

УДК 632.938

РОЛЬ $\gamma\delta$ Т-ЛИМФОЦИТОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ПОРАЖЕНИЕМ КОЖИ

© 2023 г. Е. В. Сорокина^{1, 2, *}, И. В. Бишева¹, Н. В. Мишина^{1, 2}, В. Н. Столпникова¹

¹Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

²Академия постдипломного образования Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия

*e-mail: sorokina-cathrine@yandex.ru

Поступила в редакцию 11.07.2022 г.

После доработки 12.09.2022 г.

Принята к публикации 15.09.2022 г.

Аутоиммунные заболевания характеризуются тяжелым течением, осложнениями на ранних стадиях, инвалидизацией и ранней летальностью. Выявлено, что в развитии аутоиммунных заболеваний принимают участие субпопуляции $\gamma\delta$ Т-клеток, способствуя повреждению тканей. Воспалительные функции $\gamma\delta$ Т-клеток реализуются путем синтеза вовлеченных в развитие аутоиммунитета цитокинов IL-17, IFN γ , TNF- α . Различные субпопуляции $\gamma\delta$ Т-клеток ассоциируются с разными аутоиммунными заболеваниями в зависимости от их экспрессии в тканях. В данном обзоре мы рассматриваем исследования, посвященные роли $\gamma\delta$ Т-клеток при аутоиммунных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит, псориаз, псориатический артрит, системная красная волчанка и склеродермия. Благодаря уникальным свойствам $\gamma\delta$ Т-клеток, охватывающим функции адаптивного и врожденного иммунитета, более глубокое изучение этой уникальной популяции Т-клеток прольет новый свет на патогенез этих заболеваний и поиск новых терапевтических подходов.

Ключевые слова: аутоиммунные заболевания, ревматоидный артрит, псориаз, псориатический артрит, системная красная волчанка, склеродермия, $\gamma\delta$ Т-лимфоциты

DOI: 10.31857/S0042132423010088, **EDN:** HLNONI

Аутоиммунные заболевания (АИЗ) встречаются примерно у 1–5% в общей популяции и характеризуются длительным, хроническим течением с периодами ремиссий и обострений. В основе патогенеза лежит альтерация иммунного ответа, приводящая к образованию аутореактивных Т-клеток и/или синтезу аутоантител. Среди АИЗ особое место занимают патологии с вовлечением кожных покровов и слизистых оболочек, недавние клинические и фундаментальные исследования которых позволили по-новому взглянуть на клеточные и молекулярно-биологические пути их развития. При дискоидной красной волчанке, герпетиформном дерматите, некротическом кожном васкулите выявляется выраженная инфильтрация кожи $\gamma\delta$ Т-клетками (Alaibac et al., 2006).

Исследования, проведенные еще в 1990-х гг., продемонстрировали количественные изменения $\gamma\delta$ Т-клеток в периферической крови и в пораженных тканях пациентов с различными АИЗ, что позволило предположить важность их роли в иммуннопатогенезе хронических воспалительных заболеваний (Bank, Marcu-Malina, 2013). Структурные особенности Т-клеточного рецептора лимфоцитов, выявленные в середине 1980-х гг. XX в. стали

основанием для разделения Т-лимфоцитов на $\alpha\beta$ и $\gamma\delta$ Т-лимфоциты. Основное внимание исследователей уделялось изучению фенотипических и функциональных особенностей $\alpha\beta$ Т-лимфоцитов, в то время как $\gamma\delta$ Т-лимфоциты стали интенсивно изучаться с 1990-х гг.

$\gamma\delta$ Т-лимфоциты обнаруживаются в небольшом количестве в периферической крови, составляя не более 10% (Пичугина, 2008; Хайдуков и др., 2008), а также в коже и слизистых оболочках (Нижгородова, Зафранская, 2009). В связи с широким распространением в эпителиальных тканях, $\gamma\delta$ Т-лимфоциты еще называются интраэпителиальными. В покоящемся состоянии интраэпителиальные Т-лимфоциты не экспрессируют рецепторы CD4 и CD8, но при появлении активирующих сигналов $\gamma\delta$ Т-лимфоциты способны дифференцироваться в Т-хелперные (CD4⁺) или в Т-цитотоксические лимфоциты (CD8⁺). В отличие от $\alpha\beta$ Т-лимфоцитов, презентация антигенов $\gamma\delta$ Т-лимфоцитам происходит без участия молекул главного комплекса гистосовместимости HLA (human leukocyte antigen) II класса, что способствует быстрому иммунному ответу. Рецепторы $\gamma\delta$ Т-клеток опосредуют прямое распознавание непептидных мо-

