delta$ T17-клетки стимулируют рост опухолей и их метастазирование [36], что описано при раке печени, молочных желез, легких, колоректальном раке и раке желчного пузыря [36, 93, 176].

Одним из механизмов избегания опухолями иммунного надзора является экспрессия ими BTNL2 [56], который стимулирует продукцию IL-17 $\gamma\delta$ T-клетками [218]. Это приводит к привлечению в микроокружение опухоли миелоидных клеток-супрессоров (MDSC) [298], которые, в свою очередь, снижают насыщение CD8⁺T-клетками опухолевой ткани. Было показано, что $\gamma\delta$ T-клетки, секретирующие IL-17, стимулируют рост опухоли у мышей за счет рекрутирования MDSC моноцитарного и гранулоцитарного происхождения и индуцируют накопление и поляризацию нейтрофилов, приводящие к развитию предметастатического иммуносупрессивного микроокружения [168]. Исследования показывают, что клетки $\gamma\delta$ T17 могут вносить значительный вклад в прогрессирование колоректального рака человека, вовлекая большее количество MDSC в микроокружение опухоли [56]. Установлено, что $\gamma\delta$ T-клетки активируют звездчатые клетки поджелудочной железы, приводя к секреции ими IL-6. Это, в свою очередь, способствует развитию и прогрессированию протоковой аденокарциномы поджелудочной железы [213]. Рак молочной железы, инфильтрированный CD73⁺ регуляторной субпопуляцией V δ 1 $\gamma\delta$ T-клеток, проявляет свои иммуносупрессивные функции, продуцируя IL-10 [27]. IL-17 может способствовать росту опухоли, поддерживая ангиогенез при раке желчного пузыря, раке желудка, немелкоклеточном раке легких, а также при других видах рака [176, 275]. Клетки $\gamma\delta$ T17 стимулируют ангиогенез и рост опухоли, индуцируя продукцию VEGF и Ang-2 клетками микроокружения [211]. Следует отметить, что $\gamma\delta$ T17 устойчивы к терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета PD-1 и

TIM-3 [58], что в очередной раз свидетельствует в пользу неопределенных перспектив использования γδТ-клеток для терапии опухолей. Повышенное количество γδТ17 Т-клеток в опухоли коррелирует с плохим прогнозом, включая метастазирование [58].

Нарушение продукции IL-17 связывают с патогенезом грибковых инфекций у человека [58]. Полагают, что нарушение продукции IL-17, в том числе γδТ17, лежит в основе патогенеза кандидозных инфекций. Установлено, что γδТ-клетки крови человека, особенно Vδ1 от здоровых доноров, отвечают на культивирование с *C. albicans* пролиферацией, продукцией IL-17 и IFNγ и повышением экспрессии *RORC* и *TBX21* [58].

Преимущественная локализация γδТ17 в тканях накладывает определенные ограничения на исследования свойств этих клеток. Поэтому участие γδТ17 в аутоиммунных заболеваниях человека обсуждается как экстраполяция результатов, полученных на мышинных моделях с одновременным сравнением локализации этих клеток в тканях в случае доступности человеческого материала. Установлено, что кожа пациентов с псориазом обогащена популяцией Vγ9Vδ2, которая при стимуляции мигрирует из кровотока и начинает продуцировать IL-17 [114]. Также полагают активное участие γδТ17 в ювенильном идиопатическом артрите, спондилоартрите [68]. Установлено также, что γδТ-клетки показали доминирующий профиль экспрессии IFNγ и IL-17 у пациентов с привычным невынашиванием [231].

4.4. γδNKT-клетки

γδNKT-клетки изучены к настоящему времени недостаточно и в основном на мышинных моделях [17, 91, 158, 179, 194]. Популяция γδNKT (CD56⁺γδТ) экспрессирует на высоком уровне CD56. Экспрессия CD56 делает их фенотип сходным с фенотипом αβNKT-клеток. Созревание αβNKT-клеток и γδNKT-клеток в тимусе на стадии DP дает возможность спекулировать о наличии у этих клеток единого предшественника. Однако в настоящее время из-за малочисленности этих клеток особенности их дифференцировки крайне мало изучены. В 2024 году Shuanglinzi Deng и соавт. опубликовали работу, в которой сообщается об обнаружении γδТ-клеток с повышенной экспрессией CD56 при плоскоклеточном раке [47]. Эти клетки имели слабую экспрессию PD-1, секретируют IFNγ, IL-17A и IL-22, экспрессировали CCR2, CCR5 и CCR6 и отвечали за реализацию воспаления [2].

4.5. γδTreg-клетки

Среди αβТ-клеток выделяют особую популяцию, отвечающую за регуляцию реакций им-

мунного ответа и поддержание иммунной толерантности — Т-регуляторные лимфоциты (Treg). Среди γδТ-клеток также выделяют подобную популяцию γδTreg [178]. γδTreg-клетки обладают проопухолевыми свойствами — они способствуют росту и метастазированию опухоли, нарушая функцию эффекторных клеток [289].

Полагают, что у человека дифференцировка эффекторных Vδ1 и Vδ2 Т-клеток в γδTreg происходит на периферии в определенном цитокиновом микроокружении (TGF-β, IL-2 и IL-15) [30, 181, 286, 287]. Эта дифференцировка сопровождается экспрессией FoxP3 и гена IL-9 [30, 180]. Полагают, что витамин С является необходимым компонентом превращения Т-клеток Vδ2 в FoxP3⁺γδTreg [110]. Такие γδTreg проявляют супрессивную активность в отношении CD4⁺αβТ-лимфоцитов. γδTreg-клетки секретируют GM-CSF, IL-10, TGF-β, IL-17, экспрессируют CD39, CD73 и рецепторы контрольных точек [181], благодаря которым реализуют свои супрессорные и регуляторные функции. За счет продукции IL-4, IL-10 и TGF-β γδTreg ингибируют созревание дендритных клеток и подавляют активность эффекторных CD4⁺ и CD8⁺αβТ-клеток и NK-клеток в отношении опухолей. При раке молочной железы выделенные из опухоли γδTreg способствуют развитию старения дендритных клеток с толерогенными функциями. Такие дендритные клетки подавляют дифференцировку Th1 и Th17, но способствуют развитию αβTreg-клеток [216, 289].

В периферической крови, а также в ткани опухоли пациентов с раком молочной железы и раком толстой кишки обнаруживают γδTreg-клетки с фенотипом CD73⁺FoxP3⁺Vδ1⁺ либо CD39⁺FoxP3⁺Vδ1⁺ [163]. За привлечение γδTreg в ткань опухоли отвечает IP-10, секретируемый клетками рака молочной железы [289]. При этом γδTreg способствуют формированию специфической для опухоли иммунной толерантности [99], подавляют реакции врожденного и адаптивного противоопухолевого иммунного ответа [288].

Поэтому повышенное содержание γδTreg-клеток в ткани солидной опухоли, а также повышенная продукция цитокинов, характерных для этих клеток, например IL-10, используются как маркеры течения опухолевого роста. Чем больше этих клеток в опухоли, тем хуже прогноз пятилетней выживаемости, выше риск развития рецидива рака молочной железы [133] и лимфомы [102].

В литературе также описаны и положительные свойства γδTreg. Так, было показано, что активированные *Lactobacillus acidipiscis* γδTreg могут подавлять аутореактивные клоны Th1- и

Th17-клеток [193]. С другой стороны, недостаточная активация $\gamma\delta$ Treg бактериями *Lactobacillus acidipiscis* в кишечнике провоцирует дифференцировку кишечных $\gamma\delta$ T-клеток в клетки $\gamma\delta$ T17. Полагают, что миграция таких $\gamma\delta$ T17 в мозговые оболочки может лежать в основе депрессивного поведения [63, 300].

4.6. $\gamma\delta$ T_{APC}-клетки

Профессиональные антигенпрезентирующие клетки (APC — antigen presenting cell) поглощают антиген при помощи фагоцитоза (макрофаги) или макропиноцитоза (дендритные клетки), расщепляют его и представляют в составе молекул локуса MHCII или MHCI наивным $\alpha\beta$ T-лимфоцитам [80]. Дендритные клетки (DC — dendritic cell) поглощают антигены в зоне инфекционного поражения или опухолевой ткани, проходят стадию созревания, включающую активацию экспрессии костимулирующих молекул перед миграцией в регионарные лимфатические узлы. Взаимодействие CD40 на поверхности DC с CD40L на поверхности CD4⁺T-лимфоцитов приводит к активации DC, которая необходима для приобретения ей антигенпрезентирующей функции. Такая активация при помощи костимуляторных рецепторов называется лицензированием APC [9, 160].

Полагают, что одна из субпопуляций $\gamma\delta$ T-клеток, а именно V γ 9V δ 2TCRHLADR⁺, относится к профессиональным антигенпрезентирующим клеткам на основании экспрессии ими молекул локуса MHC класса II, костимулирующих молекул [16] и рецепторов к хемокинам для хоминга в лимфатические узлы (CCR7) [14], способности к кластеризации в зародышевых центрах фолликулов В-клеток [15]. Эти клетки способны захватывать антигены из интактных клеток при помощи фагоцитоза или трогоцитоза [186, 276] и презентировать или кросспрезентировать переработанные антигены как CD4⁺, так и CD8⁺ $\alpha\beta$ T-лимфоцитам [14, 16, 151]. Экспрессия HLA-DR также обнаружена на V δ 1 T-клетках [109, 127] и V δ 3 T-клетках [134]. Стимуляция $\gamma\delta$ T-клеток в опухолевой ткани лигандом T-клеточного рецептора и последующее распознавание таким лимфоцитом опсонизированной антителами клетки-мишени и реализация антитело-зависимой клеточной цитотоксичности лежит в основе лицензирования $\gamma\delta$ T_{APC} [81].

Установлено, что активация V γ 9V δ 2T-клеток периферической крови в толстой и подвздошной кишке бактериями в присутствии IL-15 превращает эти клетки в $\gamma\delta$ T_{APC}-клетки [246], которые поляризуют CD4⁺T-клетки исключительно в Th22, продуцирующие IL-22, но не в Th17, за

образование которых отвечают APC миелоидного происхождения. Полагают, что $\gamma\delta$ T_{APC} и миелоидные APC передают принципиально разные сигналы CD4⁺T-клеткам и что таким образом $\gamma\delta$ T-клетки защищают слизистую кишечника от гипертрофического воспаления с привлечением нейтрофилов [87, 121]. В момент антигенпрезентации $\gamma\delta$ T-клетки через молекулы CD28 или CTLA-4, являющиеся лигандами CD80/CD86 [127], могут стимулировать или подавлять активность $\alpha\beta$ T-лимфоцита. Однако $\gamma\delta$ T_{APC} неспособны продуцировать цитокины, отвечающие за поляризацию наивных $\alpha\beta$ T-лимфоцитов. Поэтому за поляризацию в этом случае отвечает экспрессия $\gamma\delta$ T_{APC} клетками ICOSL (inducible T cell costimulator ligand) и продукция ими TNF α , которые, в свою очередь, стимулируют экспрессию CD4⁺T-лимфоцитами IL-22 и мРНК AHR [246].

Как уже отмечено выше, среди субпопуляции V γ 9V δ 2 T-клеток периферической крови человека выделяют множество кластеров с разнообразными характеристиками. Один из таких кластеров клеток коэкспрессирует рецептор CD27 и его лиганд — CD70. Активация $\gamma\delta$ TCR фосфоантигенами многократно усиливается в случае коактивации $\gamma\delta$ T-клетки по линии CD70/CD27. Такое лиганд-рецепторное взаимодействие определяет их жизнеспособность, индуцирует пролиферацию и секрецию Th1-подобных цитокинов [42]. Установлено, что в момент презентации антигена наивному CD4⁺ $\alpha\beta$ T-лимфоциту перекрестное взаимодействие $\gamma\delta$ T_{APC} по линии CD27/CD70 способствует поляризации T-лимфоцита в сторону Th1 и продукции IFN γ [246].

Появление $\gamma\delta$ T_{APC} в периферической крови связывают с активным патологическим процессом. Так, содержание циркулирующих $\gamma\delta$ T_{APC} было значительно выше у пациентов с активной стадией ревматоидного артрита. При этой патологии $\gamma\delta$ T_{APC} присутствуют также и в синовиальной жидкости [116]. V γ 9V δ 2 T-клетки способны приобретать характеристики антигенпрезентирующей клетки в условиях *in vitro* и презентировать антиген CD4⁺ и CD8⁺T-лимфоцитам [16, 245], что лежит в основе разработки методов их применения в терапии опухолей.

4.7. $\gamma\delta$ Tfh-клетки

Подавляющее количество данных в литературе по поводу субпопуляции $\gamma\delta$ Tfh-клеток описано на мышинной модели и свидетельствует в пользу их способности влиять на продукцию антител иммунизированными или инфицированными мышами [259]. Экстраполируя данные, полученные на мышах, исследователи полагают, что $\gamma\delta$ Tfh-клетки человека могут влиять на реакции

гуморального иммунного ответа и влиять на созревание В-лимфоцитов, и влиять на продукцию антител плазматическими клетками. Установлено, что у пациентов с нейробластомой γδТfh-клетки имеют фенотип наивных клеток с повышенной экспрессией CD25, CD69, HLA-DR и CD40L, пониженной экспрессией CD278 (ICOS); они продуцируют повышенное количество IL-4 и IL-10, чем те же клетки у здоровых доноров. У пациентов с нейробластомой такие характеристики γδТfh-клеток сочетаются с повышенным содержанием IgG в сыворотке крови [157].

Как уже отмечено выше, активация Vγ9Vδ2 Т-клеток различными цитокинами приводит к поляризации их фенотипа в фенотип, подобный Th2 [260], Th17 [18], Tfh и Treg [25]. Культивирование Vγ9Vδ2 Т-клеток в присутствии антигена и IL-21 определяет их поляризацию в сторону в сторону фенотипа Tfh [25]. Полученные таким образом клетки γδТfh-клетки экспрессируют репрессор транскрипции Bcl-6 [20], CD40L, CD278 (ICOS), CXCR5, а также обеспечивают продукцию IgM, IgG и IgA В-клеткам миндалин [6, 20]. В отличие от клеток αβТfh клетки γδТfh не продуцируют IL-21, но секретируют цитокины IL-2, IL-4 и IL-10, характерные для αβTh2. При этом внутри клеток γδТfh отсутствует экспрессия GATA-3 и IL-13, также характерных для αβTh2-клеток [20]. Полагают, что γδТfh-клетки участвуют в регуляции созревания В-клеток на ранних стадиях инфекций, до полного развития реакций адаптивного иммунного ответа, либо инициируют продукцию В-лимфоцитами на антигены, на которые отвечают γδТ-клетки [21].

