ТКАНЕРЕЗИДЕНТНЫЕ КЛЕТКИ ИММУНИТЕТА В ГОМЕОСТАЗЕ И РЕПАРАЦИИ ТКАНЕЙ

Топтыгина А.П.

ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва, Россия

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Резюме. Клетки иммунной системы способны свободно заходить в ткани, осуществляя надзорные функции, а затем покидать их, тогда как другие клетки постоянно находятся в нелимфоидных тканях, такие клетки называют тканерезидентными (ТР). В нелимфоидных тканях проживает разнообразное сообщество клеток врожденного и врожденноподобного иммунитета, такие как тканерезидентные макрофаги (ТРМФ), лимфоциты врожденного иммунитета (ILC), $\gamma\delta$ T-клетки, NKT-, MAIT-клетки, В1- и В-клетки маргинальной зоны. Ранее полагали, что ТР-клетки происходят из гемопоэтических стволовых клеток, однако оказалось, что большинство ТР-клеток происходят из эритромиелоидных предшественников желточного мешка и плодовой печени. ТР-клетки обладают некоторыми признаками «стволовости», а именно, подобно классическим гемопоэтическим стволовым клеткам, они обладают способностью к самоподдержанию. ТР-клетки живут в тканях за счет трофических факторов, вырабатываемых в этих тканях, и сами поддерживают гомеостаз своих ниш. Для ТРМФ гомеостатическими факторами являются интерлейкин-34 (IL-34), моноцитарный (M-CSF) и гранулоцито-моноцитарный (GM-CSF) колониестимулирующие факторы, для ILC, $\gamma\delta$ T-клеток, NKT- и MAIT-клеток — IL-7 и IL-15, для В1-клеток — IL-5. Представление о том, что существуют всего 4 типа тканей: эпителиальная, соединительная, нервная и мышечная устарело, более подходящей является парадигма минимальных тканевых модулей. При этом каждый модуль состоит из элементов, которые гораздо сильнее взаимодействуют друг с другом, чем с элементами вне модуля. Клетки, объединенные в тканевые модули, оказывают гомеостатическую поддержку другим клеткам, составляющим модуль, при этом являясь нишей для этих клеток, а те оказывают нишевую поддержку для первых. Также ТР-клетки оказываются первой линией защиты, поскольку подавляющее большинство патогенов проникают в организм через барьерные ткани. Репопуляция погибших при ответе на инфекцию ТР-клеток осуществляется как в результате пролиферации оставшихся ТР-клеток, так и за счет миграции в ткани клеток костномозгового происхождения. Существуют конкурентные отношения между этими двумя путями репопуляции. При этом ТР-клетки костномозгового происхождения не способны к самоподдержанию и не могут в полном объеме воспроизводить все функции классических ТР-клеток. В процессе регенерации тканей ТР-клетки обеспечивают удаление клеточных отходов и погибших клеток, регулируют воспаление, ремоделируют внеклеточный матрикс и производят факторы роста тканей.

Ключевые слова: тканерезидентные макрофаги, ILC, NKT-клетки, $\gamma\delta$ T-клетки, В1-клетки, тканевой модуль

Адрес для переписки:

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

Address for correspondence:

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

Образец цитирования:

А.П. Топтыгина «Тканерезидентные клетки иммунитета в гомеостазе и репарации тканей» // Медицинская иммунология, 2025. Т. 27, № 3. С. 475-484.
doi: 10.15789/1563-0625-TRI-3156

© Топтыгина А.П., 2025

Эта статья распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

A.P. Toptygina "Tissue-resident immune cells in homeostasis and tissue repair", *Medical Immunology (Russia)/ Meditsinskaya Immunologiya*, 2025, Vol. 27, no. 3, pp. 475-484.
doi: 10.15789/1563-0625-TRI-3156

© Toptygina A.P., 2025

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

DOI: 10.15789/1563-0625-TRI-3156

TISSUE-RESIDENT IMMUNE CELLS IN HOMEOSTASIS AND TISSUE REPAIR

Toptygina A.P.

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

Abstract. Most types of immune cells are able to freely enter tissues, perform surveillance functions, and then leave them, while distinct cells are permanently located in non-lymphoid tissues. Such cells comprise tissue-resident populations (TR). Non-lymphoid tissues are home to a diverse community of innate and innate-like immune cells, such as tissue-resident macrophages (TRM), innate lymphocytes (ILC), $\gamma\delta$ T cells, NKT cells, MAIT cells, B1 cells, and marginal zone B cells. Previously, TR cells were thought to be derived from hematopoietic stem cells, but most TR cells are shown to be derived from erythromyeloid precursors of the yolk sac and fetal liver. TR cells have some features of “stemness”, they have the ability to self-renew, like classical hematopoietic stem cells. TR cells live in tissues due to trophic factors produced within these tissues, thus maintaining homeostasis at their microenvironment. Homeostatic factors for TRM are interleukin 34 (IL-34), monocyte and granulocyte-monocyte colony-stimulating factors; for ILC, $\gamma\delta$ T cells; for NKT and MAIT cells, IL-7 and IL-15; for B1 cells, IL-5. The concept of only 4 types of tissues (epithelial, connective, nervous and muscular) seems to be outdated, a more appropriate paradigm suggests existence of minimal tissue modules. In this case, each module consists of cell elements that interact with each other much more strongly than with elements outside the module. Cell associations within tissue modules provide homeostatic support to other cells that make up the module, being a niche for these cells, thus providing niche support for the former elements. Moreover, TR cells represent the first line of immune defense, since the vast majority of pathogens penetrate the body through barrier tissues. Repopulation of TR cells, that die in response to infection occurs by proliferation of the remaining TR cells, and due to migration of bone marrow-derived cells into the tissues. There are competitive relationships between these two repopulation pathways. At the same time, bone marrow-derived TR cells are not capable of self-renewal and cannot fully reproduce all the functions of classical TR cells. TR cells ensure the removal of cellular debris and dead cells, regulate inflammation, remodel the extracellular matrix and produce tissue growth factors.