лекул, таких как бутирофилин, экспрессируемый на поверхности клеток (распознавание и стимулирующие свойства которого усиливаются внутриклеточными низкомолекулярными фосфоантгенами), фикоэритрин, гликозиды, тРНК-синтаза и другие внутриклеточные ферменты, белки теплового шока (HSP, heat shock proteins) (Bank, 2020). Интраэпителиальным $\gamma\delta$ Т-лимфоцитам отводится роль “сторожевых” клеток эпителиальных тканей, обладающих способностями к распознаванию и уничтожению патогенов и собственных патологически измененных эпителиальных клеток. Активированные $\gamma\delta$ Т-клетки синтезируют ряд цитокинов, таких как интерферон гамма (IFN γ), фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкины IL-17, IL-22 и др. Имеются данные о том, что $\gamma\delta$ Т-лимфоциты синтезируют ростовые факторы – фактор роста кератиноцитов (keratinocyte growth factor, KGF), фактор роста фибробластов (fibroblast growth factor, FGF) и др., участвующие в репарации собственных органов и тканей (Нижегородова, Зафранская, 2009). Синтезируя провоспалительные цитокины, они индуцируют синтез аутоантител В-лимфоцитами (Li et al., 2017). Помимо секреции цитокинов, $\gamma\delta$ Т-клетки также синтезируют хемокины (Пинегин и др., 2013), которые влияют на привлечение других иммунных клеток в очаг воспаления и модулируют их функцию. Некоторые из этих иммуноцитов в микроокружении воспаления проявляют иммуносупрессивную активность. $\gamma\delta$ Т-лимфоциты обладают цитотоксическим потенциалом в отношении инфицированных, опухолевых, аутореактивных клеток за счет синтеза и секреции провоспалительных цитокинов и цитотоксических белков (перфорины, гранзимы, гранулизины, катепсин С и др.) (Нижегородова, Зафранская, 2009).

В настоящее время большие надежды возлагаются на разработанную технологическую платформу “GammaDelta Therapeutics”, созданную для обеспечения фармацевтическими препаратами пациентов с онкологическими, инфекционными заболеваниями (ЦМВ, ВИЧ) и воспалительными заболеваниями кишечника (<https://mosmed-preparaty.ru/news/37553>).

Одной из наиболее распространенных системных аутоиммунных патологий является ревматоидный артрит (РА) с заболеваемостью 0.5–1% в общей популяции (Cojocaru et al., 2010; Radu, Burgau, 2021; Conforti et al., 2021). РА характеризуется накоплением аутореактивных Т-клеток в синовиальной жидкости и суставных тканях и увеличением числа $\gamma\delta$ Т-клеток в синовиальной жидкости (Sourav et al., 2015) на фоне снижения числа $\gamma\delta$ Т-клеток в периферической крови по сравнению с здоровыми донорами ($1.38 \pm 1.08\%$ против $3.23 \pm 2.12\%$, $p < 0.05$) (Liu et al., 1999). Снижение $\gamma\delta$ Т-клеток в периферической крови также выявлено у пациентов с псориатическим артритом (ПСА) (Gaur et al., 2015).

При изучении взаимодействия субпопуляций $\gamma\delta$ Т-клеток с различными иммунными клетками в экспериментальных мышинных моделях коллаген-индуцированного артрита было обнаружено, что после введения 1-й дозы инъекции коллагенового антигена количество $\gamma\delta$ Т-клеток $V\gamma 1^+$ и $V\gamma 4^+$ увеличилось, но активировались только клетки $V\gamma 4^+$ (Roark et al., 2007). Важно отметить, что, как в дренирующем лимфатическом узле, так и в суставах, подавляющее большинство клеток $V\gamma 4/V\delta 4^+$ продуцировали IL-17 – цитокин, который, по видимому, играет ключевую роль в развитии коллаген-индуцированного артрита (Roark et al., 2008). Показано, что количество продуцирующих IL-17 $V\gamma 4^+$ $\gamma\delta$ Т-клеток в дренирующих лимфатических узлах коррелирует с числом $CD4^+ \alpha\beta^+ Th-17$ клеток. При истощении $V\gamma 4^+$ -клеток отмечалось снижение тяжести клинических проявлений на фоне снижения общего уровня IgG и IgG2a антител к коллагену.

Было выявлено, что $\gamma\delta$ Т-клетки мигрируют в очаг воспаления, что, вероятно, способствует прогрессированию РА (Bank, Marcu-Malina, 2013). Секретируемый $\gamma\delta$ Т-клетками IL-17 индуцирует экспрессию RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, гликопротеин семейства TNF) и синтез провоспалительных цитокинов IL-1 и TNF- α . Помимо $\gamma\delta$ Т-клеток, остеобласты и синовиальные фибробласты посредством секреции RANKL, матриксных металлопротеиназ (MMPs), способствуют прогрессированию РА (Jung, 2014).