5. Перспективы применения γδТ-клеток

Существует два подхода к использованию γδТ-клеток в лечении различных патологий: 1) избирательное увеличение одной из популяций γδТ-клеток в условиях *in vivo*; 2) клеточная терапия. В первом случае изменения содержания одной из популяций γδТ-клеток добиваются благодаря введению пациенту рекомбинантного IL-2 и фосфоантигена либо благодаря введению соответствующих антител. Во втором случае опухолевый рост подавляют благодаря введению пациенту аллогенных γδТ-клеток, генно-инженерных γδТ-клеток либо размноженных *in vitro* аутологических γδТ-клеток [95, 120, 147]. Использование такого подхода ограничивается возможностью поляризации введенных в организм пациента в любой кластер γδТ-клеток, способных как эффективно уничтожать раковые клетки, например γδТ1 [298], так и способствовать росту опухоли, например γδТ17-клетки [297]. В связи с этим

исследователям следует учитывать описанную выше внутимическую поляризацию γδТ-клеток в условиях микроокружения, которая в лучшем случае может свести к минимуму эффект от использования γδТ1 в терапии опухолей, а в худшем случае может способствовать накоплению γδТ17-клеток в опухолях. Использование терапии γδТ-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR) казалось многообещающим подходом, который мог бы исключить, или хотя бы снизить вероятность реакции трансплантат против хозяина в случае использования CAR-αβТ-терапии. Однако, по последним данным, использование CAR-γδТ-терапии также имеет свои ограничения в силу низкой токсичности этих клеток в отношении некоторых опухолей, сниженной миграции в опухолевые ткани и повышенной склонности к приобретению толерантности [293]. Поэтому терапия опухолей с применением γδТ-клеток пока еще остается терапией второго плана [28, 67].

Заключение

Важнейшей функцией γδТ-клеток является контроль за реакциями врожденного и адаптивного иммунитета. Эти клетки влияют на огромное число как физиологических, так и патологических процессов. Благодаря собственному рецепторному аппарату, буквальному копированию субпопуляционного состава αβТ-лимфоцитов и отсутствию необходимости реагировать антигенспецифически, а также благодаря способности презентировать антигены αβТ-лимфоцитам, контролировать активность клеток микроокружения, включая дендритные клетки, макрофаги и В-лимфоциты, γδТ-клетки не только являются «сенсором чужого» и обладают прямой цитотоксичностью в отношении мишеней, но и контролируют течение иммунного ответа, находясь, образно выражаясь, «над схваткой». Создается впечатление, что γδТ-клетки являются неким звеном на клеточном уровне, которое «разумно» управляет процессами, координирует и, в случае необходимости, корректирует их. Однако это предположение, скорее всего, ложное, и γδТ-клетки, вероятно, являются одним из способов дублирования или компенсации «выпадающих» функций отдельных звеньев иммунологического надзора в сложном многообразии межклеточных взаимодействий и цитокиновых сетей. С другой стороны, зафиксировано множество случаев неадекватного соответствующей ситуации поведения γδТ-клеток в некоторых патологических процессах. Например, при онкогенезе γδТ-клетки стимулируют рост опухолевых клеток, подавляя одновременно противоопухолевую активность

клеток иммунной системы. Такому неадекватному поведению $\gamma\delta$ T-клеток способствуют сами опухолевые клетки, стимулирующие дифференцировку $\gamma\delta$ T-клеток в субпопуляцию $\gamma\delta$ T17 или $\gamma\delta$ Treg. В подобных случаях пластичность $\gamma\delta$ T-клеток и их способность к внетимической трансдифференцировке из одной субпопуляции в другую может лежать в основе множества патологических процессов, так как эти клетки ак-

тивно влияют на клетки микроокружения. Эти свойства $\gamma\delta$ T-клеток необходимо учитывать при разработке различных подходов к диагностике и терапии различных заболеваний, в том числе терапии с использованием самих $\gamma\delta$ T-клеток.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Список литературы / References

1. Agrati C., Alonzi T., De Santis R., Castilletti C., Abbate I., Capobianchi M.R., D'Offizi G., Siepi F., Fimia G.M., Tripodi M., Poccia F. Activation of Vgamma9Vdelta2 T cells by non-peptidic antigens induces the inhibition of subgenomic HCV replication. *Int. Immunol.*, 2006, Vol. 18, no. 1, pp. 11-18.
2. Alexander A.A., Maniar A., Cummings J.S., Hebbeler A.M., Schulze D.H., Gastman B.R., Pauza C.D., Strome S.E., Chapoval A.I. Isopentenyl pyrophosphate-activated CD56+ gammadelta T lymphocytes display potent antitumor activity toward human squamous cell carcinoma. *Clin. Cancer Res.*, 2008, Vol. 14, no. 13, pp. 4232-4240.
3. Anvari S., Watkin L., Rajapakshe K., Hassan O., Schuster K., Coarfa C., Davis C.M. Memory and naive gamma delta regulatory T-cell gene expression in the first 24-weeks of peanut oral immunotherapy. *Clin. Immunol.*, 2021, Vol. 230, 108820. doi: 10.1016/j.clim.2021.108820.
4. Autran B., Triebel F., Katlama C., Rozenbaum W., Hercend T., Debre P. T cell receptor gamma/delta+ lymphocyte subsets during HIV infection. *Clin. Exp. Immunol.*, 1989, Vol. 75, no. 2, pp. 206-210.
5. Bank I. The role of gamma delta t cells in autoimmune rheumatic diseases. *Cells*, 2020, Vol. 9, no. 2, 462. doi: 10.3390/cells9020462.
6. Bansal R.R., Mackay C.R., Moser B., Eberl M. IL-21 enhances the potential of human gammadelta T cells to provide B-cell help. *Eur. J. Immunol.*, 2012, Vol. 42, no. 1, pp. 110-119.
7. Barisa M., Kramer A.M., Majani Y., Moulding D., Saraiva L., Bajaj-Elliott M., Anderson J., Gustafsson K.E. coli promotes human Vgamma9Vdelta2 T cell transition from cytokine-producing bactericidal effectors to professional phagocytic killers in a TCR-dependent manner. *Sci. Rep.*, 2017, Vol. 7, no. 1, 2805. doi: 10.1038/s41598-017-02886-8.
8. Barjon C., Michaud H.A., Fages A., Dejou C., Zampieri A., They L., Gennetier A., Sanchez F., Gros L., Eliaou J.F., Bonnefoy N., Lafont V. IL-21 promotes the development of a CD73-positive Vgamma9Vdelta2 T cell regulatory population. *Oncoimmunology*, 2017, Vol. 7, no. 1, e1379642. doi: 10.1080/2162402X.2017.1379642.
9. Bennett S.R., Carbone F.R., Karamalis F., Flavell R.A., Miller J.F., Heath W.R. Help for cytotoxic-T-cell responses is mediated by CD40 signalling. *Nature*, 1998, Vol. 393, no. 6684, pp. 478-480.
10. Benveniste P.M., Roy S., Nakatsugawa M., Chen E.L.Y., Nguyen L., Millar D.G., Ohashi P.S., Hirano N., Adams E.J., Zuniga-Pflucker J.C. Generation and molecular recognition of melanoma-associated antigen-specific human gammadelta T cells. *Sci. Immunol.*, 2018, Vol. 3, no. 30, eaav4036. doi: 10.1126/sciimmunol.aav4036.
11. Birkinshaw R.W., Pellicci D.G., Cheng T.Y., Keller A.N., Sandoval-Romero M., Gras S., de Jong A., Uldrich A.P., Moody D.B., Godfrey D.I., Rossjohn J. alphabeta T cell antigen receptor recognition of CD1a presenting self lipid ligands. *Nat. Immunol.*, 2015, Vol. 16, no. 3, pp. 258-266.
12. Boehme L., Roels J., Taghon T. Development of gammadelta T cells in the thymus – A human perspective. *Semin. Immunol.*, 2022, Vol. 61-64, 101662. doi: 10.1016/j.smim.2022.101662.
13. Bonneville M., O'Brien R.L., Born W.K. gammadelta T cell effector functions: a blend of innate programming and acquired plasticity. *Nat. Rev. Immunol.*, 2010, Vol. 10, no. 7, pp. 467-478.
14. Brandes M., Willimann K., Bioley G., Levy N., Eberl M., Luo M., Tampe R., Levy F., Romero P., Moser B. Cross-presenting human gammadelta T cells induce robust CD8+ alphabeta T cell responses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009, Vol. 106, no. 7, pp. 2307-2312.
15. Brandes M., Willimann K., Lang A.B., Nam K.H., Jin C., Brenner M.B., Morita C.T., Moser B. Flexible migration program regulates gamma delta T-cell involvement in humoral immunity. *Blood*, 2003, Vol. 102, no. 10, pp. 3693-3701.
16. Brandes M., Willimann K., Moser B. Professional antigen-presentation function by human gammadelta T Cells. *Science*, 2005, Vol. 309, no. 5732, pp. 264-268.
17. Buus T.B., Odum N., Geisler C., Lauritsen J.P.H. Three distinct developmental pathways for adaptive and two IFN-gamma-producing gammadelta T subsets in adult thymus. *Nat. Commun.*, 2017, Vol. 8, no. 1, 1911. doi: 10.1038/s41467-017-01963-w.

18. Caccamo N., la Mendola C., Orlando V., Meraviglia S., Todaro M., Stassi G., Sireci G., Fournie J.J., Dieli F. Differentiation, phenotype, and function of interleukin-17-producing human Vgamma9Vdelta2 T cells. *Blood*, 2011, Vol. 118, no. 1, pp. 129-138.
19. Caccamo N., Meraviglia S., Ferlazzo V., Angelini D., Borsellino G., Poccia F., Battistini L., Dieli F., Salerno A. Differential requirements for antigen or homeostatic cytokines for proliferation and differentiation of human Vgamma9Vdelta2 naive, memory and effector T cell subsets. *Eur. J. Immunol.*, 2005, Vol. 35, no. 6, pp. 1764-1772.
20. Caccamo N., Todaro M., La Manna M.P., Sireci G., Stassi G., Dieli F. IL-21 regulates the differentiation of a human gammadelta T cell subset equipped with B cell helper activity. *PLoS One*, 2012, Vol. 7, no. 7, e41940. doi: 10.1371/journal.pone.0041940.
21. Caccamo N., Todaro M., Sireci G., Meraviglia S., Stassi G., Dieli F. Mechanisms underlying lineage commitment and plasticity of human gammadelta T cells. *Cell. Mol. Immunol.*, 2013, Vol. 10, no. 1, pp. 30-34.
22. Cai Y., Xue F., Quan C., Qu M., Liu N., Zhang Y., Fleming C., Hu X., Zhang H.G., Weichselbaum R., Fu Y.X., Tieri D., Rouchka E.C., Zheng J., Yan J. A Critical Role of the IL-1beta-IL-1R Signaling Pathway in Skin Inflammation and Psoriasis Pathogenesis. *J. Invest. Dermatol.*, 2019, Vol. 139, no. 1, pp. 146-156.
23. Carman C.V., Springer T.A. A transmigratory cup in leukocyte diapedesis both through individual vascular endothelial cells and between them. *J. Cell Biol.*, 2004, Vol. 167, no. 2, pp. 377-388.
24. Cartwright J.E., Balarajah G. Trophoblast interactions with endothelial cells are increased by interleukin-1beta and tumour necrosis factor alpha and involve vascular cell adhesion molecule-1 and alpha4beta1. *Exp. Cell Res.*, 2005, Vol. 304, no. 1, pp. 328-336.
25. Casetti R., Agrati C., Wallace M., Sacchi A., Martini F., Martino A., Rinaldi A., Malkovsky M. Cutting edge: TGF-beta1 and IL-15 Induce FOXP3+ gammadelta regulatory T cells in the presence of antigen stimulation. *J. Immunol.*, 2009, Vol. 183, no. 6, pp. 3574-3577.
26. Castella B., Foglietta M., Sciancalepore P., Rigoni M., Coscia M., Griggio V., Vitale C., Ferracini R., Saraci E., Omede P., Riganti C., Palumbo A., Boccadoro M., Massaia M. Anergic bone marrow Vgamma9Vdelta2 T cells as early and long-lasting markers of PD-1-targetable microenvironment-induced immune suppression in human myeloma. *Oncoimmunology*, 2015, Vol. 4, no. 11, e1047580. doi: 10.1080/2162402X.2015.1047580.
27. Chabab G., Barjon C., Abdellaoui N., Salvador-Prince L., Dejou C., Michaud H.A., Boissiere-Michot F., Lopez-Crapez E., Jacot W., Pourquier D., Bonnefoy N., Lafont V. Identification of a regulatory Vdelta1 gamma delta T cell subpopulation expressing CD73 in human breast cancer. *J. Leukoc. Biol.*, 2020, Vol. 107, no. 6, pp. 1057-1067.
28. Chabab G., Barjon C., Bonnefoy N., Lafont V. Pro-tumor gammadelta T cells in human cancer: polarization, mechanisms of action, and implications for therapy. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 2186. doi: 10.3389/fimmu.2020.02186.
29. Chan K.F., Duarte J.D.G., Ostrouska S., Behren A. gammadelta T cells in the tumor microenvironment-interactions with other immune cells. *Front. Immunol.*, 2022, Vol. 13, 894315. doi: 10.3389/fimmu.2022.894315.
30. Chen W. TGF-beta regulation of T cells. *Annu. Rev. Immunol.*, 2023, Vol. 41, no. 1, pp. 483-512.
31. Chien Y.H., Meyer C., Bonneville M. gammadelta T cells: first line of defense and beyond. *Annu. Rev. Immunol.*, 2014, Vol. 32, pp. 121-155.
32. Christopoulos P., Dopfer E.P., Malkovsky M., Esser P.R., Schaefer H.E., Marx A., Kock S., Rupp N., Lorenz M.R., Schwarz K., Harder J., Martin S.F., Werner M., Bogdan C., Schamel W.W., Fisch P. A novel thymoma-associated immunodeficiency with increased naive T cells and reduced CD247 expression. *J. Immunol.*, 2015, Vol. 194, no. 7, pp. 3045-3053.
33. Cibrian D., Sanchez-Madrid F. CD69: from activation marker to metabolic gatekeeper. *Eur. J. Immunol.*, 2017, Vol. 47, no. 6, pp. 946-953.
34. Ciccone E., Viale O., Pende D., Malnati M., Battista Ferrara G., Barocci S., Moretta A., Moretta L. Specificity of human T lymphocytes expressing a gamma/delta T cell antigen receptor. Recognition of a polymorphic determinant of HLA class I molecules by a gamma/delta clone. *Eur. J. Immunol.*, 1989, Vol. 19, no. 7, pp. 1267-1271.
35. Cipriani B., Borsellino G., Poccia F., Placido R., Tramonti D., Bach S., Battistini L., Brosnan C.F. Activation of C-C beta-chemokines in human peripheral blood gammadelta T cells by isopentenyl pyrophosphate and regulation by cytokines. *Blood*, 2000, Vol. 95, no. 1, pp. 39-47.
36. Coffelt S.B., Kersten K., Doornebal C.W., Weiden J., Vrijland K., Hau C.S., Verstegen N.J.M., Ciampricotti M., Hawinkels L., Jonkers J., de Visser K.E. IL-17-producing gammadelta T cells and neutrophils conspire to promote breast cancer metastasis. *Nature*, 2015, Vol. 522, no. 7556, pp. 345-348.
37. Cox S.T., Haver D.S., Patterson W., Cambridge C.A., Turner T.R., Danby R.D., Hernandez D. Characterisation of RAET1E/ULBP4 exon 4 and 3' untranslated region genetic architecture reveals further diversity and allelic polymorphism. *HLA*, 2024, Vol. 103, no. 4, e15457. doi: 10.1111/tan.15457.
38. Dai Y., Chen H., Mo C., Cui L., He W. Ectopically expressed human tumor biomarker MutS homologue 2 is a novel endogenous ligand that is recognized by human gammadelta T cells to induce innate anti-tumor/virus immunity. *J. Biol. Chem.*, 2012, Vol. 287, no. 20, pp. 16812-16819.
39. Daley D., Zambirinis C.P., Seifert L., Akkad N., Mohan N., Werba G., Barilla R., Torres-Hernandez A., Hundeyin M., Mani V.R.K., Avanzi A., Tippens D., Narayanan R., Jang J.E., Newman E., Pillarisetty V.G., Dustin M.L.,

Bar-Sagi D., Hajdu C., Miller G. gammadelta T Cells Support Pancreatic Oncogenesis by Restraining alphabeta T Cell Activation. *Cell*, 2016, Vol. 166, no. 6, pp. 1485-1499e15.