Keywords: tissue-resident macrophages, ILC, NKT cells, $\gamma\delta$ T cells, B1 cells, tissue module

Введение

Клетки иммунной системы присутствуют буквально во всех уголках макроорганизма, помимо собственно лимфоидных тканей и крови. Некоторые из этих клеток свободно заходят в ткани, осуществляя надзорные функции, а затем покидают их, тогда как другие клетки постоянно находятся в нелимфоидных тканях. Такие клетки называют тканерезидентными (ТР). Среди ТР-клеток иммунной системы следует выделить лимфоциты адаптивного иммунитета, и это Т- и В-клетки памяти и плазмциты. Эти клетки прошли примирование антигенами во вторичных лимфоидных органах и расселились, чаще всего, в барьерных тканях для контроля повторного поступления своего причинного антигена. О формировании и эффекторных функциях клеток памяти написано немало обзоров, но в данном обзоре речь не о них. В нелимфоидных тканях проживает достаточно разнообразное сообщество клеток врожденного и врожденноподобного

иммунитета. Одними из ярких представителей являются ТР-макрофаги (Мф). Интересно, что именно эти клетки были первыми из всех клеток иммунитета открыты И.И. Мечниковым в конце XIX в. Наблюдая фагоцитарную атаку, он придумал это название «макрофаги», полагая, что именно фагоцитоз является их основной функцией. Такой взгляд на тканерезидентные макрофаги (ТРМф) преобладал более века. Считали, что эти клетки, как и все другие фагоциты, формируются из стволовых клеток костного мозга, выходят в кровь в виде моноцитов (Мо), а мигрируя в ткани, превращаются в ТРМф. Исследования последнего десятилетия привели к смене парадигмы. И происхождение, и функции ТРМф оказались иными, а фагоцитоз — отнюдь не единственной функцией этих клеток. Помимо Мф, к ТР-клеткам иммунной системы следует отнести субпопуляции лимфоцитов врожденного иммунитета (ILC), а также клетки врожденноподобного иммунитета ($\gamma\delta$ T-клетки, NKT-, MAIT-

клетки, В1- и В-клетки маргинальной зоны). Все эти «неклассические» лимфоциты обильно населяют нелимфоидные ткани организма. Долгое время этим скромным труженикам не уделяли должного внимания, однако работы последнего десятилетия позволяют по-новому взглянуть на гомеостаз нелимфоидных тканей, ключевую роль в котором, как оказалось, играют ТР-клетки врожденного и врожденноподобного иммунитета. Этому новому взгляду и посвящен настоящий обзор.

Происхождение тканерезидентных клеток

С середины XX в., когда было доказано, что все клетки крови происходят из единой гемопоэтической стволовой клетки (ГСК), полагали, что и ТР-клетки также являются потомками ГСК. Считали, что ТРМф, например, постоянно пополняются Мо крови. Однако в самом конце 90-х годов XX века были обнаружены зрелые Мф в эмбрионах мыши еще до появления ГСК [1]. Затем было показано, что ТРМф – долгосрочно проживающая в тканях популяция, способная к локальному самоподдержанию [2]. Принципиальный пересмотр парадигмы формирования ТРМф произошел в результате разработки нового подхода индуцируемого картирования судеб и создания генномодифицированных линий мышей, в которых с помощью введения тамоксифена можно индуцировать генетическую метку в тех или иных клетках на разных этапах эмбрионального развития [3]. Такая маркировка предшественников на стадии кроветворения в желточном мешке выявила метку в клетках микроглии и части субпопуляции клеток Лангерганса (эпидермальные ТРМф) у взрослых особей эти клетки обладали способностью к самоподдержанию, независимо от вклада циркулирующих Мо, даже после смертельной дозы облучения [3, 4]. Детальные исследования с помощью картирования судеб клеток на разных стадиях внутриутробного развития показали, что существует несколько волн формирования ТРМф. Так, было показано, что первоначально разные ткани эмбриона заселяют Мф из желточного мешка, однако когда центр кроветворения перемещается в печень плода, возникает вторая волна ТРМф, формирующихся из эритромиелоидных предшественников. Эти ТРМф замещают Мф, происходящих из желточного мешка везде, кроме головного мозга и части клеток Лангерганса. Эти клетки формируются и расселяются по тканям еще до появления стволовых клеток. На момент рождения ТРМф, такие как микроглия и часть клеток Лангерганса, имеют происхождение из желточного мешка, а все остальные ТРМф, такие как альвеолярные Мф, клетки Купфера печени, перитонеальные и плевральные Мф, остеокласты, Мф селезенки, лим-

фоузлов, дермы, жировой, соединительной ткани, кровеносных сосудов и другие, происходят из эритромиелоидных предшественников печени плода [5, 6, 7]. Интересно, что ТРМф, происходящие как из желточного мешка, так и из плодовой печени, обладают некоторыми признаками «стволовости», а именно, подобно классическим ГСК, они обладают способностью к самоподдержанию. Изучение различных субпопуляций ТРМф после рождения выявило некоторые различия в составе ТРМф разных локализаций. Так, микроглия пожизненно представлена Мф из желточного мешка, клетки Лангерганса – частично из желточного мешка и частично из печени плода, альвеолярные Мф и клетки Купфера – из печени плода. В то же время ТРМф сердца и поджелудочной железы медленно и постепенно замещаются Мф, происходящими из Мо крови, а в кишечнике и дерме такое замещение происходит довольно быстро. Полагают, что заселение кишечника и кожи микробиотой индуцирует состояние «слабого хронического воспаления», что и привлекает Мо крови, индуцируя их дифференцировку в Мф [8]. Однако Мф, происходящие из Мо крови, не способны к самоподдержанию, имеют период полужизни 4-6 недель и нуждаются в постоянном пополнении из Мо [9].

Предшественники лимфоидных клеток, относящихся к ИЛС, идентифицируются в печени плода на E10-й день эмбрионального развития мыши [10] и на 4-5-й неделе гестации у человека [11], и в том, и в другом случае они происходят из ГСК плодовой печени. Из этих ранних предшественников формируется общий лимфоидный предшественник (CLP), который утрачивает способность дифференцироваться в клетки миелоидного ряда, но является предшественником для всех лимфоцитов, как врожденных, так и адаптивных [12]. Затем появляется предшественник лимфоцитов врожденного иммунитета (ILCP), экспрессирующий транскрипционный фактор Id2. Видимо, самыми первыми из ИЛС появляются LTi-клетки (индукторы развития лимфоидной ткани), играющие ключевую роль в формировании вторичных лимфоидных органов, а также в дифференцировке эпителиальных клеток тимуса [13]. В процессе эмбриогенеза ИЛСР из плодовой печени выселяются в периферические ткани, где происходит формирование субпопуляций ИЛС. Интересно, что существуют тканеспецифические особенности ИЛС, влияние тканевой ниши привносит такие различия, то есть, например, ИЛС2 в легких отличаются от ИЛС2 в кишечнике [14, 15]. У эмбриона человека на сроке гестации 8, 10 и 12 недель были обнаружены ИЛСР в печени, тимусе, селезенке, кишечнике, коже и легком. ИЛСР были обнаружены в барьерных

тканях и в постнатальный период, и не только у мышей, но и у человека [16]. При этом во взрослом организме обнаруживаются ИЛСР в костном мозге [17].