Кроме того, во время активного заболевания отмечено повышение экспрессии антигена HLA-DR на $\gamma\delta$ Т-клетках (Lamour et al., 1992). В крови содержание $V\gamma 9^+V\delta 2^+$ Т-клеток снижается преимущественно на поздних стадиях заболевания. Кроме того, поскольку в крови отмечается снижение числа $V\gamma 9^+V\delta 2^+$ Т-клеток на фоне повышения их количества в синовиальной жидкости, миграция этой субпопуляции в очаг воспаления является одним из механизмов накопления Т-клеток в очаге. Таким образом, субпопуляции $\gamma\delta$ Т-клеток и продуцируемые ими цитокины, а также взаимодействие их с другими иммунными и неиммунными клетками могут влиять на патогенез РА.

К гетерогенной группе аутоиммунных ревматических заболеваний также относят псориатический артрит (ПсА), системную красную волчанку (СКВ), синдром Шегрена, склеродермию, спондилоартрит, полимиозит.

Псориаз – хроническое воспалительное заболевание кожи, характеризующееся экспансией патогенных аутореактивных Т-клеток (Sourav et al., 2015). Наряду с участием адаптивных иммунных Т-клеток, таких как Th1, Th17 и Treg в первичной манифестации заболевания, $\gamma\delta$ Т-клетки также играют важную роль в прогрессировании болезни. $\gamma\delta$ Т-клетки продуцируют IL-17A, IL-17F и IL-22 (Ogawa et al., 2018). Дермальные $\gamma\delta$ Т-клетки конститутивно экспрессируют IL-23R, и в ответ

на стимуляцию IL-23 синтезируют значительные уровни IL-17, что способствует развитию воспаления при псориазе (Cong, 2016). Внутрикожная инъекция IL-23 приводит к накоплению позитивных по С-С-хемокиновому рецептору 6-го типа (CCR6) $\gamma\delta$ Т-клеток (CCR6⁺ $\gamma\delta$ Т-клеток) в эпидермисе, секреции повышенного количества IL-17A и IL-22 и вызывает тяжелый псориазоподобный дерматит (Cochez et al., 2017). В экспериментальных исследованиях показано, что V γ 4⁺ $\gamma\delta$ Т-клетки продуцируют повышенные уровни IL-17A и связаны с прогрессированием псориаза (Cai et al., 2014), что согласуется с аналогичными исследованиями при других аутоиммунных заболеваниях. В пораженной коже пациентов с псориазом выявлено повышенное количество IL-17-продуцирующих $\gamma\delta$ Т-клеток (Bank, 2020). Кроме того, были идентифицированы V γ 9V δ 2-клетки, мигрирующие в кожу, экспрессирующие кожный лимфоцитарный антиген (CLA) и CCR6, который играет важную роль при псориазе. Было обнаружено, что содержание популяции V γ 9V δ 2-клеток увеличивается в пораженной коже, но снижается в крови у больных псориазом (Davey et al., 2018), что позволяет предположить, что мобилизация $\gamma\delta$ Т-клеток в воспаленную кожу и их эффекторная функция способствуют прогрессированию дерматоза.

Существенные клинические и фундаментальные результаты исследований за последнее десятилетие доказали, что ось интерлейкин IL-23/Th17 играет важную роль в патогенезе псориаза (Насонов и др., 2019; Hawkes et al., 2018; Ogawa et al., 2018). Было показано снижение интенсивности развития псориазоподобного воспаления у мышей с дефицитом IL-23 и IL-17 (Rizzo et al., 2011; Tortola et al., 2012). Инъекции IL-23 в кожу мышей или применение крема имиквимода (IMQ) индуцировали типичный псориазоподобный фенотип, то есть гиперкератоз, эритему и воспаление. Показано снижение гиперкератоза и воспалительной реакции, индуцированных IL-23/IMQ, при дефиците Т-клеточного рецептора d (Tcrd^{-/-}) мышей, однако никаких существенных изменений не наблюдалось у мышей с дефицитом Т-клеточного рецептора b (Tcrb^{-/-}) (Cai et al., 2011). Кроме того, при стимуляции IL-23 уровень IL-17, продуцируемого мышами Tcrd^{-/-}, был значительно ниже по сравнению с мышами WT или Tcrb^{-/-} (Cai et al., 2014). Эти данные также свидетельствуют о том, что $\gamma\delta$ Т-клетки кожи являются основными клетками, продуцирующими IL-17 в коже в ответ на стимуляцию IL-23.

Для выработки IL-17 кожными $\gamma\delta$ Т-клетками требуется эндогенный IL-1b (Cai et al., 2011). Исследования, посвященные изучению роли отдельных субпопуляций $\gamma\delta$ -клеток в развитии воспаления, показали, что как V γ 4⁺, так и V γ 6⁺-дермальные Т-клетки продуцируют IL-17, однако дермальные Т-клетки V γ 4⁺ продуцируют значительно больше IL-17 по сравнению с V γ 6⁺ (Cai et al., 2014). Дер-

мальная пролиферация Т-клеток V γ 4⁺ и продуцирование ими IL-17 зависят от STAT3, тогда как дермальные Т-клетки V γ 6⁺ могут активироваться через независимый от STAT3 путь RELA/NF- κ B (Cai et al., 2014). Таким образом, дермальные Т-клетки V γ 4⁺, по-видимому, играют решающую роль в вызванном имиквимодом псориазоподобном дерматите.