40. Davey M.S., Willcox C.R., Joyce S.P., Ladell K., Kasatskaya S.A., McLaren J.E., Hunter S., Salim M., Mohammed F., Price D.A., Chudakov D.M., Willcox B.E. Clonal selection in the human Vdelta1 T cell repertoire indicates gammadelta TCR-dependent adaptive immune surveillance. *Nat. Commun.*, 2017, Vol. 8, 14760. doi: 10.1038/ncomms14760.

41. de Vries N.L., van de Haar J., Veninga V., Chalabi M., Ijsselsteijn M.E., van der Ploeg M., van den Bulk J., Ruano D., van den Berg J.G., Haanen J.B., Zevenijn L.J., Geurts B.S., de Wit G.F., Battaglia T.W., Gelderblom H., Verheul H.M.W., Schumacher T.N., Wessels L.F.A., Koning F., de Miranda N., Voest E.E. gammadelta T cells are effectors of immunotherapy in cancers with HLA class I defects. *Nature*, 2023, Vol. 613, no. 7945, pp. 743-750.

42. DeBarros A., Chaves-Ferreira M., d'Orey F., Ribot J.C., Silva-Santos B. CD70-CD27 interactions provide survival and proliferative signals that regulate T cell receptor-driven activation of human gammadelta peripheral blood lymphocytes. *Eur. J. Immunol.*, 2011, Vol. 41, no. 1, pp. 195-201.

43. Dechanet J., Merville P., Lim A., Retiere C., Pitard V., Lafarge X., Michelson S., Meric C., Hallet M.M., Kourilsky P., Potaux L., Bonneville M., Moreau J.F. Implication of gammadelta T cells in the human immune response to cytomegalovirus. *J. Clin. Invest.*, 1999, Vol. 103, no. 10, pp. 1437-1449.

44. Deetz C.O., Hebbeler A.M., Propp N.A., Cairo C., Tikhonov I., Pauza C.D. Gamma interferon secretion by human Vgamma2Vdelta2 T cells after stimulation with antibody against the T-cell receptor plus the Toll-Like receptor 2 agonist Pam3Cys. *Infect. Immun.*, 2006, Vol. 74, no. 8, pp. 4505-4511.

45. Degli-Esposti M.A., Smolak P.J., Walczak H., Waugh J., Huang C.P., DuBose R.F., Goodwin R.G., Smith C.A. Cloning and characterization of TRAIL-R3, a novel member of the emerging TRAIL receptor family. *J. Exp. Med.*, 1997, Vol. 186, no. 7, pp. 1165-1170.

46. Del Porto P., D'Amato M., Fiorillo M.T., Tuosto L., Piccolella E., Sorrentino R. Identification of a novel HLA-B27 subtype by restriction analysis of a cytotoxic gamma delta T cell clone. *J. Immunol.*, 1994, Vol. 153, no. 7, pp. 3093-3100.

47. Deng S., Jiang Y., Luo L., Tang H., Hu X., Wu C., Tang J., Ge H., Gong X., Cai R., Wang G., Li X., Feng J. C5a enhances inflammation and chemotaxis of gammadelta T cells in malignant pleural effusion. *Int. Immunopharmacol.*, 2024, Vol. 127, 111332. doi: 10.1016/j.intimp.2023.111332.

48. Deseke M., Prinz I. Ligand recognition by the gammadelta TCR and discrimination between homeostasis and stress conditions. *Cell. Mol. Immunol.*, 2020, Vol. 17, no. 9, pp. 914-924.

49. Deseke M., Rampoldi F., Sandrock I., Borst E., Boning H., Ssebyatika G.L., Jurgens C., Pluckebaum N., Beck M., Hassan A., Tan L., Demera A., Janssen A., Steinberger P., Koenecke C., Viejo-Borbolla A., Messerle M., Krey T., Prinz I. A CMV-induced adaptive human Vdelta1+ gammadelta T cell clone recognizes HLA-DR. *J. Exp. Med.*, 2022, Vol. 219, no. 9, e20212525. doi: 10.1084/jem.20212525.

50. Deusch K., Luling F., Reich K., Classen M., Wagner H., Pfeffer K. A major fraction of human intraepithelial lymphocytes simultaneously expresses the gamma/delta T cell receptor, the CD8 accessory molecule and preferentially uses the V delta 1 gene segment. *Eur. J. Immunol.*, 1991, Vol. 21, no. 4, 1053-1059.

51. di Lorenzo B., Ravens S., Silva-Santos B. High-throughput analysis of the human thymic Vdelta1(+) T cell receptor repertoire. *Sci. Data*, 2019, Vol. 6, no. 1, 115. doi: 10.1038/s41597-019-0118-2.

52. Dieli F., Poccia F., Lipp M., Sireci G., Caccamo N., di Sano C., Salerno A. Differentiation of effector/memory Vdelta2 T cells and migratory routes in lymph nodes or inflammatory sites. *J. Exp. Med.*, 2003, Vol. 198, no. 3, pp. 391-397.

53. Dieli F., Troye-Blomberg M., Ivanyi J., Fournie J.J., Krensky A.M., Bonneville M., Peyrat M.A., Caccamo N., Sireci G., Salerno A. Granulysin-dependent killing of intracellular and extracellular Mycobacterium tuberculosis by Vgamma9/Vdelta2 T lymphocytes. *J. Infect. Dis.*, 2001, Vol. 184, no. 8, pp. 1082-1085.

54. Dimova T., Brouwer M., Gosselin F., Tassignon J., Leo O., Donner C., Marchant A., Vermijlen D. Effector Vgamma9Vdelta2 T cells dominate the human fetal gammadelta T-cell repertoire. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2015, Vol. 112, no. 6, pp. E556-E565.

55. Dondero A., Pastorino F., Della Chiesa M., Corrias M.V., Morandi F., Pistoia V., Olive D., Bellora F., Locatelli F., Castellano A., Moretta L., Moretta A., Bottino C., Castriconi R. PD-L1 expression in metastatic neuroblastoma as an additional mechanism for limiting immune surveillance. *Oncoimmunology*, 2016, Vol. 5, no. 1, e1064578. doi: 10.1080/2162402X.2015.1064578.

56. Du Y., Peng Q., Cheng D., Pan T., Sun W., Wang H., Ma X., He R., Zhang H., Cui Z., Feng X., Liu Z., Zhao T., Hu W., Shen L., Jiang W., Gao N., Martin B.N., Zhang C.J., Zhang Z., Wang C. Cancer cell-expressed BTNL2 facilitates tumour immune escape via engagement with IL-17A-producing gammadelta T cells. *Nat. Commun.*, 2022, Vol. 13, no. 1, 231. doi: 10.1038/s41467-021-27936-8.

57. Dudal S., Turriere C., Bessoles S., Fontes P., Sanchez F., Liautard J., Liautard J.P., Lafont V. Release of LL-37 by activated human Vgamma9Vdelta2 T cells: a microbicidal weapon against Brucella suis. *J. Immunol.*, 2006, Vol. 177, no. 8, pp. 5533-5539.

58. Edwards S.C., Hedley A., Hoevenaer W.H.M., Wiesheu R., Glauner T., Kilbey A., Shaw R., Boufe A., Batada N., Hatano S., Yoshikai Y., Blyth K., Miller C., Kirschner K., Coffelt S.B. PD-1 and TIM-3 differentially regulate subsets of mouse IL-17A-producing gammadelta T cells. *J. Exp. Med.*, 2023, Vol. 220, no. 2, e20211431. doi: 10.1084/jem.20211431.
59. Fenoglio D., Poggi A., Catellani S., Battaglia F., Ferrera A., Setti M., Murdaca G., Zocchi M.R. Vdelta1 T lymphocytes producing IFN-gamma and IL-17 are expanded in HIV-1-infected patients and respond to *Candida albicans*. *Blood*, 2009, Vol. 113, no. 26, pp. 6611-6618.
60. Field K.R., Wragg K.M., Kent S.J., Lee W.S., Juno J.A. gammadelta T cells mediate robust anti-HIV functions during antiretroviral therapy regardless of immune checkpoint expression. *Clin. Transl. Immunology*, 2024, Vol. 13, no. 2, e1486. doi: 10.1002/cti2.1486.
61. Fischer M.A., Golovchenko N.B., Edelblum K.L. gammadelta T cell migration: Separating trafficking from surveillance behaviors at barrier surfaces. *Immunol. Rev.*, 2020, Vol. 298, no. 1, pp. 165-180.
62. Flajnik M.F. A cold-blooded view of adaptive immunity. *Nat. Rev. Immunol.*, 2018, Vol. 18, no. 7, pp. 438-453.
63. Flemming A. Dectin-1 on colonic gammadelta T cells mediates vulnerability to psychosocial stress. *Nat. Rev. Immunol.*, 2023, Vol. 23, no. 5, 271. doi: 10.1038/s41577-023-00876-8.
64. Fowler D.W., Copier J., Wilson N., Dagleish A.G., Bodman-Smith M.D. Mycobacteria activate gammadelta T-cell anti-tumour responses via cytokines from type 1 myeloid dendritic cells: a mechanism of action for cancer immunotherapy. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2012, Vol. 61, no. 4, pp. 535-547.
65. Frascoli M., Ferraj E., Miu B., Malin J., Spidale N.A., Cowan J., Shissler S.C., Brink R., Xu Y., Cyster J.G., Bhandoola A., Kang J., Reboldi A. Skin gammadelta T cell inflammatory responses are hardwired in the thymus by oxysterol sensing via GPR183 and calibrated by dietary cholesterol. *Immunity*, 2023, Vol. 56, no. 3, pp. 562-575e6.
66. Fuertes M.B., Domaica C.I., Zwirner N.W. Leveraging NKG2D ligands in immuno-oncology. *Front. Immunol.*, 2021, Vol. 12, 713158. doi: 10.3389/fimmu.2021.713158
67. Ganapathy T., Radhakrishnan R., Sakshi S., Martin S. CAR gammadelta T cells for cancer immunotherapy. Is the field more yellow than green? *Cancer Immunol. Immunother.*, 2023, Vol. 72, no. 2, pp. 277-286.
68. Gaur P., Misra R., Aggarwal A. Natural killer cell and gamma delta T cell alterations in enthesitis related arthritis category of juvenile idiopathic arthritis. *Clin. Immunol.*, 2015, Vol. 161, no. 2, pp. 163-169.
69. Gertner-Dardenne J., Fauriat C., Orlanducci F., Thibult M.L., Pastor S., Fitzgibbon J., Bouabdallah R., Xerri L., Olive D. The co-receptor BTLA negatively regulates human Vgamma9Vdelta2 T-cell proliferation: a potential way of immune escape for lymphoma cells. *Blood*, 2013, Vol. 122, no. 6, pp. 922-931.
70. Girard P., Charles J., Cluzel C., Degeorges E., Manches O., Plumas J., De Fraipont F., Leccia M.T., Mouret S., Chaperot L., Aspor C. The features of circulating and tumor-infiltrating gammadelta T cells in melanoma patients display critical perturbations with prognostic impact on clinical outcome. *Oncoimmunology*, 2019, Vol. 8, no. 8, 1601483. doi: 10.1080/2162402X.2019.1601483.
71. Glatzel A., Wesch D., Schiemann F., Brandt E., Janssen O., Kabelitz D. Patterns of chemokine receptor expression on peripheral blood gamma delta T lymphocytes: strong expression of CCR5 is a selective feature of V delta 2/V gamma 9 gamma delta T cells. *J. Immunol.*, 2002, Vol. 168, no. 10, pp. 4920-4929.
72. 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.
73. Gogoi D., Dar A.A., Chiplunkar S.V. Involvement of Notch in activation and effector functions of gammadelta T cells. *J. Immunol.*, 2014, Vol. 192, no. 5, pp. 2054-2062.
74. Goyal A., O'Leary D., Duncan L.M. The significance of epidermal involvement in primary cutaneous gamma/delta (gammadelta) T-cell lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *J. Cutan. Pathol.*, 2021, Vol. 48, no. 12, pp. 1449-1454.
75. Groh V., Rhinehart R., Secrist H., Bauer S., Grabstein K.H., Spies T. Broad tumor-associated expression and recognition by tumor-derived gamma delta T cells of MICA and MICB. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999, Vol. 96, no. 12, pp. 6879-6884.
76. Guo Y., Ziegler H.K., Safley S.A., Niesel D.W., Vaidya S., Klimpel G.R. Human T-cell recognition of *Listeria monocytogenes*: recognition of listeriolysin O by TcR alpha beta + and TcR gamma delta + T cells. *Infect. Immun.*, 1995, Vol. 63, no. 6, pp. 2288-2294.
77. Hamada S., Umemura M., Shiono T., Tanaka K., Yahagi A., Begum M.D., Oshiro K., Okamoto Y., Watanabe H., Kawakami K., Roark C., Born W.K., O'Brien R., Ikuta K., Ishikawa H., Nakae S., Iwakura Y., Ohta T., Matsuzaki G. IL-17A produced by gammadelta T cells plays a critical role in innate immunity against *Listeria monocytogenes* infection in the liver. *J. Immunol.*, 2008, Vol. 181, no. 5, pp. 3456-3463.
78. Harly C., Peigne C.M., Scotet E. Molecules and mechanisms implicated in the peculiar antigenic activation process of human Vgamma9Vdelta2 T cells. *Front. Immunol.*, 2014, Vol. 5, 657. doi: 10.3389/fimmu.2014.00657.
79. Hayday A.C. [gamma][delta] cells: a right time and a right place for a conserved third way of protection. *Annu. Rev. Immunol.*, 2000, Vol. 18, pp. 975-1026.
80. Hilligan K.L., Ronchese F. Antigen presentation by dendritic cells and their instruction of CD4+ T helper cell responses. *Cell. Mol. Immunol.*, 2020, Vol. 17, no. 6, pp. 587-599.