Наиболее эволюционно древними Т-лимфоцитами являются $\gamma\delta$ Т-клетки, несущие $\gamma\delta$ -вариант Т-клеточного рецептора (TCR). В эмбриональном периоде они формируются из предшественников, происходящих из ГСК печени плода, в фетальном тимусе, выселяются в барьерные ткани и обладают способностью к самоподдержанию в постнатальном периоде [18]. После рождения из костномозговых ГСК также формируются $\gamma\delta$ Т-клетки, но на этом этапе не формируются Т-клетки, несущие цепь $V\gamma 3$, $V\gamma 4$, а несущие $V\gamma 2$ не формируют субпопуляцию $\gamma\delta$ Т17, а только $IFN\gamma$ синтезирующие клетки [19]. К врожденно-подобным Т-лимфоцитам следует также отнести i NKT (лимфоциты, несущие инвариантный $\alpha\beta$ TCR и рецепторы NK-клеток) и MAIT (мукоза-ассоциированные инвариантные Т-клетки). Эти лимфоциты несут наиболее древние варианты $\alpha\beta$ TCR. Они также происходят из ГСК печени плода и формируются в фетальном тимусе. Мастер-регулятором развития этих клеток является транскрипционный фактор PLZF (promyelocytic leukemia zinc finger). Для i NKT он играет главную роль в начале их дифференцировки, и его экспрессия постепенно снижается, а при развитии MAIT, наоборот, прогрессивно нарастает [20, 21]. Другой отличительной особенностью этих субпопуляций лимфоцитов является то, что их селекция в тимусе происходит без участия эпителиальных клеток тимуса, что типично для классических Т-клеток. На стадии дважды положительных (DP) тимоцитов будущие i NKT и MAIT устанавливают синапс с другими DP тимоцитами. Важно, что TCR i NKT распознает гликолипидный антиген, представленный молекулой CD1, а MAIT — метаболиты витамина B2 в комплексе MR1. Эти молекулы хорошо экспрессированы на DP тимоцитах. При этом i NKT расселяются в барьерные органы и ткани еще во внутриутробном периоде развития, тогда как MAIT внутриутробно находятся на промежуточной стадии, поскольку им для завершения развития необходимо распознавание метаболитов витамина B2, производимых микрофлорой, поэтому их созревание и расселение происходит вслед за заселением кишечника новорожденного микрофлорой [22]. В постнатальном периоде продолжается формирование и выселение этих клеток в барьерные ткани.

К врожденноподобным лимфоцитам также относятся B1-клетки, которые формируются как из гемопоэтических предшественников желточного мешка, так и из ГСК печени плода и это

субпопуляция B1a, которая экспрессирует CD5, помимо CD19 и других типичных для В-клеток маркеров [27]. B1a клетки не экспрессируют terminal deoxynucleotidyl transferase, поэтому в их рецепторах нет N-вставок, перестройка тяжелой и легкой цепи их рецептора происходит одновременно [23]. Эти клетки внутриутробно выселяются в селезенку на стадии T1 (transitional) и только после рождения в течение первых недель жизни выселяются в серозные полости. После этого «окно возможности» закрывается, и вновь образующиеся B1-клетки не заселяют брюшную полость, что было показано путем спленэктомии сразу после рождения [43]. Было показано, что ГСК из костного мозга в постнатальный период не способны генерировать B1a субпопуляцию [24], однако они могут генерировать субпопуляцию B1b (CD5⁻) [25]. B1a субпопуляция, как и другие TP клетки, сформированные внутриутробно, способна к самоподдержанию [26]. Также ГСК печени плода могут генерировать В-клетки маргинальной зоны [27].

Таким образом, TP-клетки формируются внутриутробно из гемопоэтических клеток желточного мешка или печени плода. Еще до рождения они заселяют различные органы и ткани и способны к самоподдержанию в течение постнатальной жизни. При этом иммунные клетки, происходящие из ГСК костного мозга не способны генерировать субпопуляции точно совпадающие с TP-клетками внутриутробного происхождения.

Факторы выживания тканерезидентных клеток

Трофическими факторами для ТРМф являются интерлейкин-34 (IL-34), моноцитарный (M-CSF) и гранулоцито-моноцитарный (GM-CSF) колониестимулирующие факторы. У мышей с дефицитом рецептора для GM-CSF (Csf2R) отсутствуют альвеолярные Мф, а у мышей без рецептора для M-CSF (Csf1R) нет Мф по всему организму [6, 28]. Интересно, что M-CSF и IL-34 являются гомодимерами и связываются с одним и тем же рецептором Csf1R [29]. При этом M-CSF связывается с Csf1R за счет гидрофильных взаимодействий, а IL-34 — за счет гидрофобных связей [30]. У мышей с нокаутом гена IL-34 отсутствуют клетки Лангерганса и микроглия, а с нокаутом M-CSF имеются только клетки Лангерганса и микроглия, но нет других ТРМф [31]. GM-CSF секретируется в виде мономерного гликопротеина, IL-34 является секретируемым гомодимерным гликопротеином, а M-CSF за счет альтернативного сплайсинга вырабатывается в трех изоформах: секретируемого гликопротеина, секретируемого протеогликан-хондроитинсульфата и мембран-связанного гликопротеина. При этом изоформа секретируемого протеогликан-хондроитинсульфата M-CSF может связываться

с внеклеточным матриксом (ВКМ), составляющим каркас органов и тканей. Хотя все три изоформы М-CSF имеют одну и ту же биологически активную N-концевую цепь, они демонстрируют различные, хоть и частично перекрывающиеся, биологические активности *in vivo* [31]. Важно, что в циркуляции не определяется IL-34, то есть он вырабатывается и используется местно в тканях. Многочисленные исследования роли секреторных и связанных изоформ показали, что гомеостаз ТРМф обеспечивается локальным синтезом и утилизацией М-CSF, а циркулирующий М-CSF оказывает поддерживающую роль при нехватке местно производимого [32]. Клеточными источниками факторов выживания для ТРМф являются клетки эндотелия, фибробласты и другие клетки соединительной ткани, эпителиальные клетки и нейроны, то есть клетки ближайшего микроокружения ТРМф [31].