Адаптивные иммунные реакции Т-клеток памяти не ограничиваются чужеродными антигенами, и рецидивы аутоиммунных заболеваний обычно обусловлены аутоагрессивными лимфоцитами памяти. Рецидивы псориаза на одних и тех же участках кожи, вероятно, так же обусловлены клетками иммунной памяти. Было показано, что реакция человеческих V γ 9⁺V δ 2⁺ Т-клеток на фосфоантигены усиливается после первоначальной вакцинации против *Mycobacterium bovis* BCG (Dieli et al., 2000). Было обнаружено, что мышинные клетки памяти V γ 6⁺ $\gamma\delta$ Т сохраняются более пяти месяцев в брыжеечных лимфатических узлах после инфекции *Listeria monocytogenes* (Sheridan et al., 2013). После воздействия кремом, содержащим имиквимод, было показано, что клетки V γ 4⁺ $\gamma\delta$ T17 кожи пролиферируют в дренирующих лимфатических узлах, а затем высвобождаются из них и мигрируют под действием хемокина CCR2, накапливаясь в очагах воспаления. Это, в свою очередь, усиливает воспалительную реакцию и рекрутирование нейтрофилов. У сенсibilizированных мышей было выявлено выраженное воспаление кожи, значительная клеточная пролиферация и синтез IL-17 V γ 4⁺ $\gamma\delta$ Т-клетками. Эксперименты по адаптивному переносу подтвердили, что клетки памяти V γ 4⁺ $\gamma\delta$ T17 быстро реагируют, это способствует их вовлечению в рецидив псориаза (Ramirez-Valle et al., 2015; Hartwig et al., 2015; Zhu et al., 2017).

В здоровой коже человека $\gamma\delta$ Т-клетки встречаются редко (Holtmeier et al., 2001). Повышенный уровень Т-клеток V γ 9V δ 2 наблюдается в очагах псориаза, в то время как в крови больных псориазом число клеток V γ 9V δ 2 снижено по сравнению с здоровыми добровольцами. В результате терапии псориаза отмечается нормализация числа циркулирующих Т-клеток V γ 9V δ 2. Эти результаты продемонстрировали перераспределение Т-клеток V γ 9V δ 2 из крови в кожу больных псориазом (Laggner et al., 2011). Кроме того, было показано, что Т-клетки V γ 9V δ 2 продуцируют цитокины IFN γ , TNF- α , IL-17A, IL-8 и хемокины CCL3, CCL4, CCL5, CCR6. Эти цитокины и хемокины отвечают за привлечение важнейших иммунных эффекторных клеток в кожу для активации кератиноцитов (Pang et al., 2012).

Исследования, посвященные изучению иммуногенеза другого аутоиммунного заболевания — системной красной волчанки (СКВ), характеризующейся выработкой аутоантител против различных ядерных и цитоплазматических антигенов (Ip-

polito et al., 2011; Sourav et al., 2015), показали, что $\gamma\delta$ Т-клетки (подтипы V δ 1 и V δ 2) присутствовали в значительно меньшем количестве в крови пациентов с СКВ по сравнению со здоровыми контрольными группами. Исследования выявили олигоклональную природу $\gamma\delta$ Т-клеток при СКВ (Olive et al., 1994). Имеются данные о снижении числа V δ 2⁺ $\gamma\delta$ Т-клеток и увеличении V δ 3⁺ $\gamma\delta$ Т-клеток у пациентов с СКВ (Robak et al., 2001). Выявлено, что $\gamma\delta$ Т-клетки у пациентов с СКВ секретируют IFN γ , IL-4, IL-10 и TGF- β , но не IL-17 (Lu et al., 2016). У больных СКВ также наблюдалась повышенная экспрессия активирующих рецепторов CD69 и HLA-DR на $\gamma\delta$ Т-клетках (Wang et al., 2013).