81. Himoudi N., Morgenstern D.A., Yan M., Vernay B., Saraiva L., Wu Y., Cohen C.J., Gustafsson K., Anderson J. Human gammadelta T lymphocytes are licensed for professional antigen presentation by interaction with opsonized target cells. *J. Immunol.*, 2012, Vol. 188, no. 4, pp. 1708-1716.
82. Holoshitz J., Vila L.M., Keroack B.J., McKinley D.R., Bayne N.K. Dual antigenic recognition by cloned human gamma delta T cells. *J. Clin. Invest.*, 1992, Vol. 89, no. 1, pp. 308-314.
83. Hosokawa H., Rothenberg E.V. How transcription factors drive choice of the T cell fate. *Nat. Rev. Immunol.*, 2021, Vol. 21, no. 3, pp. 162-176.
84. Hu G., Wu P., Cheng P., Zhang Z., Wang Z., Yu X., Shao X., Wu D., Ye J., Zhang T., Wang X., Qiu F., Yan J., Huang J. Tumor-infiltrating CD39(+)gammadeltaTregs are novel immunosuppressive T cells in human colorectal cancer. *Oncoimmunology*, 2017, Vol. 6, no. 2, e1277305. doi: 10.1080/2162402X.2016.1277305.
85. Hu W., Shang R., Yang J., Chen C., Liu Z., Liang G., He W., Luo G. Skin gammadelta T cells and their function in wound healing. *Front. Immunol.*, 2022, Vol. 13, 875076. doi: 10.3389/fimmu.2022.875076.
86. Huang C., Zeng Y., Tu W. The role of gammadelta-T cells during human pregnancy. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2017, Vol. 78, no. 2. doi: 10.1111/aji.12713.
87. Hueber W., Sands B.E., Lewitzky S., Vandemeulebroecke M., Reinisch W., Higgins P.D., Wehkamp J., Feagan B.G., Yao M.D., Karczewski M., Karczewski J., Pezous N., Bek S., Bruin G., Mellgard B., Berger C., Londei M., Bertolino A.P., Tougas G., Travis S.P., Secukinumab in Crohn's Disease Study G. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut*, 2012, Vol. 61, no. 12, pp. 1693-1700.
88. Hwang H.J., Lee J.J., Kang S.H., Suh J.K., Choi E.S., Jang S., Hwang S.H., Koh K.N., Im H.J., Kim N. The BTLA and PD-1 signaling pathways independently regulate the proliferation and cytotoxicity of human peripheral blood gammadelta T cells. *Immun. Inflam. Dis.*, 2021, Vol. 9, no. 1, pp. 274-287.
89. Iwasaki M., Tanaka Y., Kobayashi H., Murata-Hirai K., Miyabe H., Sugie T., Toi M., Minato N. Expression and function of PD-1 in human gammadelta T cells that recognize phosphoantigens. *Eur. J. Immunol.*, 2011, Vol. 41, no. 2, pp. 345-355.
90. Jalali S., Stankovic S., Westall G.P., Reading P.C., Sullivan L.C., Brooks A.G. Examining the impact of immunosuppressive drugs on antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) of human peripheral blood natural killer (NK) cells and gamma delta (gammadelta) T cells. *Transpl. Immunol.*, 2024, Vol. 82, 101962. doi: 10.1016/j.trim.2023.101962.
91. Jensen K.D., Su X., Shin S., Li L., Youssef S., Yamasaki S., Steinman L., Saito T., Locksley R.M., Davis M.M., Baumgarth N., Chien Y.H. Thymic selection determines gammadelta T cell effector fate: antigen-naïve cells make interleukin-17 and antigen-experienced cells make interferon gamma. *Immunity*, 2008, Vol. 29, no. 1, pp. 90-100.
92. Jia Z., Ren Z., Ye D., Li J., Xu Y., Liu H., Meng Z., Yang C., Chen X., Mao X., Luo X., Yang Z., Ma L., Deng A., Li Y., Han B., Wei J., Huang C., Xiang Z., Chen G., Li P., Ouyang J., Chen P., Luo O.J., Gao Y., Yin Z. Immune-Ageing Evaluation of Peripheral T and NK Lymphocyte Subsets in Chinese Healthy Adults. *Phenomics*, 2023, Vol. 3, no. 4, pp. 360-374.
93. Jin C., Lagoudas G.K., Zhao C., Bullman S., Bhutkar A., Hu B., Ameh S., Sandel D., Liang X.S., Mazzilli S., Whary M.T., Meyerson M., Germain R., Blainey P.C., Fox J.G., Jacks T. Commensal microbiota promote lung cancer development via gammadelta T cells. *Cell*, 2019, Vol. 176, no. 5, pp. 998-1013.e16.
94. Jin Y., Xia M., Sun A., Saylor C.M., Xiong N. CCR10 is important for the development of skin-specific gammadeltaT cells by regulating their migration and location. *J. Immunol.*, 2010, Vol. 185, no. 10, pp. 5723-5731.
95. Kabelitz D., Serrano R., Kouakanou L., Peters C., Kalyan S. Cancer immunotherapy with gammadelta T cells: many paths ahead of us. *Cell. Mol. Immunol.*, 2020, Vol. 17, no. 9, pp. 925-939.
96. Kabelitz D., Wesch D. Features and functions of gamma delta T lymphocytes: focus on chemokines and their receptors. *Crit. Rev. Immunol.*, 2003, Vol. 23, no. 5-6, pp. 339-370.
97. Kallemijn M.J., Kavelaars F.G., van der Klift M.Y., Wolvers-Tettero I.L.M., Valk P.J.M., van Dongen J.J.M., Langerak A.W. Next-generation sequencing analysis of the human TCRgammadelta+ T-cell repertoire reveals shifts in vgamma- and vdelta-usage in memory populations upon aging. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, 448. doi: 10.3389/fimmu.2018.00448.
98. Kaminski H., Marseres G., Cosentino A., Guerville F., Pitard V., Fournie J.J., Merville P., Dechanet-Merville J., Couzi L. Understanding human gammadelta T cell biology toward a better management of cytomegalovirus infection. *Immunol. Rev.*, 2020, Vol. 298, no. 1, pp. 264-288.
99. Kapp J.A., Kapp L.M., McKenna K.C., Lake J.P. gammadelta T-cell clones from intestinal intraepithelial lymphocytes inhibit development of CTL responses ex vivo. *Immunology*, 2004, Vol. 111, no. 2, pp. 155-164.
100. Karunakaran M.M., Willcox C.R., Salim M., Paletta D., Fichtner A.S., Noll A., Starick L., Nohren A., Begley C.R., Berwick K.A., Chaleil R.A.G., Pitard V., Dechanet-Merville J., Bates P.A., Kimmel B., Knowles T.J., Kunzmann V., Walter L., Jeeves M., Mohammed F., Willcox B.E., Herrmann T. Butyrophilin-2A1 directly binds germline-encoded regions of the Vgamma9Vdelta2 TCR and is essential for phosphoantigen sensing. *Immunity*, 2020, Vol. 52, no. 3, pp. 487-498.e6.

101. Karunathilaka A., Halstrom S., Price P., Holt M., Lutzky V.P., Doolan D.L., Kupz A., Bell S.C., Thomson R.M., Miles J.J., Ratnatunga C.N. CD161 expression defines new human gammadelta T cell subsets. *Immun. Ageing*, 2022, Vol. 19, no. 1, 11. doi: 10.1186/s12979-022-00269-w.
102. Ke Y., Kapp L.M., Kapp J.A. Inhibition of tumor rejection by gammadelta T cells and IL-10. *Cell. Immunol.*, 2003, Vol. 221, no. 2, pp. 107-114.
103. Kenna T., Golden-Mason L., Norris S., Hegarty J.E., O'Farrelly C., Doherty D.G. Distinct subpopulations of gamma delta T cells are present in normal and tumor-bearing human liver. *Clin. Immunol.*, 2004, Vol. 113, no. 1, pp. 56-63.
104. Khairallah C., Dechanet-Merville J., Capone M. Gammadelta T cell-mediated immunity to cytomegalovirus infection. *Front. Immunol.*, 2017, Vol. 8, 105. doi: 10.3389/fimmu.2017.00105.
105. Kierkels G.J.J., Schepers W., Meringa A.D., Johanna I., Beringer D.X., Janssen A., Schiffler M., Aarts-Riemens T., Kramer L., Straetmans T., Heijhuurs S., Leusen J.H.W., San Jose E., Fuchs K., Griffioen M., Falkenburg J.H., Bongiovanni L., de Bruin A., Vargas-Diaz D., Altelaar M., Heck A.J.R., Shultz L.D., Ishikawa F., Nishimura M.I., Sebestyen Z., Kuball J. Identification of a tumor-specific allo-HLA-restricted gammadeltaTCR. *Blood Adv.*, 2019, Vol. 3, no. 19, pp. 2870-2882.
106. Kim M., Kim H., Han M., Hwang H.J., Kim H., Im H.J., Kim N., Koh K.N. Characteristics of Human Peripheral Blood gammadelta T Cells Expanded With Zoledronate. *Anticancer Res.*, 2021, Vol. 41, no. 12, pp. 6031-6038.
107. 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, no. 7426, pp. 717-723.
108. Kong Y., Cao W., Xi X., Ma C., Cui L., He W. The NKG2D ligand ULBP4 binds to TCRgamma9/delta2 and induces cytotoxicity to tumor cells through both TCRgammadelta and NKG2D. *Blood*, 2009, Vol. 114, no. 2, pp. 310-317.
109. Kornberg A., Botella T., Moon C.S., Rao S., Gelbs J., Cheng L., Miller J., Bacarella A.M., Garcia-Vilas J.A., Vargas J., Yu X., Krupska I., Bush E., Garcia-Carrasquillo R., Lebwohl B., Krishnareddy S., Lewis S., Green P.H.R., Bhagat G., Yan K.S., Han A. Gluten induces rapid reprogramming of natural memory alphabeta and gammadelta intraepithelial T cells to induce cytotoxicity in celiac disease. *Sci. Immunol.*, 2023, Vol. 8, no. 85, eadf4312. doi: 10.1126/sciimmunol.adf4312.
110. Kouakanou L., Peters C., Sun Q., Floess S., Bhat J., Huehn J., Kabelitz D. Vitamin C supports conversion of human gammadelta T cells into FOXP3-expressing regulatory cells by epigenetic regulation. *Sci. Rep.*, 2020, Vol. 10, no. 1, 6550. doi: 10.1038/s41598-020-63572-w.
111. Kozbor D., Trinchieri G., Monos D.S., Isobe M., Russo G., Haney J.A., Zmijewski C., Croce C.M. Human TCR-gamma+/delta+, CD8+ T lymphocytes recognize tetanus toxoid in an MHC-restricted fashion. *J. Exp. Med.*, 1989, Vol. 169, no. 5, pp. 1847-1851.
112. Kulicke C., Karamoos E., Lewinsohn D., Harriff M. Covering all the bases: complementary MR1 antigen presentation pathways sample diverse antigens and intracellular compartments. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 2034. doi: 10.3389/fimmu.2020.02034.
113. Lafont V., Sanchez F., Laprevotte E., Michaud H.A., Gros L., Eliaou J.F., Bonnefoy N. Plasticity of gammadelta T cells: impact on the anti-tumor response. *Front. Immunol.*, 2014, Vol. 5, 622. doi: 10.3389/fimmu.2014.00622.
114. Laggner U., Di Meglio P., Perera G.K., Hundhausen C., Lacy K.E., Ali N., Smith C.H., Hayday A.C., Nickoloff B.J., Nestle F.O. Identification of a novel proinflammatory human skin-homing Vgamma9Vdelta2 T cell subset with a potential role in psoriasis. *J. Immunol.*, 2011, Vol. 187, no. 5, pp. 2783-2793.
115. Lalaoui N., Morle A., Merino D., Jacquemin G., Iessi E., Morizot A., Shirley S., Robert B., Solary E., Garrido C., Micheau O. TRAIL-R4 promotes tumor growth and resistance to apoptosis in cervical carcinoma HeLa cells through AKT. *PLoS One*, 2011, Vol. 6, no. 5, e19679. doi: 10.1371/journal.pone.0019679.
116. Lamour A., Jouen-Beades F., Lees O., Gilbert D., Le Loet X., Tron F. Analysis of T cell receptors in rheumatoid arthritis: the increased expression of HLA-DR antigen on circulating gamma delta+ T cells is correlated with disease activity. *Clin. Exp. Immunol.*, 1992, Vol. 89, no. 2, pp. 217-222.
117. Lanca T., Costa M.F., Goncalves-Sousa N., Rei M., Grosso A.R., Penido C., Silva-Santos B. Protective role of the inflammatory CCR2/CCL2 chemokine pathway through recruitment of type 1 cytotoxic gammadelta T lymphocytes to tumor beds. *J. Immunol.*, 2013, Vol. 190, no. 12, pp. 6673-6680.
118. Le Floch A.C., Rouviere M.S., Salem N., Ben Amara A., Orlanducci F., Vey N., Gorvel L., Chretien A.S., Olive D. Prognostic immune effector signature in adult acute lymphoblastic leukemia patients is dominated by gammadelta T Cells. *Cells*, 2023, Vol. 12, no. 13, 1693. doi: 10.3390/cells12131693.
119. Lee D., Dunn Z.S., Guo W., Rosenthal C.J., Penn N.E., Yu Y., Zhou K., Li Z., Ma F., Li M., Song T.C., Cen X., Li Y.R., Zhou J.J., Pellegrini M., Wang P., Yang L. Unlocking the potential of allogeneic Vdelta2 T cells for ovarian cancer therapy through CD16 biomarker selection and CAR/IL-15 engineering. *Nat. Commun.*, 2023, Vol. 14, no. 1, 6942. doi: 10.1038/s41467-023-42619-2.