Главным фактором развития и выживания ИС-субпопуляций являются цитокины IL-7 и IL-15. При этом IL-7 синтезируется преимущественно стромальными клетками в мембрансвязанной и секреторируемой форме. Показано, что контакт именно с мембрансвязанной формой оказывается наиболее значимым для выживания ИС [34]. Рецепция IL-15 оказалась еще более интересно устроенной. Синтез этого цитокина осуществляют дендритные, эпителиальные клетки и клетки миелоидного происхождения. При этом α -цепь рецептора экспрессируется на той же клетке-производителе и комплекс IL-15:IL-15R α транспрезентируется для распознавания клеткам, экспрессирующим комплекс $\beta\gamma$ -цепей, общий для IL-2/IL-15, то есть этот цитокин, хоть и секретируется в виде свободной молекулы, но распознается в виде мембрансвязанной формы [35]. Эти же цитокины необходимы для выживания $\gamma\delta$ T-клеток, iNKT-клеток и MAIT [36, 37, 38]. Кроме того, врожденноподобным лимфоцитам необходим IL-25, производимый эпителиальными клетками [39]. Главным цитокином, поддерживающим выживание В1-клеток и продукцию ими натуральных IgA оказался IL-5, продуцируемый ИС2 субпопуляцией. Эти клетки живут в ассоциированных с висцеральным жиром кластерах в брюшной и грудной полости – FALC (Fat-associated lymphoid clusters) [40]. Другим важным цитокином для выживания В1-клеток является CXCL13. Его продуцируют клетки FALC и клетки скоплений лейкоцитов, называемые «молочными каплями», ассоциированные с висцеральным жиром [42]. В1-клетки экспрессируют атипичный хемокиновый рецептор для этого хемокина (ACKR2), который направляет их миграцию в брюшную полость и индуцирует синтез ими натуральных антител (Ат) [43].

Таким образом, для выживания ТР клеток иммунной системы необходим ряд цитокинов, которые вырабатываются клетками микроокружения и по большей части предоставляются в связанной с мембранами продуцентов или с ВКМ формах.

Взаимодействие тканерезидентных клеток иммунной системы с тканевой нишей

Представление о том, что существуют всего 4 типа тканей: эпителиальная, соединительная, нервная и мышечная, по-видимому, несколько устарело. Такое деление дает понятие о происхождении, функции и морфологии клеток, но не позволяет понять характеристики ткани или органа. Это связано с тем, что даже минимальные структурные единицы включают взаимодействие тесно соседствующих клеток разных типов. Для выживания ТР-клеток иммунной системы необходимо тесное взаимодействие с тканевой нишей. Ниша должна давать физическую опору для ТР-клеток, обеспечивать гомеостатические факторы для самоподдержания ТР-клеток, она должна поддерживать тканеспецифичную идентичность ТР-клеток, а те, в свою очередь, должны предоставлять некие преимущества для выживания самой ниши. Видимо, более подходящей является парадигма минимальных тканевых модулей, при этом каждый модуль состоит из элементов, которые гораздо сильнее взаимодействуют друг с другом, чем с элементами вне модуля. Большинство первичных модулей тканей млекопитающих состоят из эпителиальных клеток и производных мезодермы, таких как стромальные клетки, эндотелиальные клетки и клетки иммунной системы [41]. Клетки, объединенные в тканевые модули, находятся в тесных взаимовыгодных отношениях. Например, хорошо известный нервно-мышечный препарат является минимальным тканевым модулем, однако в реальности он не выживет без взаимодействия с эндотелием капилляров и клеток соединительной ткани.

Рассмотрим «синусоидальный модуль» печени в качестве примера. Так, звездчатые клетки печени продуцируют М-CSF и IL-34, необходимый ТРМф печени – клеткам Купфера, а те, в свою очередь, продуцируют ростовой фактор для звездчатых клеток – PDGF (platelet-derived growth factor). При этом клетки эндотелия капилляров печени тоже продуцируют М-CSF и предоставляют лиганды для Notch-рецепторов клеток Купфера, а это индуцирует в них SPI-C. SPI-C необходим для метаболизма железа (одна из важных функций клеток Купфера). SPI-C индуцирует экспрессию ряда генов, например ферропортина, что позволяет клеткам Купфера экспортировать железо, полученное при фагоцитозе старых эритроцитов, и передавать его на хранение гепатоцитам. Передача сигнала через Notch-

рецептор от эндотелиальных клеток и через VMP от звездчатых индуцирует экспрессию LXR-а в клетках Купфера, отвечающих за метаболизм холестерина. Это индуцирует в них экспрессию липаз и экспортеров и позволяет активно захватывать, метаболизировать и передавать гепатоцитам холестерин [31].

Другой пример: тканевой модуль, связанный с жировой тканью внутренних органов. Долгое время жировая ткань рассматривалась как депо жиров, но оказалось, что она весьма активно участвует в метаболических процессах. В 2010 г. были обнаружены ассоциированные с жировой тканью лимфоидные кластеры FALC, состоящие из ILC2 (до 40%), В1-клеток, небольшого количества Т-клеток и CD11b⁺ миелоидных клеток. ILC2 продуцируют большое количество IL-5, который является главным гомеостатическим фактором для В1-клеток, поддерживающим их выживание и продукцию ими Ат. [44]. Жировые клетки продуцируют IL-33, который индуцирует ILC2 к синтезу IL-5. Также жировые клетки являются источником ретиноевой кислоты, которая индуцирует Мф продуцировать TGFβ, способствующий переключению В1-клеток на синтез IgA-антител. Жировые клетки синтезируют TNF, необходимый для выживания ILC2. Формирующиеся в результате гомеостаза жировой ткани окисленные фосфолипиды и липопротеины низкой плотности обычно поглощают Мф, превращаясь в пенистые клетки, активно продуцирующие TNF и IFNγ. В1-клетки секретируют натуральные IgM, которые связывают окисленные фосфолипиды и липопротеины низкой плотности и ингибируют продукцию TNF в Мф, контролируя воспаление в жировой ткани [45].

Все эти примеры свидетельствуют о том, что в пределах тканевых модулей разные клетки, входящие в них, оказывают гомеостатическую поддержку другим клеткам, составляющим модуль, при этом являясь нишей для этих клеток, а те в благодарность, оказывают нишевую поддержку для первых. Иными словами, в пределах тканевого модуля каждый участник одновременно получает гомеостатическую поддержку от других клеток и сам оказывает гомеостатическую поддержку другим клеткам, входящим в тканевой модуль.