При исследовании 21 больного СКВ (Wang et al., 2013) выявлено снижение количества $\gamma\delta$ Т-клеток по сравнению со здоровыми, в то время как экспрессия активационных маркеров HLA-DR⁺ и CD69⁺ на $\gamma\delta$ Т-клетках была значительно выше у больных ($p < 0.001$ и $p < 0.05$ соответственно). В работе (Ma et al., 2016) изучали $\gamma\delta$ Т-клетки, выделенные из периферической крови 14 здоровых добровольцев и 22 пациентов с СКВ до лечения и через 4 и 12 недель после начала приема глюкокортикоидов (ГК), микофенолата мофетила или гидроксихлорохина. Было выявлено, что у больных СКВ снижено количество как $\gamma\delta$ Т-клеток в целом, так и субпопуляции V γ 9⁺ $\gamma\delta$ Т-клеток и CD4⁻CD8⁻ $\gamma\delta$ Т-клеток, секретирующих TNF- α /IL-17. В процессе лечения уровень $\gamma\delta$ Т-клеток нормализовался, коррелируя с клинической эффективностью. Была выявлена обратная корреляция между индексом активности заболевания и числом $\gamma\delta$ Т-клеток, особенно в отношении TNF α ⁺ $\gamma\delta$ Т-клеток, TNF⁺ V γ 9⁺ $\gamma\delta$ Т-клеток и IL-17⁺ CD4⁻CD8⁻ $\gamma\delta$ Т-клеток, а также положительная корреляция между уровнем С3-компонента комплемента и $\gamma\delta$ Т-клетками, продуцирующими IL-17.

Значительное снижение доли общих $\gamma\delta$ Т-клеток и V δ 2 Т-клеток было выявлено у пациентов с впервые выявленной СКВ по сравнению со здоровыми ($p = 0.016$ для $\gamma\delta$ Т-клеток, $p = 0.003$ для подгруппы V δ 2, наряду с увеличением доли V δ 1 у пациентов с неактивной СКВ ($p = 0.004$). Уровень CD27⁺ CD45RA⁺-субпопуляции ($\gamma\delta$ Т-клетки центральной памяти), был значительно снижен по сравнению со здоровыми, как у пациентов с активной СКВ, так и у пациентов с неактивной СКВ. Абсолютное количество $\gamma\delta$ Т-клеток так же было значительно снижено у пациентов с активной СКВ, как и субпопуляции V δ 1 и V δ 2. После лечения, однако, количество $\gamma\delta$ Т-клеток восстанавливалось до нормального уровня, а количество клеток V δ 1 было выше нормы. Хотя количество клеток V δ 2 в некоторой степени возросло, оно оставалось значительно ниже, чем у здоровых доноров. Кроме того, наблюдалась отрицательная корреляция между индексом активности заболевания СКВ и количеством V δ и V δ 2 $\gamma\delta$ Т-клеток. Количество CD27⁺CD45RA⁺ $\gamma\delta$ Т-клеток также отрицательно

коррелировало с индексом активности заболевания СКВ.

В отличие от содержания в крови, процент $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов в коже больных СКВ был в два раза выше ($22.0 \pm 9.5\%$), чем в коже здоровых лиц ($11.1 \pm 5.5\%$) ($p < 0.002$), и более высокий процент был отмечен у пациентов с активным течением заболевания ($27.0 \pm 9.4\%$), чем при неактивной форме СКВ ($5.6 \pm 16.6\%$) ($p < 0.002$). Аналогичные различия были отмечены в процентном соотношении для субпопуляций V δ 2⁺ и V γ 9⁺ у пациентов с СКВ по сравнению со здоровыми людьми. Что касается субпопуляции V δ 3, более высокий процент наблюдался у пациентов с активной СКВ ($10.5 \pm 4.8\%$), чем у пациентов с неактивной СКВ ($6.8 \pm 3.5\%$; $p < 0.03$) и у здоровых лиц ($3.6 \pm 3.1\%$, $p < 0.02$). Напротив, количество CD3⁺-лимфоцитов в коже больных СКВ и здоровых людей было сопоставимым (81.4 ± 7.9 и $83.0 \pm 13.4\%$ соответственно; $p > 0.05$).

В крови пациентов с СКВ было значительно меньшее количество $\gamma\delta$ Т-клеток ($26.4 \pm 16.9/\text{мл}$), чем у здоровых людей ($55.3 \pm 20.6/\text{мл}$) ($p < 0.001$) (Robak et al., 2001). Число V δ 2 TCR и V γ 9 TCR-субпопуляций было также ниже у больных СКВ, чем у здоровых. Процент $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов в клинически здоровой коже больных СКВ был в два раза выше ($22.0 \pm 9.4\%$), чем в коже здоровых ($11.1 \pm 5.5\%$) ($p < 0.002$). Было также отмечено наличие положительной корреляции между числом $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов в коже и активностью СКВ ($r = 0.594$, $p < 0.001$), и между числом V δ 3 TCR⁺-клеток и активностью болезни ($r = 0.659$, $p < 0.001$). Таким образом, было показано, что при СКВ содержание $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов коррелирует с активностью заболевания.