120. Lee D., Rosenthal C.J., Penn N.E., Dunn Z.S., Zhou Y., Yang L. Human gammadelta T cell subsets and their clinical applications for cancer immunotherapy. *Cancers*, 2022, Vol. 14, no. 12, 3005. doi: 10.3390/cancers14123005.
121. Lee J.S., Tato C.M., Joyce-Shaikh B., Gulen M.F., Cayatte C., Chen Y., Blumenschein W.M., Judo M., Ayanoglu G., McClanahan T.K., Li X., Cua D.J. Interleukin-23-independent il-17 production regulates intestinal epithelial permeability. *Immunity*, 2015, Vol. 43, no. 4, pp. 727-738.
122. Lee M., Lee E., Han S.K., Choi Y.H., Kwon D.I., Choi H., Lee K., Park E.S., Rha M.S., Joo D.J., Shin E.C., Kim S., Kim J.K., Lee Y.J. Single-cell RNA sequencing identifies shared differentiation paths of mouse thymic innate T cells. *Nat. Commun.*, 2020, Vol. 11, no. 1, 4367. doi: 10.1038/s41467-020-18155-8.
123. Leon-Lara X., Yang T., Fichtner A.S., Bruni E., von Kaisenberg C., Eiz-Vesper B., Dodoo D., Adu B., Ravens S. Evidence for an adult-like type 1-immunity phenotype of Vdelta1, Vdelta2 and Vdelta3 T Cells in ghanaian children with repeated exposure to malaria. *Front. Immunol.*, 2022, Vol. 13, 807765. doi: 10.3389/fimmu.2022.807765.
124. Lepore M., Kalinichenko A., Calogero S., Kumar P., Paleja B., Schmalzer M., Narang V., Zolezzi F., Poidinger M., Mori L., De Libero G. Functionally diverse human T cells recognize non-microbial antigens presented by MR1. *Elife*, 2017, Vol. 6, e24476. doi: 10.7554/eLife.24476.
125. Lesport E., Baudhuin J., Sousa S., LeMaout J., Zamborlini A., Rouas-Freiss N., Carosella E.D., Favier B. Inhibition of human gamma delta [corrected] T-cell antitumoral activity through HLA-G: implications for immunotherapy of cancer. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2011, Vol. 68, no. 20, pp. 3385-3399.
126. Li X., Lu H., Gu Y., Zhang X., Zhang G., Shi T., Chen W. Tim-3 suppresses the killing effect of Vgamma9Vdelta2 T cells on colon cancer cells by reducing perforin and granzyme B expression. *Exp. Cell Res.*, 2020, Vol. 386, no. 1, 111719. doi: 10.1016/j.yexcr.2019.111719.
127. Li Y., Jiang S., Li J., Yin M., Yan F., Chen Y., Chen Y., Wu T., Cheng M., He Y., Liang H., Yu H., Qiao Q., Guo Z., Xu Y., Zhang Y., Xiang Z., Yin Z. Phenotypic changes of peripheral gammadelta T cell and its subsets in patients with coronary artery disease. *Front. Immunol.*, 2022, Vol. 13, 900334. doi: 10.3389/fimmu.2022.900334.
128. Libera J., Wittner M., Kantowski M., Woost R., Eberhard J.M., de Heer J., Reher D., Huber S., Haag F., Schulze Zur Wiesch J. Decreased frequency of intestinal CD39(+) gammadelta(+) T cells with tissue-resident memory phenotype in inflammatory bowel disease. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 567472. doi: 10.3389/fimmu.2020.567472.
129. Liu B., He X., Wang Y., Huang J.W., Zheng Y.B., Li Y., Lu L.G. Bibliometric analysis of gammadelta T Cells as immune regulators in cancer prognosis. *Front. Immunol.*, 2022, Vol. 13, 874640. doi: 10.3389/fimmu.2022.874640.
130. Liu J., Wu M., Yang Y., Wang Z., He S., Tian X., Wang H. gammadelta T cells and the PD-1/PD-L1 axis: a love-hate relationship in the tumor microenvironment. *J. Transl. Med.*, 2024, Vol. 22, no. 1, 553. doi: 10.1186/s12967-024-05327-z.
131. Lo Presti E., Dieli F., Fournie J.J., Meraviglia S. Deciphering human gammadelta T cell response in cancer: Lessons from tumor-infiltrating gammadelta T cells. *Immunol. Rev.*, 2020, Vol. 298, no. 1, pp. 153-164.
132. Lo Presti E., Dieli F., Meraviglia S. Tumor-Infiltrating gammadelta T lymphocytes: pathogenic role, clinical significance, and differential programming in the tumor microenvironment. *Front. Immunol.*, 2014, Vol. 5, 607. doi: 10.3389/fimmu.2014.00607.
133. Ma C., Zhang Q., Ye J., Wang F., Zhang Y., Wevers E., Schwartz T., Hunborg P., Varvares M.A., Hoft D.F., Hsueh E.C., Peng G. Tumor-infiltrating gammadelta T lymphocytes predict clinical outcome in human breast cancer. *J. Immunol.*, 2012, Vol. 189, no. 10, pp. 5029-5036.
134. Mangan B.A., Dunne M.R., O'Reilly V.P., Dunne P.J., Exley M.A., O'Shea D., Scotet E., Hogan A.E., Doherty D.G. Cutting edge: CD1d restriction and Th1/Th2/Th17 cytokine secretion by human Vdelta3 T cells. *J. Immunol.*, 2013, Vol. 191, no. 1, pp. 30-34.
135. Maniar A., Zhang X., Lin W., Gastman B.R., Pauza C.D., Strome S.E., Chapoval A.I. Human gammadelta T lymphocytes induce robust NK cell-mediated antitumor cytotoxicity through CD137 engagement. *Blood*, 2010, Vol. 116, no. 10, pp. 1726-1733.
136. Mao T.L., Miao C.H., Liao Y.J., Chen Y.J., Yeh C.Y., Liu C.L. Ex vivo expanded human Vgamma9Vdelta2 T-cells can suppress epithelial ovarian cancer cell growth. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, Vol. 20, no. 5, 1139. doi: 10.3390/ijms20051139.
137. Mao Y., Yin S., Zhang J., Hu Y., Huang B., Cui L., Kang N., He W. A new effect of IL-4 on human gammadelta T cells: promoting regulatory Vdelta1 T cells via IL-10 production and inhibiting function of Vdelta2 T cells. *Cell. Mol. Immunol.*, 2016, Vol. 13, no. 2, pp. 217-228.
138. Marlin R., Pappalardo A., Kaminski H., Willcox C.R., Pitard V., Netzer S., Khairallah C., Lomenech A.M., Harly C., Bonneville M., Moreau J.F., Scotet E., Willcox B.E., Faustin B., Dechanet-Merville J. Sensing of cell stress by human gammadelta TCR-dependent recognition of annexin A2. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2017, Vol. 114, no. 12, pp. 3163-3168.
139. Martinet L., Jean C., Dietrich G., Fournie J.J., Poupot R. PGE2 inhibits natural killer and gamma delta T cell cytotoxicity triggered by NKR and TCR through a cAMP-mediated PKA type I-dependent signaling. *Biochem. Pharmacol.*, 2010, Vol. 80, no. 6, pp. 838-845.

140. Matsuo Y., Tsujimura T., Drexler H.G. Proposal for the designation of the natural killer antigens-positive gammadelta T-cell subset as gammadelta NKT-cells: nomenclature based on immunoprofile. *Hum. Cell*, 2021, Vol. 34, no. 4, pp. 1278-1279.
141. McGinley A.M., Edwards S.C., Raverdeau M., Mills K.H.G. Th17 cells, gammadelta T cells and their interplay in EAE and multiple sclerosis. *J. Autoimmun.*, 2018, S0896-8411(18)30007-6. doi: 10.1016/j.jaut.2018.01.001.
142. McKenzie D.R., Hart R., Bah N., Ushakov D.S., Munoz-Ruiz M., Feederle R., Hayday A.C. Normality sensing licenses local T cells for innate-like tissue surveillance. *Nat. Immunol.*, 2022, Vol. 23, no. 3, pp. 411-422.
143. McVay L.D., Carding S.R. Extrathymic origin of human gamma delta T cells during fetal development. *J. Immunol.*, 1996, Vol. 157, no. 7, pp. 2873-2882.
144. McVay L.D., Carding S.R. Generation of human gammadelta T-cell repertoires. *Crit. Rev. Immunol.*, 1999, Vol. 19, no. 5-6, pp. 431-460.
145. McVay L.D., Jaswal S.S., Kennedy C., Hayday A., Carding S.R. The generation of human gammadelta T cell repertoires during fetal development. *J. Immunol.*, 1998, Vol. 160, no. 12, pp. 5851-5860.
146. Melandri D., Zlatareva I., Chaleil R.A.G., Dart R.J., Chancellor A., Nussbaumer O., Polyakova O., Roberts N.A., Wesch D., Kabelitz D., Irving P.M., John S., Mansour S., Bates P.A., Vantourout P., Hayday A.C. The gammadeltaTCR combines innate immunity with adaptive immunity by utilizing spatially distinct regions for agonist selection and antigen responsiveness. *Nat. Immunol.*, 2018, Vol. 19, no. 12, pp. 1352-1365.
147. Mensurado S., Blanco-Dominguez R., Silva-Santos B. The emerging roles of gammadelta T cells in cancer immunotherapy. *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 2023, Vol. 20, no. 3, pp. 178-191.
148. Mensurado S., Silva-Santos B. Battle of the gammadelta T cell subsets in the gut. *Trends Cancer*, 2022, Vol. 8, no. 11, pp. 881-883.
149. Meraviglia S., Lo Presti E., Tosolini M., La Mendola C., Orlando V., Todaro M., Catalano V., Stassi G., Cicero G., Vieni S., Fournie J.J., Dieli F. Distinctive features of tumor-infiltrating gammadelta T lymphocytes in human colorectal cancer. *Oncoimmunology*, 2017, Vol. 6, no. 10, e1347742. doi: 10.1080/2162402X.2017.1347742.
150. Merino D., Lalaoui N., Morizot A., Schneider P., Solary E., Micheau O. Differential inhibition of TRAIL-mediated DR5-DISC formation by decoy receptors 1 and 2. *Mol. Cell. Biol.*, 2006, Vol. 26, no. 19, pp. 7046-7055.
151. Meuter S., Eberl M., Moser B. Prolonged antigen survival and cytosolic export in cross-presenting human gammadelta T cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010, Vol. 107, no. 19, pp. 8730-8735.
152. Michel M.L., Pang D.J., Haque S.F., Potocnik A.J., Pennington D.J., Hayday A.C. Interleukin 7 (IL-7) selectively promotes mouse and human IL-17-producing gammadelta cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2012, Vol. 109, no. 43, pp. 17549-17554.
153. Mikulak J., Oriolo F., Bruni E., Roberto A., Colombo F.S., Villa A., Bosticardo M., Bortolomai I., Lo Presti E., Meraviglia S., Dieli F., Vetrano S., Danese S., Della Bella S., Carvello M.M., Sacchi M., Cugini G., Colombo G., Klinger M., Spaggiari P., Roncalli M., Prinz I., Ravens S., di Lorenzo B., Marcenaro E., Silva-Santos B., Spinelli A., Mavilio D. NKp46-expressing human gut-resident intraepithelial Vdelta1 T cell subpopulation exhibits high antitumor activity against colorectal cancer. *JCI Insight*, 2019, Vol. 4, no. 24, e125884. doi: 10.1172/jci.insight.125884.
154. Mo W.X., Yin S.S., Chen H., Zhou C., Zhou J.X., Zhao L.D., Fei Y.Y., Yang H.X., Guo J.B., Mao Y.J., Huang L.F., Zheng W.J., Zhang W., Zhang J.M., He W., Zhang X. Chemotaxis of Vdelta2 T cells to the joints contributes to the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2017, Vol. 76, no. 12, pp. 2075-2084.
155. Moens E., Brouwer M., Dimova T., Goldman M., Willems F., Vermijlen D. IL-23R and TCR signaling drives the generation of neonatal Vgamma9Vdelta2 T cells expressing high levels of cytotoxic mediators and producing IFN-gamma and IL-17. *J. Leukoc. Biol.*, 2011, Vol. 89, no. 5, pp. 743-752.
156. Montaldo E., Del Zotto G., Della Chiesa M., Mingari M.C., Moretta A., De Maria A., Moretta L. Human NK cell receptors/markers: a tool to analyze NK cell development, subsets and function. *Cytometry A*, 2013, Vol. 83, no. 8, pp. 702-713. doi: 10.1002/cyto.a.22302.
157. Mou W., Han W., Ma X., Wang X., Qin H., Zhao W., Ren X., Chen X., Yang W., Cheng H., Wang X., Zhang H., Ni X., Wang H., Gui J. gammadeltaTFH cells promote B cell maturation and antibody production in neuroblastoma. *BMC Immunol.*, 2017, Vol. 18, no. 1, 36. doi: 10.1186/s12865-017-0216-x.
158. Munoz-Ruiz M., Ribot J.C., Grosso A.R., Goncalves-Sousa N., Pamplona A., Pennington D.J., Regueiro J.R., Fernandez-Malave E., Silva-Santos B. TCR signal strength controls thymic differentiation of discrete proinflammatory gammadelta T cell subsets. *Nat. Immunol.*, 2016, Vol. 17, no. 6, pp. 721-727.
159. Munoz-Ruiz M., Sumaria N., Pennington D.J., Silva-Santos B. Thymic determinants of gammadelta T Cell differentiation. *Trends Immunol.*, 2017, Vol. 38, no. 5, pp. 336-344.
160. Murray S.A., Mohar I., Miller J.L., Brempeis K.J., Vaughan A.M., Kappe S.H., Crispe I.N. CD40 is required for protective immunity against liver stage Plasmodium infection. *J. Immunol.*, 2015, Vol. 194, no. 5, pp. 2268-2279.
161. Ness-Schwickerath K.J., Jin C., Morita C.T. Cytokine requirements for the differentiation and expansion of IL-17A- and IL-22-producing human Vgamma2Vdelta2 T cells. *J. Immunol.*, 2010, Vol. 184, no. 12, pp. 7268-7280.
162. Neumann S., Hasenauer J., Pollak N., Scheurich P. Dominant negative effects of tumor necrosis factor (TNF)-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) receptor 4 on TRAIL receptor 1 signaling by formation of heteromeric complexes. *J. Biol. Chem.*, 2014, Vol. 289, no. 23, pp. 16576-16587.