Репопуляция тканерезидентных клеток

Помимо обеспечения гомеостаза своей ниши, ТР-клетки оказываются первой линией защиты, поскольку подавляющее большинство патогенов проникают в организм через барьерные ткани. ТРМф активно фагоцитируют микроорганизмы, хотя и не всегда способны их уничтожить и сами погибают в этой борьбе. При этом выделяются хемокины CCL2 и CCL5, призывающие в зону

воспаления Мо, выделяются провоспалительные цитокины TNF и IL-1β, которые способствуют трансформации Мо в провоспалительные макрофаги, а последние активно помогают справиться с инфекцией. Параллельно происходит запуск адаптивного иммунного ответа, но в данном обзоре мы не будем рассматривать этот процесс. После завершения воспаления происходит заселение ниши ТРМф. Репопуляция ТРМф осуществляется за счет двух конкурирующих механизмов: пролиферация оставшихся ТРМф и дифференцировка из Мо крови. Пролiferация оставшихся ТРМф завершается, когда пул этих клеток восстановлен, и регулируется этот процесс трофическими возможностями ниши, то есть факторы выживания ТРМф, вырабатываемые нишей при недостатке ТРМф, индуцируют их пролиферацию, а при достижении заполнения ниши останавливают эту пролиферацию [48]. Мф, сформированные из мигрировавших в зону воспаления Мо, также пролиферируют, однако такое пополнение за счет провоспалительных Мф неэффективно. Количество рекрутированных в процессе воспаления Мо превышает количество погибших в воспалении ТРМф, однако лишь малая часть этих Мо может прижиться в ткани и постепенно дифференцироваться до уровня ТРМф [49]. По-видимому, оставшиеся ТРМф имеют конкурентное преимущество перед рекрутированными Мо. Установлено, что пролиферация ТРМф начинается быстрее, а Мо нужно сначала дифференцироваться в Мф, экспрессировать характерные для проживания в данной нише молекулы, и только потом пролиферировать. Из-за этой задержки во времени Мф из оставшихся ТР-клеток быстрее заполняют нишу, препятствуя приживлению Мф из Мо [48, 49]. Процессы репопуляции ТРМф в разных тканях демонстрируют общие закономерности [50, 51]. Так, гибель ТРМф индуцирует выделение провоспалительных цитокинов и хемокинов, привлекающих Мо. Приживление Мо осуществляется одной волной в коротком «воспалительном окне» и малоэффективно, лишь малая доля рекрутированных Мо способна трансформироваться в ТРМф, дальнейшая репопуляция рекрутированных Мф осуществляется за счет пролиферации этой малой доли прижившихся Мо. При этом оставшиеся ТРМф активно пролиферируют, конкурируя за нишу и обгоняя по времени рекрутированные Мф. Следовательно, пропорция при репопуляции между потомками оставшихся ТРМф и рекрутированных Мф зависит от степени истощения ТРМф, выраженности воспаления, что, в свою очередь, зависит от типа клеточной смерти ТРМф (апоптоз, некроптоз, пироптоз и т. п.) и трудности достиже-

ния ниши для Мо. Это объясняет, почему гибель ТРМф в процессе гомеостаза не вовлекает Мо в репопуляцию и почему при небольшом воспалении Мо практически не участвуют в репопуляции ТРМф. В то же время становится понятно, почему в кишечнике и в коже достаточно быстро происходит замена ТРМф на Мф из Мо. В этих органах происходит постоянный контакт с обильно представленной микробиотой, что приводит к постоянному низкоуровневому контролируемому состоянию воспаления, которое привлекает Мо. Важно, что такие ТРМф не способны к длительному самоподдержанию и требуют постоянного пополнения из Мо крови. В других сайтах, таких как сердце, почки, поджелудочная железа, где происходит медленное в течении жизни замещение ТРМф на Мф из Мо и нет постоянного контакта с микроорганизмами, низкоуровневое контролируемое воспаление может возникать в результате механического (сердце) или метаболического (поджелудочная железа) стресса [31].

Участие тканерезидентных клеток в репарации тканей

ТРМф экспрессируют рецепторы, контролируемые ряд физических параметров, такие как рН, температура, осмолярность, гипоксия, давление, спектр метаболитов, таких как жирные кислоты, компоненты ВКМ, молекулы, ассоциированные с повреждением клеток, апоптозом. ТРМф способны в ответ на эти сигналы обеспечивать удаление клеточных отходов и погибших клеток, регулировать воспаление, ремоделировать ВКМ и производить факторы роста тканей. Они коммуницируют с клетками тканей, в которых проживают и опосредуют специфические вспомогательные функции. Хорошо известно, что остеокласты – высокоспециализированные многоядерные ТРМф, обитающие в костях, секретируют кислоту и специализированные литические ферменты, например катепсин К, и осуществляют постоянное ремоделирование костной ткани. Остеокласты секретируют инсулиноподобный фактор роста (IGF1) и TGF- β , стимулирующие активность остеобластов, формирующих кость [46, 47].

ТРМф продуцируют различные протеазы, факторы роста и лиганды WNT, осуществляя ремоделирование тканей. Они поддерживают рост эндотелия сосудов, продуцируя факторы роста эндотелия сосудов (VEGF) при регенерации, но могут и ограничивать рост сосудов, например в сетчатке глаза, за счет лигандов WNT. При повреждении тканей ТРМф распознают сигналы опасности, такие как внеклеточный АТФ, низкий уровень рН, мелкие фрагменты ВКМ и вычищают клеточный детрит и гибнущие клетки.

При этом они продуцируют растворимые факторы, стимулирующие местную пролиферацию стромальных клеток и паренхиматозных клеток-предшественников. Например, при повреждении кожи ТРМф синтезируют IGF1 и PDGF, поддерживающие пролиферацию миофибробластов, способствующих закрытию раны. Участие в заживлении ТРМф приводит к нормальной васкуляризации и реэпителизации, тогда как участие Мф, производных из Мо приводит к формированию грубого рубца или фиброзу. Клетки Купфера при повреждении печени секретируют лиганды WNT и факторы роста гепатоцитов, способствуя дифференцировке предшественников в зрелые гепатоциты [47].

Другой пример: тканевой модуль кишечной стенки, включающий ИЛС, эпителиальные клетки, Мф и фибробласты. Эпителиальные клетки и фибробласты синтезируют IL-7 и IL-15, необходимые для выживания ИЛС. При появлении, например в кишечнике, патогенной микрофлоры в ответ на цитокиновые сигналы, поступающие от ТРМф и поврежденных эпителиальных клеток, ИЛС3 продуцирует большое количество IL-22, который способствует пролиферации эпителиальных клеток и продукции ими антимикробных пептидов, уничтожающих патогены. При слишком тесном контакте с микробиотой эпителиальные клетки продуцируют IL-25, на который отвечают ИЛС2. Они продуцируют IL-13, индуцирующий бокаловидные клетки синтезировать больше слизи, создающей прослойку, разделяющую микробиоту и эпителий. Кроме того, ИЛС2 продуцирует амфирегулин, способствующий репарации поврежденных и росту новых эпителиальных клеток, восстанавливающий таким образом разрушенный эпителиальный барьер [40].