При изучении роли $\gamma\delta$ Т-клеток в патогенезе другого аутоиммунного заболевания соединительной ткани – склеродермии – выявлено, что доля $\gamma\delta$ Т-клеток у больных была значительно ниже, чем в группе здоровых лиц (1.61 (0.52)% против 2.61 (0.46)% в контроле) ($p < 0.05$). У пациентов на ранней стадии заболевания или с анти-Scl-70-антителами наблюдалось снижение $\gamma\delta$ Т-клеток (0.71 (0.29)% и 0.96 (0.41)% ($p < 0.01$ и $p < 0.05$ соответственно) (Гурский и др., 2011; Holcombe et al., 1995). Исследование мононуклеарных клеток периферической крови у 50 больных склеродермией показало, что число CD8⁺-клеток, натуральных киллеров (NK-клеток) и Т-лимфоцитов, экспрессирующих TCR $\gamma\delta$, было меньше по сравнению со здоровыми донорами, что могло спровоцировать измененный иммунный ответ, имеющий важное значение в развитии заболевания (Парамонов и др., 2015).

При изучении иммуногенеза системной склеродермии выявлен повышенный процент V δ 1⁺/ $\gamma\delta$ Т-клеток как в периферической крови, так и в бронхоальвеолярном лаваже у таких пациентов. Было обнаружено, что процентное и абсолютное

содержание $\gamma\delta$ Т-клеток периферической крови, CD16, CD8, CD45RO, CD25, коэкспрессия HLA-DR, CD54 и CD11a существенно не отличались от показателей контрольной группы, в то время как количество $\gamma\delta$ Т-клеток CD49d были значительно увеличены у таких больных (2.3%) по сравнению с контрольной группой здоровых лиц (0.5%). В коже больных склеродермией отмечено повышение числа $\gamma\delta$ Т-клеток, преимущественно $V\delta 1^+$, особенно на ранней стадии заболевания. В прогрессирующей фазе количество Т-клеток $V\delta 1^+$ так же было увеличено по сравнению с контролем. Эти исследования показывают, что $V\delta 1^+$ Т-клетки экспрессируют как молекулы адгезии, так и маркеры активации и значительно поддерживают экспансию $\gamma\delta$ Т-клеток в очаги воспаления.

Таким образом, аутоиммунные заболевания с поражением кожных покровов связаны с количественными и качественными нарушениями системного и локального распределения специфических Т-клеток с $\gamma\delta$ TCR. Результаты экспериментальных исследований показали, что $\gamma\delta$ Т-клетки могут оказывать влияние посредством модуляции функции классических аутоантиген-реактивных $\alpha\beta$ Т-клеток и В-клеток — центральных медиаторов аутоиммунных болезней. Однако $\gamma\delta$ Т-клетки также играют независимую эффекторную провоспалительную роль, опосредованную их врожденной способностью выделять IL-17, TNF- α и IFN γ без участия антигена. Активация $\gamma\delta$ Т-клеток может способствовать развитию и поддерживать течение аутоиммунных заболеваний, таких как псориаз, псориагический артрит, склеродермия, красная волчанка, ревматоидный артрит.

