

## Роль $\gamma\delta$ T- и NK-клеток в иммунном ответе

Чурина Е.Г., Уразова О.И., Новицкий В.В., Наследникова И.О., Воронкова О.В.

## The role of $\gamma\delta$ T- and NK-cells in immune response

Churina Ye.G., Urazova O.I., Novitsky V.V., Naslednikova I.O., Voronkova O.V.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Чурина Е.Г., Уразова О.И., Новицкий В.В. и др.

Представлены современные литературные данные о роли  $\gamma\delta$ T-клеток и различных субпопуляций NK-клеток в иммунном ответе. Описываются их происхождение, иммунофенотипы, спектр секретируемых цитокинов, эффекторные функции и факторы, оказывающие стимулирующее и ингибиторное влияние на  $\gamma\delta$ T- и NK-клетки. Анализируются механизмы антимикробного действия клеток данных типов.

**Ключевые слова:**  $\gamma\delta$ T-клетки, NK-клетки, иммунный ответ.

The article presents up-to-date literature data on the role of  $\gamma\delta$ T-cells and different NK-cells subpopulations in the immune response. Their origin, immunophenotypes, range of secreted cytokines as well as effector functions and factors having stimulating and inhibitory effect on  $\gamma\delta$ T- and NK-cells are described. Mechanisms of antibacterial action of this type of cells are analyzed.

**Key words:**  $\gamma\delta$ T-cells, NK-cells, immune response.

УДК 578.24:577.27

Последние два десятилетия большой интерес исследователей вызывают  $\gamma\delta$ T-клетки [18, 23, 40].  $\gamma\delta$ T-клетки экспрессируют на своей поверхности маркер CD8 $\alpha\alpha$  и преимущественно локализуются на слизистых оболочках, в коже (10% в виде эпидермальных T-клеток), а также в периферической крови, где их количество у здоровых людей составляет, по данным разных авторов, от 2 до 5%. Основной функцией  $\gamma\delta$ T-лимфоцитов является защита кожи и слизистых оболочек против оппортунистических инфекций вирусной и бактериальной этиологии (стафилококки, стрептококки, микобактерии, вирусы простого герпеса, Эпштейна—Барр, цитомегалии, ВИЧ и др.) [16, 29, 36].

В последние годы проблема обратной регуляции иммунного ответа практически свелась к обсуждению механизмов иммунной девиации — изменению спектра цитокинов, продуцируемых T-лимфоцитами [9, 20, 31, 37, 43]. Такое изменение может происходить в результате взаимодействия T-клеточного рецептора с измененными пептидными лигандами, блокады корцепторных молекул T-лимфоцитов антителами, индукции пролиферации дифференцировки  $\gamma\delta$ T-клеток и NK-клеток, нарушения костимуляторных взаимодействий T-клеток с антигенпрезентирующими клетками и т.д. Вместе с тем накапливается опыт, заставляющий за-

думаться о том, что не все эффекты негативной регуляции иммунитета могут быть опосредованы и объяснены в рамках сетей регуляции цитокинами [11, 25, 39].

$\gamma\delta$ T-клетки являются компонентом врожденного иммунитета. Высказывается предположение, что эти клетки могут быть применены для получения вакцины от туберкулеза. Исследователи использовали обезьян, инфицированных близкородственной туберкулезной палочке бактерией BCG. У переболевших обезьян развивался иммунитет, после чего они снова были инокулированы BCG-бактерией. Затем измеряли ответ  $\gamma\delta$ T-клеток. Было показано, что на 4—6-е сут после повторной инокуляции уровень  $\gamma\delta$ T-клеток в сыворотке крови значительно увеличивался. Таким образом, этот результат указывает на то, что  $\gamma\delta$ T-клетки участвуют в «запоминании» инфекции [24]. Предполагается, что  $\gamma\delta$ T-клетки находятся на границе между врожденным и приобретенным иммунитетом. Если действительно эти лимфоциты обладают способностью развивать «память» иммунной системы, это поможет значительно улучшить понимание механизмов иммунитета, а также приведет к созданию новых вакцин [10].

Также  $\gamma\delta$ T-клеткам отводится важная роль в супрессии цитотоксического потенциала T-эффекторных и NK-лимфоцитов и предотвращении

аутодеструктивных иммунных реакций. Они способны выполнять функцию Т-регуляторных лимфоцитов посредством секреции цитокинов (интерлейкина-10 (IL-10), трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ )) и стимуляции экспрессии ингибиторной формы CD94-антигена лимфоцитами с киллерной активностью [23]. TGF- $\beta$  является уникальным фактором супрессии клеточного иммунитета. Уровень его продукции коррелирует со степенью тяжести туберкулеза, а введение мышам, зараженным *Mycobacterium tuberculosis*, анти-TGF- $\beta$ -антител или естественных ингибиторов TGF- $\beta$  — со сниженным Т-клеточным ответом [6, 35].