Неканонические Т-клетки, такие как $\gamma\delta$ Т-клетки, iNKT- и MAIT-клетки, также вовлечены в репарацию тканей. Так, внутриэпителиальные $\gamma\delta$ Т-клетки в гомеостатических условиях продуцируют фактор роста кератиноцитов (KGF-1) в обмен на IL-15, синтезируемый эпителиальными клетками. При повреждении эпителиального барьера $\gamma\delta$ Т-клетки дополнительно синтезируют факторы роста фибробластов (FGF), IGF1, способствующие закрытию тканевого дефекта, росту фибробластов, эпителиальных клеток, индуцирующие неогенез волосяных фолликулов на коже. MAIT-клетки расположены у базальной мембраны и при повреждении барьерных тканей синтезируют FGF, VEGF и PDGF, способствующие регенерации тканей. Клетки iNKT активно вовлечены в регенерацию печени, синтезируя IL-4 [22].

Заключение

Таким образом, ТР-клетки иммунной системы являются важными игроками, обеспечивающими гомеостаз тканей своего места проживания. Получая информацию и гомеостатические факторы для своего выживания, они экспрессируют тканеспецифичный профиль генов, запечатливающий особенности ниши проживания и сами поддерживают жизнеспособность своей ниши. Вовлеченность клеток различного происхождения в гомеостаз ткани проживания настолько тесный, что трудно выделить, какие клетки являются нишей, а какие – основные. Скорее, клетки, составляющие тканевой модуль являются нишами друг для друга, взаимно поддерживая жизнеспособность друг друга. ТР-клетки им-

мунной системы происходят из эмбриональных кроветворных клеток желточного мешка и плодовой печени и обладают некоторыми признаками «стволовости» – способности к самоподдержанию. В условиях воспаления происходит массивное рекрутирование воспалительных Мо в ткани, которые дифференцируются в Мф, экспрессирующие некоторые тканеспецифичные гены, типичные для ТРМф. По завершении воспаления, Мф из ГСК постепенно исчезают из тканей, однако при массивной гибели ТРМф часть из них может быть заменена на Мф из ГСК. К сожалению, такая замена не вполне равноценна и приводит к формированию грубых рубцов и фиброзированию тканей, тогда как классические ТР-клетки способствуют органичной регенерации поврежденных тканей.

Список литературы / References

1. Топтыгина А.П. Лимфоциты врожденного иммунитета. Неизвестная галактика. //Российский иммунологический журнал, 2014. Т. 8 (17), № 2. С .121-133. [Toptygina A.P. Innate Lymphoid cells. Unknown galaxy. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2014, Vol. 8, no. 2, pp. 121-133. (In Russ.)]
2. Топтыгина А.П. Роль неканонических Т-клеток в гомеостазе и патологии // Медицинская иммунология, 2024. Т. 26, № 3. С. 301-316. [Toptygina A.P. Role of non-canonical T cells in homeostasis and pathology. *Meditsinskaya Immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2024, Vol. 26, no. 3, pp. 301-316. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-RON-2918.
3. Adler M., Chevan A.R., Medzhitov R. Tissue biology: in search of a new paradigm. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, 2023, Vol. 39, pp. 67-89.
4. Ajami B., Bennett J.L., Kriegler C., Tetzlaff W., Rossi F.M. Local self-renewal can sustain CNS microglia maintenance and function throughout adult life. *Nat. Neurosci.*, 2007, Vol. 10, pp. 1538-1543.
5. Alliot F., Godin I., Pessac B. Microglia derive from progenitors, originating from yolk sac, and which proliferate in the brain. *Brain Res. Dev.*, 1999, Vol. 117, pp. 145-152.
6. Bain C.C., Bravo-Blass A., Scott C.L., Perdiguero E.G., Geissmann F., Henri S., Malissen B., Osborne L.C., Artis D., Mowat A.M. Constant replenishment from circulating monocytes maintains the macrophage pool in the intestine of adult mice. *Nat. Immunol.*, 2014, Vol. 15, pp. 929-937.
7. Bank U., Deiser K., Plaza-Sirvent C., Osbelt L., Witte A., Knop L., Labrenz R., Jänsch R., Richter F., Biswas A., Zenclussen A.C., Vivier E., Romagnani C., Kühn A.A., Dunay I.R., Strowig T., Schmitz I., Schüler T. c-FLIP is crucial for IL-7/IL-15-dependent NKp46(+) ILC development and protection from intestinal inflammation in mice. *Nat. Commun.*, 2020, Vol. 11, no. 1, 1056. doi: 10.1038/s41467-020-14782-3.
8. Benezech C., Luu N.T., Walker J.A., Kruglov A.A., Loo Y., Nakamura K., Zhang Y., Nayar S., Jones L.H., Flores-Langarica A., McIntosh A., Marshall J., Barone F., Besra G., Miles K., Allen J.E., Gray M., Kollias G., Cunningham A.F., Withers D.R., Toellner K.M., Jones N.D., Veldhoen M., Nedospasov S.A., McKenzie A.N.J., Caamaño J.H. Inflammation-induced formation of fat-associated lymphoid clusters. *Nat. Immunol.*, 2015, Vol. 16, pp. 819-828.
9. Bonnardel J., T'Jonck W., Gaublonne D., Browaeys R., Scott C.L., Martens L., Vanneste B., de Prijck S., Nedospasov S.A., Kremer A., Van Hamme E., Borghgraef P., Toussaint W., de Bleser P., Mannaerts I., Beschin A., van Grunsven L.A., Lambrecht B.N., Taghon T., Lippens S., Elewaut D., Saeys Y., Guillemins M. Stellate cells, hepatocytes, and endothelial cells imprint the kupffer cell identity on monocytes colonizing the liver macrophage niche. *Immunity*, 2019, Vol. 51, pp. 638-654.
10. Dutta M., Kraus Z.J., Gomez-Rodriguez J., Hwang S.H., Cannons J.L., Cheng J., Lee S.Y., Wiest D.L., Wakeland E.K., Schwartzberg P.L. A role for Ly108 in the induction of promyelocytic zinc finger transcription factor in developing thymocytes. *J. Immunol.*, 2013, Vol. 190, pp. 2121-2128.
11. Ferrer I.R., West H.C., Henderson S., Ushakov D.S., Santos E., Sousa P., Strid J., Chakraverty R., Yates A.J., Bennett C.L. A wave of monocytes is recruited to replenish the long-term Langerhans cell network after immune injury. *Sci. Immunol.*, 2019, Vol. 4, eaax8704. doi: 10.1126/sciimmunol.aax8704.
12. Garner L. C., Klenerman P., Provine N.M. Insights into mucosal-associated invariant t cell biology from studies of invariant natural killer T cells. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, 1478. doi: 10.3389/fimmu.2018.01478.