Благодаря уникальным свойствам $\gamma\delta$ Т-клеток, обладающих функциями адаптивных и врожденных иммунных клеток, более глубокое изучение этой популяции Т-клеток прольет новый свет на патогенез аутоиммунных заболеваний и позволит приблизиться к разработке новых терапевтических подходов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей и животных в качестве объектов изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Гурский Г.Э., Гребенников В.А., Хоронько В.В. Склеродермия: особенности течения и возможности лечения // Мед. вестник Юга России. 2011. № 1. С. 4–9.
- Насонов Е.Л., Коротаева Т.В., Дубинина Т.В., Лиля А.М. Ингибиторы ИЛ23/ИЛ17 при иммуновоспалительных ревматологических заболеваниях: новые
- горизонты // Науч.-практ. ревматол. 2019. Т. 57 (4). С. 400–406.
- Нижегородова Д.Б., Зафранская М.М. $\gamma\delta$ Т-лимфоциты: общая характеристика, субпопуляционный состав, биологическая роль и функциональные особенности // Мед. иммунол. 2009. Т. 11. № 2–3. С. 115–130.
- Парамонов А.А., Каюмова Л.Н., Брускин С.А. и др. Репертуар Т-клеточных рецепторов при некоторых иммунозависимых дерматозах // Рос. журн. кожн. и венер. болезней. 2015. № 4. С. 34–41.
- Пинегин Б.В., Иванов О.Л., Пинегин В.Б. Роль клеток иммунной системы и цитокинов в развитии псориаза // Рос. журн. кожн. и венер. болезней. 2013. № 3. С. 19–25.
- Пичугина Л.В. Изменение фенотипа лимфоцитов при неиммунодефицитных патологиях // Лаб. медицина. 2008. № 9. С. 39–44.
- Хайдуков С.В., Зурочка А.В., Черешнев В.А. Многоцветный цитометрический анализ. Идентификация Т-клеток и их субпопуляций по экспрессии $\alpha\beta$ -TCR и $\gamma\delta$ -TCR // Мед. иммунол. 2008. Т. 10. № 2–3. С. 115–124.
- Alaibac M., Berti E., Chizzolini C. Role of cellular immunity in the pathogenesis of autoimmune skin diseases // Clin. Exp. Rheumatol. 2006. № 24 (1 Suppl. 40). P. S14-9.
- Bank I. The role of gamma delta T cells in autoimmune rheumatic diseases // Cells. 2020. № 9 (2). P. 462.
- Bank I., Marcu-Malina V. Quantitative peripheral blood perturbations of $\gamma\delta$ T cells in human disease and their clinical implications // Clin. Rev. Allerg. Immunol. 2014. V. 47 (3). P. 311–333.
- Cai Y., Shen X., Ding C. et al. Pivotal role of dermal IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells in skin inflammation // Immunity. 2011. V. 35 (4). P. 596–610.
- Cai Y., Xue F., Fleming C. et al. Differential developmental requirement and peripheral regulation for dermal Vgamma4 and Vgamma6T17 cells in health and inflammation // Nat. Commun. 2014. V. 5. P. 3986.
- Cochez P.M., Michiels C., Hendrickx E. et al. Ccr6 is dispensable for the development of skin lesions induced by imiquimod despite its effect on epidermal homing of IL-22-producing cells // J. Invest. Dermatol. 2017. V. 137. P. 1094–1103.
- Cojocaru M., Cojocaru I.M., Silosi I. et al. Extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis // Medica (Bucur). 2010. № 5 (4). P. 286–291.
- Conforti A., Di Cola I., Pavlych V. et al. Beyond the joints, the extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis // Autoimmun. Rev. 2021. V. 20 (2). P. 102735.
- Davey M.S., Willcox C.R., Hunter S. et al. The human $V\delta 2^+$ T-cell compartment comprises distinct innate-like $V\gamma 9^-$ subsets // Nat. Commun. 2018. V. 9 (1). P. 1760.
- Dieli F., Sireci G., Di Sano C. et al. Ligand-specific alpha-beta and gammadelta T cell responses in childhood tuberculosis // J. Infect. Dis. 2000. V. 181 (1). P. 294–301.
- 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. V. 161. P. 163–169.
- Hartwig T., Pantelyushin S., Croxford A.L. et al. Dermal IL-17-producing gammadelta T cells establish long-lived memory in the skin // Eur. J. Immunol. 2015. V. 45. P. 3022–3033.
- Hawkes J.E., Yan B.Y., Chan T.C., Krueger J.G. Discovery of the IL-23/IL-17 signaling pathway and the treatment of psoriasis // J. Immunol. 2018. V. 201. P. 1605–1613.