163. Ni C., Fang Q.Q., Chen W.Z., Jiang J.X., Jiang Z., Ye J., Zhang T., Yang L., Meng F.B., Xia W.J., Zhong M., Huang J. Breast cancer-derived exosomes transmit lncRNA SNHG16 to induce CD73+gammadelta1 Treg cells. *Signal Transduct. Target. Ther.*, 2020, Vol. 5, no. 1, 41. doi: 10.1038/s41392-020-0129-7.
164. Nielsen C.M., White M.J., Goodier M.R., Riley E.M. Functional significance of CD57 Expression on Human NK Cells and Relevance to Disease. *Front. Immunol.*, 2013, Vol. 4, 422. doi: 10.3389/fimmu.2013.00422.
165. Nielsen M.M., Witherden D.A., Havran W.L. gammadelta T cells in homeostasis and host defence of epithelial barrier tissues. *Nat. Rev. Immunol.*, 2017, Vol. 17, no. 12, pp. 733-745.
166. Ning Z., Liu K., Xiong H. Roles of BTLA in immunity and immune disorders. *Front. Immunol.*, 2021, Vol. 12, 654960. doi: 10.3389/fimmu.2021.654960.
167. Nowak I., Wilczynska K., Wilczynski J.R., Malinowski A., Radwan P., Radwan M., Kusnierczyk P. KIR, LILRB and their ligands' genes as potential biomarkers in recurrent implantation failure. *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 2017, Vol. 65, no. 5, pp. 391-399.
168. Oberg H.H., Wesch D., Kalyan S., Kabelitz D. Regulatory interactions between neutrophils, tumor cells and T cells. *Front. Immunol.*, 2019, Vol. 10, 1690. doi: 10.3389/fimmu.2019.01690.
169. Otano I., Azpilikueta A., Glez-Vaz J., Alvarez M., Medina-Echeverez J., Cortés-Domínguez I., Ortiz-de-Solorzano C., Ellmark P., Fritzell S., Hernandez-Hoyos G., Nelson M.H., Ochoa M.C., Bolaños E., Cuculescu D., Jauregui P., Sanchez-Gregorio S., Etxeberria I., Rodriguez-Ruiz M.E., Sanmamed M.F., Teixeira Á., Berraondo P., Melero I. CD137 (4-1BB) costimulation of CD8+ T cells is more potent when provided in cis than in trans with respect to CD3-TCR stimulation. *Nat. Commun.*, 2021, Vol. 12, no. 1, 7296. doi: 10.1038/s41467-021-27613-w.
170. Ou L., Wang H., Huang H., Zhou Z., Lin Q., Guo Y., Mitchell T., Huang A.C., Karakousis G., Schuchter L., Amaravadi R., Guo W., Salvino J., Herlyn M., Xu X. Preclinical platforms to study therapeutic efficacy of human gammadelta T cells. *Clin. Transl. Med.*, 2022, Vol. 12, no. 6, e814. doi: 10.1002/ctm2.814.
171. Palakodeti A., Sandstrom A., Sundaresan L., Harly C., Nedellec S., Olive D., Scotet E., Bonneville M., Adams E.J. The molecular basis for modulation of human Vgamma9Vdelta2 T cell responses by CD277/butyrophilin-3 (BTN3A)-specific antibodies. *J. Biol. Chem.*, 2012, Vol. 287, no. 39, pp. 32780-32790.
172. Pan G., Ni J., Wei Y.F., Yu G., Gentz R., Dixit V.M. An antagonist decoy receptor and a death domain-containing receptor for TRAIL. *Science*, 1997, Vol. 277, no. 5327, pp. 815-818.
173. Papotto P.H., Reinhardt A., Prinz I., Silva-Santos B. Innately versatile: gammadelta17 T cells in inflammatory and autoimmune diseases. *J. Autoimmun.*, 2018, Vol. 87, pp. 26-37.
174. Papotto P.H., Ribot J.C., Silva-Santos B. IL-17(+) gammadelta T cells as kick-starters of inflammation. *Nat. Immunol.*, 2017, Vol. 18, no. 6, pp. 604-611.
175. Park J.H., Lee H.K. Function of gammadelta T cells in tumor immunology and their application to cancer therapy. *Exp. Mol. Med.*, 2021, Vol. 53, no. 3, pp. 318-327.
176. Patil R.S., Shah S.U., Shrikhande S.V., Goel M., Dikshit R.P., Chiplunkar S.V. IL17 producing gammadelta T cells induce angiogenesis and are associated with poor survival in gallbladder cancer patients. *Int. J. Cancer*, 2016, Vol. 139, no. 4, pp. 869-881.
177. Patin E.C., Soulard D., Fleury S., Hassane M., Dombrowicz D., Faveeuw C., Trottein F., Paget C. Type I IFN Receptor Signaling Controls IL7-Dependent Accumulation and Activity of Protumoral IL17A-Producing gammadelta T Cells in Breast Cancer. *Cancer Res.*, 2018, Vol. 78, no. 1, pp. 195-204.
178. Paul S., Lal G. Regulatory and effector functions of gamma-delta (gammadelta) T cells and their therapeutic potential in adoptive cellular therapy for cancer. *Int. J. Cancer*, 2016, Vol. 139, no. 5, pp. 976-985.
179. Pellicci D.G., Koay H.F., Berzins S.P. Thymic development of unconventional T cells: how NKT cells, MAIT cells and gammadelta T cells emerge. *Nat. Rev. Immunol.*, 2020, Vol. 20, no. 12, pp. 756-770.
180. Peters C., Hasler R., Wesch D., Kabelitz D. Human Vdelta2 T cells are a major source of interleukin-9. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2016, Vol. 113, no. 44, pp. 12520-12525.
181. Peters C., Kabelitz D., Wesch D. Regulatory functions of gammadelta T cells. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2018, Vol. 75, no. 12, pp. 2125-2135.
182. Peters C., Oberg H.H., Kabelitz D., Wesch D. Phenotype and regulation of immunosuppressive Vdelta2-expressing gammadelta T cells. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2014, Vol. 71, no. 10, pp. 1943-1960.
183. Poggi A., Carosio R., Fenoglio D., Brenci S., Murdaca G., Setti M., Indiveri F., Scabini S., Ferrero E., Zocchi M.R. Migration of V delta 1 and V delta 2 T cells in response to CXCR3 and CXCR4 ligands in healthy donors and HIV-1-infected patients: competition by HIV-1 Tat. *Blood*, 2004, Vol. 103, no. 6, pp. 2205-2213.
184. Poggi A., Contini P., Catellani S., Setti M., Murdaca G., Zocchi M.R. Regulation of gammadelta T cell survival by soluble HLA-I: involvement of CD8 and activating killer Ig-like receptors. *Eur. J. Immunol.*, 2005, Vol. 35, no. 9, pp. 2670-2678.
185. Polgar B., Barakonyi A., Xynos I., Szekeres-Bartho J. The role of gamma/delta T cell receptor positive cells in pregnancy. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 1999, Vol. 41, no. 4, pp. 239-244.
186. Poupot M., Pont F., Fournie J.J. Profiling blood lymphocyte interactions with cancer cells uncovers the innate reactivity of human gamma delta T cells to anaplastic large cell lymphoma. *J. Immunol.*, 2005, Vol. 174, no. 3, pp. 1717-1722.

187. Qu G., Wang S., Zhou Z., Jiang D., Liao A., Luo J. Comparing mouse and human tissue-resident gammadelta T Cells. *Front. Immunol.*, 2022, Vol. 13, 891687. doi: 10.3389/fimmu.2022.891687.
188. Raulet D.H., Gasser S., Gowen B.G., Deng W., Jung H. Regulation of ligands for the NKG2D activating receptor. *Annu. Rev. Immunol.*, 2013, Vol. 31, pp. 413-441.
189. Ravens S., Hengst J., Schlapphoff V., Deterding K., Dhingra A., Schultze-Florey C., Koenecke C., Cornberg M., Wedemeyer H., Prinz I. Human gammadelta T cell receptor repertoires in peripheral blood remain stable despite clearance of persistent hepatitis C virus infection by direct-acting antiviral drug therapy. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, 510. doi: 10.3389/fimmu.2018.00510.
190. Ravens S., Schultze-Florey C., Raha S., Sandrock I., Drenker M., Oberdorfer L., Reinhardt A., Ravens I., Beck M., Geffers R., von Kaisenberg C., Heuser M., Thol F., Ganser A., Forster R., Koenecke C., Prinz I. Human gammadelta T cells are quickly reconstituted after stem-cell transplantation and show adaptive clonal expansion in response to viral infection. *Nat. Immunol.*, 2017, Vol. 18, no. 4, pp. 393-401.
191. Rei M., Goncalves-Sousa N., Lanca T., Thompson R.G., Mensurado S., Balkwill F.R., Kulbe H., Pennington D.J., Silva-Santos B. Murine CD27(-) Vgamma6(+) gammadelta T cells producing IL-17A promote ovarian cancer growth via mobilization of protumor small peritoneal macrophages. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2014, Vol. 111, no. 34, pp. E3562-E3570.
192. Reis B.S., Darcy P.W., Khan I.Z., Moon C.S., Kornberg A.E., Schneider V.S., Alvarez Y., Eleso O., Zhu C., Scherthanner M., Lockhart A., Reed A., Bortolatto J., Castro T.B.R., Bilate A.M., Grivennikov S., Han A.S., Mucida D. TCR-Vgammadelta usage distinguishes protumor from antitumor intestinal gammadelta T cell subsets. *Science*, 2022, Vol. 377, no. 6603, pp. 276-284.
193. Ren S., Zhang X., Guan H., Wu L., Yu M., Hou D., Yan Y., Fang X. Lactobacillus acidipiscis induced regulatory gamma Delta T cells and attenuated experimental autoimmune encephalomyelitis. *Front. Immunol.*, 2021, Vol. 12, 623451. doi: 10.3389/fimmu.2021.623451.
194. Ribot J.C., deBarros A., Pang D.J., Neves J.F., Peperzak V., Roberts S.J., Girardi M., Borst J., Hayday A.C., Pennington D.J., Silva-Santos B. CD27 is a thymic determinant of the balance between interferon-gamma- and interleukin 17-producing gammadelta T cell subsets. *Nat. Immunol.*, 2009, Vol. 10, no. 4, pp. 427-436.
195. Ribot J.C., deBarros A., Silva-Santos B. Searching for «signal 2»: costimulation requirements of gammadelta T cells. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2011, Vol. 68, no. 14, pp. 2345-2355.
196. Ribot J.C., Lopes N., Silva-Santos B. gammadelta T cells in tissue physiology and surveillance. *Nat. Rev. Immunol.*, 2021, Vol. 21, no. 4, pp. 221-232.
197. Ribot J.C., Ribeiro S.T., Correia D.V., Sousa A.E., Silva-Santos B. Human gammadelta thymocytes are functionally immature and differentiate into cytotoxic type 1 effector T cells upon IL-2/IL-15 signaling. *J. Immunol.*, 2014, Vol. 192, no. 5, pp. 2237-2243.
198. Rice M.T., von Borstel A., Chevour P., Awad W., Howson L.J., Littler D.R., Gherardin N.A., Le Nours J., Giles E.M., Berry R., Godfrey D.I., Davey M.S., Rossjohn J., Gully B.S. Recognition of the antigen-presenting molecule MR1 by a Vdelta3(+) gammadelta T cell receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2021, Vol. 118, no. 49, e2110288118. doi: 10.1073/pnas.2110288118.
199. Ridgley L.A., Caron J., Dagleish A., Bodman-Smith M. Releasing the restraints of Vgamma9Vdelta2 T-cells in cancer immunotherapy. *Front. Immunol.*, 2022, Vol. 13, 1065495. doi: 10.3389/fimmu.2022.1065495.
200. Rigau M., Ostrouska S., Fulford T.S., Johnson D.N., Woods K., Ruan Z., McWilliam H.E.G., Hudson C., Tutuka C., Wheatley A.K., Kent S.J., Villadangos J.A., Pal B., Kurts C., Simmonds J., Pelzing M., Nash A.D., Hammet A., Verhagen A.M., Vairo G., Maraskovsky E., Panousis C., Gherardin N.A., Cebon J., Godfrey D.I., Behren A., Uldrich A.P. Butyrophilin 2A1 is essential for phosphoantigen reactivity by gammadelta T cells. *Science*, 2020, Vol. 367, no. 6478, eaay5516. doi: 10.1126/science.aay5516.
201. Riol-Blanco L., Lazarevic V., Awasthi A., Mitsdoerffer M., Wilson B.S., Croxford A., Waisman A., Kuchroo V.K., Glimcher L.H., Oukka M. IL-23 receptor regulates unconventional IL-17-producing T cells that control bacterial infections. *J. Immunol.*, 2010, Vol. 184, no. 4, pp. 1710-1720.
202. Robak E., Niewiadomska H., Robak T., Bartkowiak J., Blonski J.Z., Wozniacka A., Pomorski L., Sysa-Jedrezejowska A. Lymphocytes Tgammadelta in clinically normal skin and peripheral blood of patients with systemic lupus erythematosus and their correlation with disease activity. *Mediators Inflamm.*, 2001, Vol. 10, no. 4, pp. 179-189.
203. Rodin W., Szeponik L., Rangelova T., Tamiru Kebede F., Osterlund T., Sundstrom P., Hogg S., Wettergren Y., Cosma A., Stahlberg A., Bexé Lindskog E., Quiding Jarbrink M. gammadelta T cells in human colon adenocarcinomas comprise mainly Vdelta1, Vdelta2, and Vdelta3 cells with distinct phenotype and function. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2024, Vol. 73, no. 9, 174. doi: 10.1007/s00262-024-03758-7.
204. Rothenberg E.V. Single-cell insights into the hematopoietic generation of T-lymphocyte precursors in mouse and human. *Exp. Hematol.*, 2021, Vol. 95, pp. 1-12.
205. Roura-Mir C., Catalfamo M., Cheng T.Y., Marqusee E., Besra G.S., Jaraquemada D., Moody D.B. CD1a and CD1c activate intrathyroidal T cells during Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *J. Immunol.*, 2005, Vol. 174, no. 6, pp. 3773-3780.