13. Ghaedi M., Shen Z.Y., Orangi M., Martinez-Gonzalez I., Wei L., Lu X., Das A., Heravi-Moussavi A., Marra M.A., Bhandoola A., Takei F. Single-cell analysis of ROR α tracer mouse lung reveals ILC progenitors and effector ILC2 subsets. *J. Exp. Med.*, 2020, Vol. 217, no. 3, jem.20182293. doi: 10.1084/jem.20182293.
14. Ghosn E.E., Yamamoto R., Hamanaka S., Yang Y., Herzenberg L.A., Nakauchi H., Herzenberg L.A. Distinct B-cell lineage commitment distinguishes adult bone marrow hematopoietic stem cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2012, Vol. 109, pp. 5394-5398.
15. Ginhoux F., Greter M., Leboeuf M., Nandi S., See P., Gokhan S., Mehler M.F., Conway S.J., Ng L.G., Stanley E.R., Samokhvalov I.M., Merad M. Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages. *Science*, 2010, Vol. 330, pp. 841-845.
16. Ginhoux F., Williams M. Tissue-resident macrophage ontogeny and homeostasis. *Immunity*, 2016, Vol. 44, pp. 439-449.
17. Ginhoux F., Schultze J.L., Murray P.J., Ochando J., Biswas S.K. New insights into the multidimensional concept of macrophage ontogeny, activation and function. *Nat. Immunol.*, 2015, Vol. 17, pp. 34-40.
18. Gordy L.E., Bezbradica J.S., Flyak A.I., Spencer C.T., Dunkle A., Sun J., Stanic I.K., Boothby M.R., He Y.-W., Zhao Z., van Kaer L., Joyce S. IL-15 regulates homeostasis and terminal maturation of NKT cells. *J Immunol.*, 2011, Vol. 187, no. 12, pp. 6335-6345.
19. Williams M., De Kleer I., Henri S., Post S., Vanhoutte L., De Prijck S., Deswarte K., Malissen B., Hammad H., Lambrecht B.N. Alveolar macrophages develop from fetal monocytes that differentiate into long-lived cells in the week of life via GM-CSF. *J. Exp. Med.* 2013, Vol. 210, pp. 1977-1992.
20. Williams M., Thierry G.R., Bonnardel J., Bajenoff M. Establishment and maintenance of the macrophage niche. *Immunity*, 2020, Vol. 52, pp. 434-451.
21. Haas J.D., Ravens S., Duber S., Sandrock I., Oberdorfer L., Kashani E., Chennupati V., Fohse L., Naumann R., Weiss S., Krueger A., Förster R, Prinz I. Development of interleukin-17-producing $\gamma\delta$ T cells is restricted to a functional embryonic wave. *Immunity*, 2012, Vol. 37, pp. 48-59.
22. Hardy R.R., Hayakawa K. A developmental switch in B lymphopoiesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991, Vol. 88, pp. 11550-11554.
23. Hoeffel G., Ginhoux F. Ontogeny of tissue-resident macrophages. *Front. Immunol.*, 2015, Vol. 6, 486. doi: 10.3389/fimmu.2015.00486.
24. Hoeffel G., Wang Y., Greter M., See P., Teo P., Malleret B., Leboeuf M., Low D., Oller G., Almeida F., Choy S.H., Grisotto M., Renia L., Conway S.J., Stanley E.R., Chan J.K., Ng L.G., Samokhvalov I.M., Merad M., Ginhoux F. Adult Langerhans cells derive predominantly from embryonic fetal liver monocytes with a minor contribution of yolk sac-derived macrophages. *J. Exp. Med.*, 2012, Vol. 209, pp 1167-1181.
25. Jagannathan-Bogdan M., Zon L.I. Hematopoiesis. *Development*, 2013, Vol. 140, pp. 2463-2467.
26. Koay H.-F., Godfrey D.I., Pellicci D.G. Development of mucosal-associated invariant T cells. *Immunol. Cell Biol.*, 2018, Vol. 96, no. 6, pp. 598-606.
27. Kristiansen T.A., Jaensson Gyllenback E., Zriwil A., Bjorklund T., Daniel J.A., Sitnicka E., Soneji S., Bryder D., Yuan J. Cellular barcoding links B-1a B cell potential to a fetal hematopoietic stem cell state at the single-cell level. *Immunity*, 2016, Vol. 45, pp. 346-357.
28. Krovi S.H., Gapin L. Invariant natural killer t cell subsets – more than just developmental intermediates. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, 1393. doi: 10.3389/fimmu.2018.01393.
29. Lazarov T., Juarez-Carreño S., Cox N., Geissmann F. Physiology and diseases of tissue-resident macrophages. *Nature*, 2023, Vol. 618, no. 7966, pp. 698-707.
30. Liu C., Gong Y., Zhang H., Yang H., Zeng Y., Bian Z., Xin Q., Bai Z., Zhang M., He J., Yan J., Zhou J., Li Z., Ni Y., Wen A., Lan Y., Hu H., Liu B. Delineating spatiotemporal and hierarchical development of human fetal innate lymphoid cells. *Cell Res.*, 2021, Vol. 31, pp. 1106-1122.
31. Liu H., Leo C., Chen X., Wong B.R., Williams L.T., Lin H., He X. The mechanism of shared but distinct CSF-1R signaling by the non-homologous cytokines IL-34 and CSF-1. *Biochim. Biophys. Acta*, 2012, Vol. 1824, pp. 938-945.
32. Machiels B., Dourcy M., Xiao X., Javaux J., Mesnil C., Sabatel C., Des mecht D., Lallemand F, Martinive P, Hammad H., Williams M., Dewals B., Vanderplasschen A., Lambrecht B.N., Bureau F, Gillet L. A gamma herpesvirus provides protection against allergic asthma by inducing the replacement of resident alveolar macrophages with regulatory monocytes. *Nat. Immunol.*, 2017, Vol. 18, pp. 1310-1320.
33. Mattos M.S., Vandendriessche S., Waisman A., Marques P.E. The immunology of B-1 cells: from development to aging. *Immun Ageing*, 2024, Vol. 21, 54. doi: 10.1186/s12979-024-00455-y.
34. Meher A.K., McNamara C.A. B-1 lymphocytes in adipose tissue as innate modulators of inflammation linked to cardiometabolic disease. *Immunol. Rev.*, 2024, Vol. 324, no. 1, pp. 95-103.
35. Moro K., Yamada T., Tanabe M., Takeuchi T., Ikawa T., Kawamoto H., Furusawa J., Ohtani M., Fujii H., Koyasu S. Innate production of T(H)2 cytokines by adipose tissue-associated c-kit(+)/Sca-1(+) lymphoid cells. *Nature*, 2010, Vol. 463, no. 7280, pp. 540-544.
36. Muñoz-García J., Cochonneau D., Télétchéa S., Moranton E., Lanoe D., Brion R., Lézot F., Heymann M.F., Heymann D. The twin cytokines interleukin-34 and CSF-1: masterful conductors of macrophage homeostasis. *Theranostics*, 2021, Vol. 11, no. 4, pp. 1568-1593.