- Holcombe R.F., Baethge B.A., Wolf R.E. et al. Natural killer cells and gamma delta T cells in scleroderma: relationship to disease duration and anti-Scl-70 antibodies // *Ann. Rheum. Dis.* 1995. V. 54 (1). P. 69–72.
- Holtmeier W., Pfander M., Hennemann A. et al. The TCR-delta repertoire in normal human skin is restricted and distinct from the TCR-delta repertoire in the peripheral blood // *J. Invest. Dermatol.* 2001. V. 116. P. 275–280.
- Ippolito A., Wallace D.J., Gladman D. et al. Autoantibodies in systemic lupus erythematosus: comparison of historical and current assessment of seropositivity // *Lupus.* 2011. V. 20. P. 250–255.
- Jung S.M., Kim K.W., Yang C.W. et al. Cytokine-mediated bone destruction in rheumatoid arthritis // *J. Immunol. Res.* 2014. Art. 263625.
- Laggner U., Di Meglio P., Perera G.K. et al. Identification of a novel proinflammatory human skin-homing $V\gamma 9V\delta 2$ T cell subset with a potential role in psoriasis // *J. Immunol.* 2011. V. 187. P. 2783–2793.
- Lamour A., Jouen-Beades F., Lees O. et al. 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. V. 89. P. 217–222.
- Li Y., Huang Z., Yan R. et al. $V\gamma 4$ $\gamma\delta$ T cells provide an early source of IL-17A and accelerate skin graft rejection // *J. Invest. Dermatol.* 2017. V. 137. P. 2513–2522.
- Liu M.F., Yang C.Y., Chao S.C. et al. Distribution of double-negative ($CD4^- CD8^-$, DN) T subsets in blood and synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis // *Clin. Rheumatol.* 1999. V. 18 (3). P. 227–231.
- Lu H., Li D.J., Jin L.P. $\gamma\delta$ T Cells and related diseases // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2016. V. 75. P. 609–618.
- Ma H., Yuan Y., Zhao L. et al. Association of $\gamma\delta$ T cell compartment size to disease activity and response to therapy in SLE // *PLoS One.* 2016. V. 11 (6). P. e0157772.
- Ogawa E., Sato Y., Minagawa A., Okuyama R. Pathogenesis of psoriasis and development of treatment // *J. Dermatol.* 2018. V. 45. P. 264–272.
- Olive C., Gatenby P.A., Serjeantson S.W. Restricted junctional diversity of T cell receptor delta gene rearrangements expressed in systemic lupus erythematosus (SLE) patients // *Clin. Exp. Immunol.* 1994. V. 97. P. 430–438.
- Pang D.J., Neves J.F., Sumaria N., Pennington D.J. Understanding the complexity of $\gamma\delta$ T-cell subsets in mouse and human // *Immunology.* 2012. V. 136. P. 283–290.
- Radu A.-F., Burgau S.G. Management of rheumatoid arthritis: an overview // *Cells.* 2021. V. 10 (11). P. 2957.
- Ramirez-Valle F., Gray E.E., Cyster J.G. Inflammation induces dermal $V\gamma 4^+$ $\gamma\delta$ T17 memory-like cells that travel to distant skin and accelerate secondary IL-17-driven responses // *PNAS USA.* 2015. V. 112. P. 8046–8051.
- Rizzo H.L., Kagami S., Phillips K.G. et al. IL-23-mediated psoriasis-like epidermal hyperplasia is dependent on IL-17A // *J. Immunol.* 2011. V. 186. P. 1495–502.
- Roark C.L., French J.D., Taylor M.A. et al. Exacerbation of collagen-induced arthritis by oligoclonal IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells // *J. Immunol.* 2007. V. 179 (8). P. 5576–5583.
- Roark C., Simonian P., Fontenot A. et al. $\gamma\delta$ T cells: an important source of IL-17 // *Curr. Opin. Immunol.* 2008. V. 20 (3). P. 353–357.
- Robak E., Niewiadomska H., Robak T. et al. Lymphocytes Tgammadelta in clinically normal skin and peripheral blood of patients with systemic lupus erythematosus and their correlation with disease activity // *Mediat. Inflamm.* 2001. V. 10 (4). P. 179–189.
- Sheridan B.S., Romagnoli P.A., Pham Q.M. et al. $\gamma\delta$ T cells exhibit multifunctional and protective memory in intestinal tissues // *Immunity.* 2013. V. 39 (1). P. 184–195.
- Sourav P., Shilpi Lal G. Role of gamma-delta ($\gamma\delta$) T cells in autoimmunity // *Rev. J. Leukoc. Biol.* 2015. V. 97. № 2. P. 259–271.
- Tortola L., Rosenwald E., Abel B. et al. Psoriasiform dermatitis is driven by IL-36-mediated DC-keratinocyte crosstalk // *J. Clin. Invest.* 2012. V. 122. P. 3965–3976.
- Wang H., Henry O., Distefano M.D. et al. Butyrophilin 3A1 plays an essential role in prenyl pyrophosphate stimulation of human $V\gamma 2V\delta 2$ T cells // *J. Immunol.* 2013. V. 191. P. 1029–1042.
- Zhu R., Cai X., Zhou C. et al. Dermal $V\gamma 4^+$ T cells enhance the IMQ-induced psoriasis-like skin inflammation in re-challenge d mice // *Am. J. Transl. Res.* 2017. V. 9 (12). P. 5347–5360.

Role of $\gamma\delta$ T Lymphocytes in the Pathogenesis of Autoimmune Diseases with Skin Lesions

E. V. Sorokina^{a, b, *}, I. V. Bisheva^a, N. V. Mishina^{a, b}, and V. N. Stolpnikova^a

^aMechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia

^bDepartment of Skin and Venereal Diseases with Cosmetology Course, Institute of Advanced Training, Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

*e-mail: sorokina-cathrine@yandex.ru

Autoimmune diseases are associated with a severe course, early complications, disability and early mortality. Subpopulations of $\gamma\delta$ T cells participate in the development of autoimmune diseases, including experimental ones, contributing to tissue damage. The inflammatory functions of $\gamma\delta$ T cells are determined by their synthesis of cytokines, including IL-17, IFN γ and TNF- α , which are usually involved in autoimmunity. Different subpopulations of $\gamma\delta$ T cells are associated with different autoimmune diseases depending on their tissue expression, and their function may contribute to pathogenesis. In this article we review studies on the role of $\gamma\delta$ T cells in autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis, psoriasis, psoriatic arthritis, systemic lupus erythematosus, and scleroderma, as well as their animal models. Due to the unique properties of $\gamma\delta$ T cells encompassing adaptive and innate immunity functions, a growing understanding of this unique T cell population sheds new light on the pathogenesis of these diseases and potentially allows new therapeutic approaches to their treatment.

Keywords: autoimmune diseases, rheumatoid arthritis, psoriasis, psoriatic arthritis, systemic lupus erythematosus, scleroderma, $\gamma\delta$ T lymphocytes