206. Roy S., Ly D., Castro C.D., Li N.S., Hawk A.J., Altman J.D., Meredith S.C., Piccirilli J.A., Moody D.B., Adams E.J. Molecular Analysis of Lipid-Reactive Vdelta1 gammadelta T Cells Identified by CD1c Tetramers. *J. Immunol.*, 2016, Vol. 196, no. 4, pp. 1933-1942.
207. Rust C.J., Verreck F., Vietor H., Koning F. Specific recognition of staphylococcal enterotoxin A by human T cells bearing receptors with the V gamma 9 region. *Nature*, 1990, Vol. 346, no. 6284, pp. 572-574.
208. Ryan P.L., Sumaria N., Holland C.J., Bradford C.M., Izotova N., Grandjean C.L., Jawad A.S., Bergmeier L.A., Pennington D.J. Heterogeneous yet stable Vdelta2(+) T-cell profiles define distinct cytotoxic effector potentials in healthy human individuals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2016, Vol. 113, no. 50, pp. 14378-14383.
209. Sanchez-Correa B., Valhondo I., Hassouneh F., Lopez-Sejas N., Pera A., Bergua J.M., Arcos M.J., Banas H., Casas-Aviles I., Duran E., Alonso C., Solana R., Tarazona R. DNAM-1 and the TIGIT/PVRIG/TACTILE Axis: Novel immune checkpoints for natural killer cell-based cancer immunotherapy. *Cancers*, 2019, Vol. 11, no. 6, 877. doi: 10.3390/cancers11060877.
210. Sandstrom A., Peigne C.M., Leger A., Crooks J.E., Konczak F., Gesnel M.C., Breathnach R., Bonneville M., Scotet E., Adams E.J. The intracellular B30.2 domain of butyrophilin 3A1 binds phosphoantigens to mediate activation of human Vgamma9Vdelta2 T cells. *Immunity*, 2014, Vol. 40, no. 4, pp. 490-500.
211. Schönefeldt S., Wais T., Herling M., Mustjoki S., Bekiaris V., Moriggl R., Neubauer H.A. The diverse roles of gammadelta T cells in cancer: from rapid immunity to aggressive lymphoma. *Cancers*, 2021, Vol. 13, no. 24, 6212. doi: 10.3390/cancers13246212.
212. Sebestyen Z., Prinz I., Dechanet-Merville J., Silva-Santos B., Kuball J. Translating gammadelta (gammadelta) T cells and their receptors into cancer cell therapies. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2020, Vol. 19, no. 3, pp. 169-184.
213. Seifert A.M., List J., Heiduk M., Decker R., von Renesse J., Meinecke A.C., Aust D.E., Welsch T., Weitz J., Seifert L. Gamma-delta T cells stimulate IL-6 production by pancreatic stellate cells in pancreatic ductal adenocarcinoma. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 2020, Vol. 146, no. 12, pp. 3233-3240.
214. Shah D.K., Zuniga-Pflucker J.C. An overview of the intrathymic intricacies of T cell development. *J. Immunol.*, 2014, Vol. 192, no. 9, pp. 4017-4023.
215. Shibata K., Yamada H., Hara H., Kishihara K., Yoshikai Y. Resident Vdelta1+ gammadelta T cells control early infiltration of neutrophils after Escherichia coli infection via IL-17 production. *J. Immunol.*, 2007, Vol. 178, no. 7, pp. 4466-4472.
216. Si F., Liu X., Tao Y., Zhang Y., Ma F., Hsueh E.C., Puram S.V., Peng G. Blocking senescence and tolerogenic function of dendritic cells induced by gammadelta Treg cells enhances tumor-specific immunity for cancer immunotherapy. *J. Immunother. Cancer*, 2024, Vol. 12, no. 4, e008219. doi: 10.1136/jitc-2023-008219.
217. Siblany L., Stocker N., Ricard L., Brissot E., Dulery R., Banet A., Sestili S., Belhocine R., Van de Wyngaert Z., Bonnin A., Capes A., Ledraa T., Beurier P., Fadel K., Mohty M., Gaugler B., Malard F. Unconventional T Cells influence clinical outcome after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J. Clin. Immunol.*, 2024, Vol. 44, no. 6, 139. doi: 10.1007/s10875-024-01741-6.
218. Silva-Santos B. Promoting angiogenesis within the tumor microenvironment: the secret life of murine lymphoid IL-17-producing gammadelta T cells. *Eur. J. Immunol.*, 2010, Vol. 40, no. 7, pp. 1873-1876.
219. Silva-Santos B., Mensurado S., Coffelt S.B. gammadelta T cells: pleiotropic immune effectors with therapeutic potential in cancer. *Nat. Rev. Cancer*, 2019, Vol. 19, no. 7, pp. 392-404.
220. Silva-Santos B., Schamel W.W., Fisch P., Eberl M. gammadelta T-cell conference 2012: close encounters for the fifth time. *Eur. J. Immunol.*, 2012, Vol. 42, no. 12, pp. 3101-3105.
221. Silva-Santos B., Serre K., Norell H. gammadelta T cells in cancer. *Nat. Rev. Immunol.*, 2015, Vol. 15, no. 11, pp. 683-691.
222. Simoes A.E., Di Lorenzo B., Silva-Santos B. Molecular determinants of target cell recognition by human gammadelta T Cells. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, 929. doi: 10.3389/fimmu.2018.00929.
223. Simon S., Labarriere N. PD-1 expression on tumor-specific T cells: Friend or foe for immunotherapy? *Oncoimmunology*, 2017, Vol. 7, no. 1, e1364828. doi: 10.1080/2162402X.2017.1364828.
224. Spada F.M., Grant E.P., Peters P.J., Sugita M., Melian A., Leslie D.S., Lee H.K., van Donselaar E., Hanson D.A., Krensky A.M., Majdic O., Porcelli S.A., Morita C.T., Brenner M.B. Self-recognition of CD1 by gamma/delta T cells: implications for innate immunity. *J. Exp. Med.*, 2000, Vol. 191, no. 6, pp. 937-948.
225. Spits H., Paliard X., Engelhard V.H., de Vries J.E. Cytotoxic activity and lymphokine production of T cell receptor (TCR)-alpha beta+ and TCR-gamma delta+ cytotoxic T lymphocyte (CTL) clones recognizing HLA-A2 and HLA-A2 mutants. Recognition of TCR-gamma delta+ CTL clones is affected by mutations at positions 152 and 156. *J. Immunol.*, 1990, Vol. 144, no. 11, pp. 4156-4162.
226. Suen T.K., Moorlag S., Li W., de Bree L.C.J., Koeken V., Mourits V.P., Dijkstra H., Lemmers H., Bhat J., Xu C.J., Joosten L.A.B., Schultze J.L., Li Y., Placek K., Netea M.G. BCG vaccination induces innate immune memory in gammadelta T cells in humans. *J. Leukoc. Biol.*, 2024, Vol. 115, no. 1, pp. 149-163.
227. Suliman S., Geldenhuys H., Johnson J.L., Hughes J.E., Smit E., Murphy M., Toefy A., Lerumo L., Hopley C., Pienaar B., Chheng P., Nemes E., Hoft D.F., Hanekom W.A., Boom W.H., Hatherill M., Scriba T.J. Bacillus Calmette-

Guerin (BCG) revaccination of adults with latent mycobacterium tuberculosis infection induces long-lived BCG-Reactive NK Cell Responses. *J. Immunol.*, 2016, Vol. 197, no. 4, pp. 1100-1110.

228. Sumaria N., Grandjean C.L., Silva-Santos B., Pennington D.J. Strong TCRgammadelta signaling prohibits thymic development of IL-17A-secreting gammadelta T cells. *Cell Rep.*, 2017, Vol. 19, no. 12, pp. 2469-2476.

229. Sun H., Sun C., Xiao W. Expression regulation of co-inhibitory molecules on human natural killer cells in response to cytokine stimulations. *Cytokine*, 2014, Vol. 65, no. 1, pp. 33-41.

230. Sutton C.E., Lalor S.J., Sweeney C.M., Brereton C.F., Lavelle E.C., Mills K.H. Interleukin-1 and IL-23 induce innate IL-17 production from gammadelta T cells, amplifying Th17 responses and autoimmunity. *Immunity*, 2009, Vol. 31, no. 2, pp. 331-341.

231. Talukdar A., Rai R., Aparna Sharma K., Rao D.N., Sharma A. Peripheral Gamma Delta T cells secrete inflammatory cytokines in women with idiopathic recurrent pregnancy loss. *Cytokine*, 2018, Vol. 102, pp. 117-122.

232. Tan G., Spillane K.M., Maher J. The Role and Regulation of the NKG2D/NKG2D Ligand System in Cancer. *Biology*, 2023, Vol. 12, no. 8, 1079. doi: 10.3390/biology12081079.

233. Taupin J.L., Halary F., Dechanet J., Peyrat M.A., Ragnaud J.M., Bonneville M., Moreau J.F. An enlarged subpopulation of T lymphocytes bearing two distinct gammadelta TCR in an HIV-positive patient. *Int. Immunol.*, 1999, Vol. 11, no. 4, pp. 545-552.

234. Terzieva A., Dimitrova V., Djerov L., Dimitrova P., Zapryanova S., Hristova I., Vangelov I., Dimova T. Early Pregnancy human decidua is enriched with activated, fully differentiated and pro-inflammatory gamma/delta T cells with diverse TCR repertoires. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, Vol. 20, no. 3, 687. doi: 10.3390/ijms20030687.

235. Tieppo P., Papadopoulou M., Gatti D., McGovern N., Chan J.K.Y., Gosselin F., Goetgeluk G., Weening K., Ma L., Dauby N., Cogan A., Donner C., Ginhoux F., Vandekerckhove B., Vermijlen D. The human fetal thymus generates invariant effector gammadelta T cells. *J. Exp. Med.*, 2020, Vol. 217, no. 3, jem.20190580. doi: 10.1084/jem.20190580.

236. Tilloy F., Treiner E., Park S.H., Garcia C., Lemonnier F., de la Salle H., Bendelac A., Bonneville M., Lantz O. An invariant T cell receptor alpha chain defines a novel TAP-independent major histocompatibility complex class Ib-restricted alpha/beta T cell subpopulation in mammals. *J. Exp. Med.*, 1999, Vol. 189, no. 12, pp. 1907-1921.

237. Tomogane M., Sano Y., Shimizu D., Shimizu T., Miyashita M., Toda Y., Hosogi S., Tanaka Y., Kimura S., Ashihara E. Human Vgamma9Vdelta2 T cells exert anti-tumor activity independently of PD-L1 expression in tumor cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2021, Vol. 573, pp. 132-139.

238. Toulon A., Breton L., Taylor K.R., Tenenhaus M., Bhavsar D., Lanigan C., Rudolph R., Jameson J., Havran W.L. A role for human skin-resident T cells in wound healing. *J. Exp. Med.*, 2009, Vol. 206, no. 4, pp. 743-750.

239. Toutirais O., Cabillic F., Le Friec G., Salot S., Loyer P., Le Gallo M., Desille M., de La Pintiere C.T., Daniel P., Bouet F., Catros V. DNAX accessory molecule-1 (CD226) promotes human hepatocellular carcinoma cell lysis by Vgamma9Vdelta2 T cells. *Eur. J. Immunol.*, 2009, Vol. 39, no. 5, pp. 1361-1368.

240. Towstyk N.Y., Shiromizu C.M., Keitelman I., Sabbione F., Salamone G.V., Geffner J.R., Trevani A.S., Jancic C.C. Modulation of gammadelta T-cell activation by neutrophil elastase. *Immunology*, 2018, Vol. 153, no. 2, pp. 225-237.

241. Treiner E., Duban L., Bahram S., Radosavljevic M., Wanner V., Tilloy F., Affaticati P., Gilfillan S., Lantz O. Selection of evolutionarily conserved mucosal-associated invariant T cells by MR1. *Nature*, 2003, Vol. 422, no. 6928, pp. 164-169.

242. Trowsdale J., Moffett A. NK receptor interactions with MHC class I molecules in pregnancy. *Semin. Immunol.*, 2008, Vol. 20, no. 6, pp. 317-320.

243. Tsai C.Y., Liong K.H., Gunalan M.G., Li N., Lim D.S., Fisher D.A., MacAry P.A., Leo Y.S., Wong S.C., Puan K.J., Wong S.B. Type I IFNs and IL-18 regulate the antiviral response of primary human gammadelta T cells against dendritic cells infected with Dengue virus. *J. Immunol.*, 2015, Vol. 194, no. 8, pp. 3890-3900.

244. Tuengel J., Ranchal S., Maslova A., Aulakh G., Papadopoulou M., Drissler S., Cai B., Mohsenzadeh-Green C., Soudeyns H., Mostafavi S., van den Elzen P., Vermijlen D., Cook L., Gantt S. Characterization of adaptive-like gammadelta T cells in ugandan infants during primary cytomegalovirus infection. *Viruses*, 2021, Vol. 13, no. 10, 1987. doi: 10.3390/v13101987.

245. Tyler C.J., Doherty D.G., Moser B., Eberl M. Human Vgamma9/Vdelta2 T cells: Innate adaptors of the immune system. *Cell. Immunol.*, 2015, Vol. 296, no. 1, pp. 10-21.

246. Tyler C.J., McCarthy N.E., Lindsay J.O., Stagg A.J., Moser B., Eberl M. Antigen-presenting human gammadelta T cells promote intestinal CD4(+) T cell expression of IL-22 and mucosal release of calprotectin. *J. Immunol.*, 2017, Vol. 198, no. 9, pp. 3417-3425.

247. Tyshchuk E.V., Mikhailova V.A., Selkov S.A., Sokolov D.I. Natural killer cells: origin, phenotype, function. *Medical Immunology (Russia)*, 2021, Vol. 23, no. 6, pp. 1207-1228. doi: 10.15789/1563-0625-nkc-2330.

248. Uehara S., Song K., Farber J.M., Love P.E. Characterization of CCR9 expression and CCL25/thymus-expressed chemokine responsiveness during T cell development: CD3(high)CD69+ thymocytes and gammadeltaTCR+ thymocytes preferentially respond to CCL25. *J. Immunol.*, 2002, Vol. 168, no. 1, pp. 134-142.

249. Ullrich R., Schieferdecker H.L., Ziegler K., Riecken E.O., Zeitz M. gamma delta T cells in the human intestine express surface markers of activation and are preferentially located in the epithelium. *Cell. Immunol.*, 1990, Vol. 128, no. 2, pp. 619-627.
250. van Coppenolle S., Vanhee S., Verstichel G., Snauwaert S., van der Spek A., Velghe I., Sinnesael M., Heemskerk M.H., Taghon T., Leclercq G., Plum J., Langerak A.W., Kerre T., Vandekerckhove B. Notch induces human T-cell receptor gammadelta+ thymocytes to differentiate along a parallel, highly proliferative and bipotent CD4 CD8 double-positive pathway. *Leukemia*, 2012, Vol. 26, no. 1, pp. 127-138.
251. van de Walle I., De Smet G., De Smedt M., Vandekerckhove B., Leclercq G., Plum J., Taghon T. An early decrease in Notch activation is required for human TCR-alphabeta lineage differentiation at the expense of TCR-gammadelta T cells. *Blood*, 2009, Vol. 113, no. 13, pp. 2988-2998.
252. van Rhijn I., Godfrey D.I., Rossjohn J., Moody D.B. Lipid and small-molecule display by CD1 and MR1. *Nat. Rev. Immunol.*, 2015, Vol. 15, no. 10, pp. 643-654.
253. von Karstedt S., Montinaro A., Walczak H. Exploring the TRAILs less travelled: TRAIL in cancer biology and therapy. *Nat. Rev. Cancer*, 2017, Vol. 17, no. 6, pp. 352-366.
254. von Lilienfeld-Toal M., Nattermann J., Feldmann G., Sievers E., Frank S., Strehl J., Schmidt-Wolf I.G. Activated gammadelta T cells express the natural cytotoxicity receptor natural killer p 44 and show cytotoxic activity against myeloma cells. *Clin. Exp. Immunol.*, 2006, Vol. 144, no. 3, pp. 528-533.
255. Walczak H., Degli-Esposti M.A., Johnson R.S., Smolak P.J., Waugh J.Y., Boiani N., Timour M.S., Gerhart M.J., Schooley K.A., Smith C.A., Goodwin R.G., Rauch C.T. TRAIL-R2: a novel apoptosis-mediating receptor for TRAIL. *EMBO J.*, 1997, Vol. 16, no. 17, pp. 5386-5397.
256. Wang C., Lai A.Y., Baiu D.C., Smith K.A., Odorico J.S., Wilson K., Schreiber T., de Silva S., Gumperz J.E. Analysis of butyrophilin-mediated activation of gammadelta T cells from human spleen. *J. Immunol.*, 2024, Vol. 212, no. 2, pp. 284-294.
257. Wang L., Xu M., Wang C., Zhu L., Hu J., Chen S., Wu X., Li B., Li Y. The feature of distribution and clonality of TCR gamma/delta subfamilies T cells in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma. *J. Immunol. Res.*, 2014, Vol. 2014, 241246. doi: 10.1155/2014/241246.
258. Wegrecki M., Ocampo T.A., Gunasinghe S.D., von Borstel A., Tin S.Y., Reijneveld J.F., Cao T.P., Gully B.S., Le Nours J., Moody D.B., Van Rhijn I., Rossjohn J. Atypical sideways recognition of CD1a by autoreactive gammadelta T cell receptors. *Nat. Commun.*, 2022, Vol. 13, no. 1, 3872. doi: 10.1038/s41467-022-31443-9.
259. Wen L., Hayday A.C. Gamma delta T-cell help in responses to pathogens and in the development of systemic autoimmunity. *Immunol. Res.*, 1997, Vol. 16, no. 3, pp. 229-241. doi: 10.1007/BF02786392.
260. Wesch D., Glatzel A., Kabelitz D. Differentiation of resting human peripheral blood gamma delta T cells toward Th1- or Th2-phenotype. *Cell. Immunol.*, 2001, Vol. 212, no. 2, pp. 110-117.
261. Wesch D., Hinz T., Kabelitz D. Analysis of the TCR Vgamma repertoire in healthy donors and HIV-1-infected individuals. *Int. Immunol.*, 1998, Vol. 10, no. 8, pp. 1067-1075.
262. Wesch D., Kabelitz D., Oberg H.H. Tumor resistance mechanisms and their consequences on gammadelta T cell activation. *Immunol. Rev.*, 2020, Vol. 298, no. 1, pp. 84-98.
263. Wesch D., Peters C., Oberg H.H., Pietschmann K., Kabelitz D. Modulation of gammadelta T cell responses by TLR ligands. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2011, Vol. 68, no. 14, pp. 2357-2370.
264. Willcox B.E., Willcox C.R. gammadelta TCR ligands: the quest to solve a 500-million-year-old mystery. *Nat. Immunol.*, 2019, Vol. 20, no. 2, pp. 121-128.
265. Willcox C.R., Davey M.S., Willcox B.E. Development and selection of the human Vgamma9Vdelta2(+) T-Cell Repertoire. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, 1501. doi: 10.3389/fimmu.2018.01501.
266. Willcox C.R., Mohammed F., Willcox B.E. The distinct MHC-unrestricted immunobiology of innate-like and adaptive-like human gammadelta T cell subsets-Nature's CAR-T cells. *Immunol. Rev.*, 2020, Vol. 298, no. 1, pp. 25-46.
267. Willcox C.R., Pitard V., Netzer S., Couzi L., Salim M., Silberzahn T., Moreau J.F., Hayday A.C., Willcox B.E., Dechanet-Merville J. Cytomegalovirus and tumor stress surveillance by binding of a human gammadelta T cell antigen receptor to endothelial protein C receptor. *Nat. Immunol.*, 2012, Vol. 13, no. 9, pp. 872-879.
268. Willcox C.R., Vantourout P., Salim M., Zlatareva I., Melandri D., Zanardo L., George R., Kjaer S., Jeeves M., Mohammed F., Hayday A.C., Willcox B.E. Butyrophilin-like 3 directly binds a human Vgamma4(+) T cell receptor using a modality distinct from clonally-restricted antigen. *Immunity*, 2019, Vol. 51, no. 5, pp. 813-825.e4.
269. Wistuba-Hamprecht K., Martens A., Haehnel K., Geukes Foppen M., Yuan J., Postow M.A., Wong P., Romano E., Khammari A., Dreno B., Capone M., Ascierto P.A., Demuth I., Steinhagen-Thiessen E., Larbi A., Schilling B., Schadendorf D., Wolchok J.D., Blank C.U., Pawelec G., Garbe C., Weide B. Proportions of blood-borne Vdelta1+ and Vdelta2+ T-cells are associated with overall survival of melanoma patients treated with ipilimumab. *Eur. J. Cancer*, 2016, Vol. 64, pp. 116-126.
270. Woo S.R., Corrales L., Gajewski T.F. Innate immune recognition of cancer. *Annu. Rev. Immunol.*, 2015, Vol. 33, no. 1, pp. 445-474.