37. Nandi M., Moyo M.M., Orkhis S., Mobulakani J.M.F., Limoges M.A., Rexhepi F., Mayhue M., Cayarga A.A., Marrero G.C., Ilangumaran S., Menendez A., Ramanathan S. IL-15 α -Independent IL-15 Signaling in Non-NK Cell-Derived IFN γ driven control of listeria monocytogenes *Front. Immunol.*, 2021, Vol. 12, 793918. doi: 10.3389/fimmu.2021.793918.
38. Pridans C., Raper A., Davis G.M., Alves J., Sauter K.A., Lefevre L., Regan T., Meek S., Sutherland L., Thomson A.J., Clohisey S., Bush S.J., Rojo R., Lisowski Z.M., Wallace R., Grabert K., Upton K.R., Tsai Y.T., Brown D., Smith L.B., Summers K.M., Mabbott N.A., Piccardo P., Cheeseman M.T., Burdon T., Hume D.A. Pleiotropic impacts of macrophage and microglial deficiency on development in rats with targeted mutation of the Csf1r locus. *J. Immunol.*, 2018, Vol. 201, pp. 2683-2699.
39. Ramond C., Berthault C., Burlen-Defranoux O., de Sousa A.P., Guy-Grand D., Vieira P., Pereira P., Cumano A. Two waves of distinct hematopoietic progenitor cells colonize the fetal thymus. *Nat. Immunol.*, 2014, Vol. 15, pp. 27-35.
40. Sawai C.M., Babovic S., Upadhaya S., Knapp D.J., Lavin Y., Lau C.M., Goloborodko A., Feng J., Fujisaki J., Ding L., Mirny L.A., Merad M., Eaves C.J., Reizis B. Hematopoietic stem cells are the major source of multilineage hematopoiesis in adult animals. *Immunity*, 2016, Vol. 45, pp. 597-609.
41. Scott C.L., Zheng F., de Baetselier P., Martens L., Saeys Y., de Prijck S., Lippens S., Abels C., Schoonooghe S., Raes G., Devoogdt N., Lambrecht B.N., Beschin A., Guillemin M. Bone marrow derived monocytes give rise to self-renewing and fully differentiated Kupffer cells. *Nat. Commun.*, 2016, Vol. 7, 10321. doi: 10.1038/ncomms10321.
42. Simic M., Manosalva I., Spinelli L., Gentek R., Shayan R.R., Siret C., Girard-Madoux M., Wang S., de Fabritus L., Verschoor J., Kerdiles Y.M., Bajenoff M., Stumm R., Golub R., van de Pavert S.A. Distinct waves from the hemogenic endothelium give rise to layered lymphoid tissue inducer cell ontogeny. *Cell Rep.*, 2020, Vol. 32, 108004. doi: 10.1016/j.celrep.2020.108004.
43. Stehle C., Rückert T., Fiancette R., Gajdasik D.W., Willis C., Ulbricht C., Durek P., Mashreghi M.F., Finke D., Hauser A.E., Withers D.R., Chang H.D., Zimmermann J., Romagnani C. T-bet and ROR α control lymph node formation by regulating embryonic innate lymphoid cell differentiation. *Nat. Immunol.*, 2021, Vol. 22, pp. 1231-1244.
44. Webster K.E., Kim H.O., Kyparissoudis K., Corpuz T.M., Pinget G.V., Uldrich A.P., Brink R., Belz G.T., Cho J.H., Godfrey D.I., Sprent J. IL-17-producing NKT cells depend exclusively on IL-7 for homeostasis and survival. *Mucosal Immunol.*, 2014, Vol. 7, no. 5, pp. 1058-1067.
45. Winer H., Rodrigues G.O.L., Hixon J.A., Aiello F.B., Hsu T.C., Wachter B.T., Li W., Durum S.K. IL-7. Comprehensive review. *Cytokine*, 2022, Vol. 160, 156049. doi: 10.1016/j.cyto.2022.156049.
46. Xian L., Wu X., Pang L., Lou M., Rosen C.J., Qiu T., Crane J., Frassica F., Zhang L., Rodriguez J.P., Jia X., Yakar S., Xuan S., Efstratiadis A., Wan M., Cao X. Matrix IGF-1 maintains bone mass by activation of mTOR in mesenchymal stem cells. *Nat. Med.*, 2012, Vol. 18, pp. 1095-1101.
47. Xu W., Cherrier D.E., Chea S., Vosshenrich C., Serafini N., Petit M., Liu P., Golub R., di Santo J.P. An Id2RFP-reporter mouse redefines innate lymphoid cell precursor potentials. *Immunity*, 2019, Vol. 50, pp. 1054-1068.e3.
48. Yao G.Q., Troiano N., Simpson C.A., Insogna K.L. Selective deletion of the soluble Colony-Stimulating Factor 1 isoform in vivo prevents estrogen-deficiency bone loss in mice. *Bone Res.*, 2017, Vol. 5, 170. doi: 10.1038/boneres.2017.22.
49. Yoshimoto M. The ontogeny of murine B-1a cells. *Int. J. Hematol.*, 2020, Vol. 11, no. 5, pp. 622-627.
50. Zeis P., Lian M., Fan X., Herman J.S., Hernandez D.C., Gentek R., Elias S., Symowski C., Knöpper K., Peltokangas N., Friedrich C., Doucet-Ladeveze R., Kabat A.M., Locksley R.M., Voehringer D., Bajenoff M., Rudensky A.Y., Romagnani C., Grün D., Gasteiger G. In situ maturation and tissue adaptation of type 2 innate lymphoid cell progenitors. *Immunity*, 2020, Vol. 53, pp. 775-792.e9.
51. Zhu Q., Gao P., Tober J., Bennett L., Chen C., Uzun Y., Li Y., Howell E.D., Mumau M., Yu W., He B., Speck N.A., Tan K. Developmental trajectory of prehematopoietic stem cell formation from endothelium. *Blood*, 2020, Vol. 136, pp. 845-856.

Авторы:

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

Authors:

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

Поступила 01.12.2024
Принята к печати 23.03.2025

Received 01.12.2024
Accepted 23.03.2025