271. Wu C., Cao X., Zhang X. VISTA inhibitors in cancer immunotherapy: a short perspective on recent progresses. *RSC Med. Chem.*, 2021, Vol. 12, no. 10, pp. 1672-1679.
272. Wu J., Groh V., Spies T. T cell antigen receptor engagement and specificity in the recognition of stress-inducible MHC class I-related chains by human epithelial gamma delta T cells. *J. Immunol.*, 2002, Vol. 169, no. 3, pp. 1236-1240.
273. Wu K., Feng J., Xiu Y., Li Z., Lin Z., Zhao H., Zeng H., Xia W., Yu L., Xu B. Vdelta2 T cell subsets, defined by PD-1 and TIM-3 expression, present varied cytokine responses in acute myeloid leukemia patients. *Int. Immunopharmacol.*, 2020, Vol. 80, 106122. doi: 10.1016/j.intimp.2019.106122.
274. Wu P., Wu D., Ni C., Ye J., Chen W., Hu G., Wang Z., Wang C., Zhang Z., Xia W., Chen Z., Wang K., Zhang T., Xu J., Han Y., Zhang T., Wu X., Wang J., Gong W., Zheng S., Qiu F., Yan J., Huang J. gammadeltaT17 cells promote the accumulation and expansion of myeloid-derived suppressor cells in human colorectal cancer. *Immunity*, 2014, Vol. 40, no. 5, pp. 785-800.
275. Wu X., Yang T., Liu X., Guo J.N., Xie T., Ding Y., Lin M., Yang H. IL-17 promotes tumor angiogenesis through Stat3 pathway mediated upregulation of VEGF in gastric cancer. *Tumour Biol.*, 2016, Vol. 37, no. 4, pp. 5493-5501.
276. Wu Y., Wu W., Wong W.M., Ward E., Thrasher A.J., Goldblatt D., Osman M., Digard P., Canaday D.H., Gustafsson K. Human gamma delta T cells: a lymphoid lineage cell capable of professional phagocytosis. *J. Immunol.*, 2009, Vol. 183, no. 9, pp. 5622-5629.
277. Wun K.S., Reijneveld J.F., Cheng T.Y., Ladell K., Uldrich A.P., le Nours J., Miners K.L., McLaren J.E., Grant E.J., Haigh O.L., Watkins T.S., Suliman S., Iwany S., Jimenez J., Calderon R., Tamara K.L., Leon S.R., Murray M.B., Mayfield J.A., Altman J.D., Purcell A.W., Miles J.J., Godfrey D.I., Gras S., Price D.A., Van Rhijn I., Moody D.B., Rossjohn J. T cell autoreactivity directed toward CD1c itself rather than toward carried self lipids. *Nat. Immunol.*, 2018, Vol. 19, no. 4, pp. 397-406.
278. Xi X., Han X., Li L., Zhao Z. Identification of a new tuberculosis antigen recognized by gammadelta T cell receptor. *Clin. Vaccine Immunol.*, 2013, Vol. 20, no. 4, pp. 530-539.
279. Xi X., Zhang X., Wang B., Wang J., Huang H., Cui L., Han X., Li L., He W., Zhao Z. A novel strategy to screen Bacillus Calmette-Guerin protein antigen recognized by gammadelta TCR. *PLoS One*, 2011, Vol. 6, no. 4, e18809. doi: 10.1371/journal.pone.0018809.
280. Xiao H., Lin R., Chen C., Lian R., Wu Y., Diao L., Yin T., Huang C. gammadelta-T cell with high toxic potential was associated with recurrent miscarriage. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2023, Vol. 90, no. 1, e13717. doi: 10.1111/aji.13717.
281. Xu R., Jacques L.C., Khandaker S., Beentjes D., Leon-Rios M., Wei X., French N., Neill D.R., Kadioglu A. TNFR2(+) regulatory T cells protect against bacteremic pneumococcal pneumonia by suppressing IL-17A-producing gammadelta T cells in the lung. *Cell Rep.*, 2023, Vol. 42, no. 2, 112054. doi: 10.1016/j.celrep.2023.112054.
282. Xu W., Lau Z.W.X., Fulop T., Larbi A. The Aging of gammadelta T Cells. *Cells*, 2020, Vol. 9, no. 5, 1181. doi: 10.3390/cells9051181.
283. Xu Y., Xiang Z., Alnaggar M., Kouakanou L., Li J., He J., Yang J., Hu Y., Chen Y., Lin L., Hao J., Li J., Chen J., Li M., Wu Q., Peters C., Zhou Q., Li J., Liang Y., Wang X., Han B., Ma M., Kabelitz D., Xu K., Tu W., Wu Y., Yin Z. Allogeneic Vgamma9Vdelta2 T-cell immunotherapy exhibits promising clinical safety and prolongs the survival of patients with late-stage lung or liver cancer. *Cell. Mol. Immunol.*, 2021, Vol. 18, no. 2, pp. 427-439.
284. Yan J., Allen S., McDonald E., Das I., Mak J.Y.W., Liu L., Fairlie D.P., Meehan B.S., Chen Z., Corbett A.J., Varelias A., Smyth M.J., Teng M.W.L. MAIT cells promote tumor initiation, growth, and metastases via tumor MR1. *Cancer Discov.*, 2020, Vol. 10, no. 1, pp. 124-141.
285. Yang Q., Liu X., Liu Q., Guan Z., Luo J., Cao G., Cai R., Li Z., Xu Y., Wu Z., Xu M., Zhang S., Zhang F., Yang H., Lin X., Yang M., Wu Y., Gao Y., Flavell R., Hao J., Yin Z. Roles of mTORC1 and mTORC2 in controlling gammadelta T1 and gammadelta T17 differentiation and function. *Cell Death Differ.*, 2020, Vol. 27, no. 7, pp. 2248-2262.
286. Yang X., Zhan N., Jin Y., Ling H., Xiao C., Xie Z., Zhong H., Yu X., Tang R., Ma J., Guan J., Yin G., Wu G., Lu L., Wang J. Tofacitinib restores the balance of gammadeltaTreg/gammadeltaT17 cells in rheumatoid arthritis by inhibiting the NLRP3 inflammasome. *Theranostics*, 2021, Vol. 11, no. 3, pp. 1446-1457.
287. Yao Y.E., Qin C.C., Yang C.M., Huang T.X. gammadeltaT17/gammadeltaTreg cell subsets: a new paradigm for asthma treatment. *J. Asthma*, 2022, Vol. 59, no. 10, pp. 2028-2038.
288. Ye J., Ma C., Hsueh E.C., Eickhoff C.S., Zhang Y., Varvares M.A., Hoft D.F., Peng G. Tumor-derived gammadelta regulatory T cells suppress innate and adaptive immunity through the induction of immunosenescence. *J. Immunol.*, 2013, Vol. 190, no. 5, pp. 2403-2414.
289. Ye J., Ma C., Wang F., Hsueh E.C., Toth K., Huang Y., Mo W., Liu S., Han B., Varvares M.A., Hoft D.F., Peng G. Specific recruitment of gammadelta regulatory T cells in human breast cancer. *Cancer Res.*, 2013, Vol. 73, no. 20, pp. 6137-6148.

290. Yi Y., He H.W., Wang J.X., Cai X.Y., Li Y.W., Zhou J., Cheng Y.F., Jin J.J., Fan J., Qiu S.J. The functional impairment of HCC-infiltrating gammadelta T cells, partially mediated by regulatory T cells in a TGFbeta- and IL-10-dependent manner. *J. Hepatol.*, 2013, Vol. 58, no. 5, pp. 977-983.
291. Young J.L., Goodall J.C., Beacock-Sharp H., Gaston J.S. Human gamma delta T-cell recognition of *Yersinia enterocolitica*. *Immunology*, 1997, Vol. 91, no. 4, pp. 503-510.
292. Yuan S., Wang C., Zeng Y., Li J., Li W., He Z., Ye J., Li F., Chen Y., Lin X., Xu Y., Yu N., Cai X. Aberrant phenotypes of circulating gammadelta-T cells may be involved in the onset of systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2024, Vol. 33, no. 6, pp. 587-597.
293. Zakeri N., Hall A., Swadling L., Pallett L.J., Schmidt N.M., Diniz M.O., Kucykowicz S., Amin O.E., Gander A., Pinzani M., Davidson B.R., Quaglia A., Maini M.K. Characterisation and induction of tissue-resident gamma delta T-cells to target hepatocellular carcinoma. *Nat. Commun.*, 2022, Vol. 13, no. 1, 1372. doi: 10.1038/s41467-022-29012-1.
294. Zarin P., Wong G.W., Mohtashami M., Wiest D.L., Zuniga-Pflucker J.C. Enforcement of gammadelta-lineage commitment by the pre-T-cell receptor in precursors with weak gammadelta-TCR signals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2014, Vol. 111, no. 15, pp. 5658-5663.
295. Zhang M., Ge T., Zhang Y., La X. Identification of MARK2, CCDC71, GATA2, and KLRC3 as candidate diagnostic genes and potential therapeutic targets for repeated implantation failure with antiphospholipid syndrome by integrated bioinformatics analysis and machine learning. *Front. Immunol.*, 2023, Vol. 14, 1126103. doi: 10.3389/fimmu.2023.1126103.
296. Zhang Y., Cado D., Asarnow D.M., Komori T., Alt F.W., Raulet D.H., Allison J.P. The role of short homology repeats and TdT in generation of the invariant gamma delta antigen receptor repertoire in the fetal thymus. *Immunity*, 1995, Vol. 3, no. 4, pp. 439-447.
297. Zhang Z., Yang C., Li L., Zhu Y., Su K., Zhai L., Wang Z., Huang J. «gammadeltaT Cell-IL17A-neutrophil» axis drives immunosuppression and confers breast cancer resistance to high-dose Anti-VEGFR2 Therapy. *Front. Immunol.*, 2021, Vol. 12, 699478. doi: 10.3389/fimmu.2021.699478.
298. Zhao Y., Niu C., Cui J. Gamma-delta (gammadelta) T cells: friend or foe in cancer development? *J. Transl. Med.*, 2018, Vol. 16, no. 1, 3. doi: 10.1186/s12967-017-1378-2.
299. Zhou J., Kang N., Cui L., Ba D., He W. Anti-gammadelta TCR antibody-expanded gammadelta T cells: a better choice for the adoptive immunotherapy of lymphoid malignancies. *Cell. Mol. Immunol.*, 2012, Vol. 9, no. 1, pp. 34-44.
300. Zhu X., Sakamoto S., Ishii C., Smith M.D., Ito K., Obayashi M., Unger L., Hasegawa Y., Kurokawa S., Kishimoto T., Li H., Hatano S., Wang T.H., Yoshikai Y., Kano S.I., Fukuda S., Sanada K., Calabresi P.A., Kamiya A. Dectin-1 signaling on colonic gammadelta T cells promotes psychosocial stress responses. *Nat. Immunol.*, 2023, Vol. 24, no. 4, pp. 625-636.
301. Zingoni A., Molfetta R., Fionda C., Soriani A., Paolini R., Cipitelli M., Cerboni C., Santoni A. NKG2D and Its Ligands: "One for All, All for One". *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, 476. doi: 10.3389/fimmu.2018.00476.

Автор:

Соколов Д.И. — д.б.н., доцент, заведующий отделом иммунологии и межклеточных взаимодействий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»; ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Author:

Sokolov D.I., PhD, MD (Biology), Associate Professor, Head, Department of Immunology and Intercellular Interactions, D. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology; Leading Researcher, Laboratory of Molecular Immunology, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 18.12.2024

Отправлена на доработку 27.12.2024

Принята к печати 23.03.2025

Received 18.12.2024

Revision received 27.12.2024

Accepted 23.03.2025