Следует отметить, что эффекторная роль Т-лимфоцитов не ограничивается продукцией цитокинов и клеточной цитотоксичностью. Другие процессы, происходящие при установлении непосредственного контакта «Т-лимфоцит — макрофаг», а также продукция Т-лимфоцитами хемокинов могут вносить существенный вклад в развитие местных воспалительных реакций. Последние, в свою очередь, обусловлены не только ответом макрофагов и Т-лимфоцитов. Нейтрофилы, эозинофилы, фибробласты, эпителиальные и другие клетки могут являться активными участниками патологических процессов, возникающих при инфекционных заболеваниях [28].

Рассматривая роль  $\gamma\delta$ Т-клеток в регуляции клеточного иммунитета, нельзя не отметить их функциональную взаимосвязь с НК-клетками, или естественными киллерными клетками. Естественные киллеры — это эффекторные клетки, обладающие спонтанной цитотоксичностью против различных клеток-мишеней. Они преимущественно лишены определенных антигенных маркеров, присущих Т- и В-лимфоцитам, макрофагам, а их цитотоксичность не ограничивается главным комплексом гистосовместимости. Спонтанная, связанная с клетками цитотоксичность (ССКЦ) считается автономной клеточной системой, которая включается в различные регуляторные функции [3, 4, 15, 29, 32].

НК-клетки вариабельны по размерам и представляют собой главным образом большие зернистые лимфоциты, содержащие азурофильные гранулы, с которыми связана их цитотоксичность [2, 21, 30, 42]. В настоящее время известны пять субпопуляций НК-клеток (натуральных киллеров). Основные субпопуляции представлены: 1) CD16<sup>+</sup>/CD56<sup>-</sup> — НК-клетками, клетками-мишенями для которых являются клетки, инфицированные

вирусами, собственные стареющие клетки организма, клетки трансплантата, опухолевые клетки; 2) К-клетками, осуществляющими анти-**Обзор литературы** цитотоксичность; 3) LAK-клетками (лимфокинактивированные киллеры), которые специализируются в отношении апоптоза опухолевых клеток; 4) CD16<sup>-</sup>/CD56<sup>+</sup> — НК-клетками печени, клетками-мишенями для которых являются Т-лимфоциты, сенсibilизированные к пищевым белкам; 5) NK-Т-клетками, функция которых во многом сходна с функцией  $\gamma\delta$ Т-клеток. НК-Т-клетки, представляющие на сегодняшний день наибольший интерес для исследователей, — это небольшая субпопуляция Т-лимфоцитов с фенотипом CD3<sup>+</sup>/CD56<sup>+</sup>/CD16<sup>+</sup>, которые могут связывать антиген без участия главного комплекса гистосовместимости [13, 27].

Большие размеры НК-клетки приобретают в процессе активации, в результате которой происходит их бластогенез. Такие клетки, экспрессирующие антигены, типичные для зрелых естественных киллеров, не относятся к Т-лимфоцитам и не зависят от их функции. НК-клетки не способны к фагоцитозу, радиорезистентны, имеют слабый аффинитет к эритроцитам барана, не несут на своей поверхности рецепторы к иммуноглобулину (Ig), C3-рецепторы [28]. Считается, что НК-клетки обладают относительно широким спектром реактивности. Вместе с тем имеются данные о специфическом распознавании естественными киллерами индивидуальных детерминант клеток-мишеней. Полагают, что НК-клетки — это самостоятельная популяция мононуклеарных клеток, не зависящая от тимуса. Ведущая роль в их образовании принадлежит костному мозгу [28]. У взрослого человека НК-клетки локализованы в основном в периферической крови. Незначительное количество клеток обнаружено в лимфатических узлах, тимусе, печени, барьерных тканях [12]. Также маркеры НК-клеток человека HNK-1 и Lei-7 обнаружены в клетках печени, селезенки и тимуса 15-недельных эмбрионов [6].

Установлена гетерогенность популяции НК-клеток человека. Они несут на поверхности три наиболее активных антигена: ОКМ-1, ОКТ-10 и HNK-1 [14]. Большинство НК-клеток имеют общие антигены с моноцитами и гранулоцитами и распознаются антиМо-1 — антителами к молекулам Мо-1 (ОКМ-1), отвечающим за адгезию и связывание с рецепторами компонента CR<sub>3</sub>. В последнее время обнаружен новый антигенный маркер НК-клеток человека — N901 [5]. От-

дельные популяции NK-клеток имеют Fc-рецептор для IgG, антигены HLA [35]. NK-клетки, выделенные из периферической крови и костного мозга с HNK-1 позитивным антигеном, различаются по морфологии и функциональной активности. Эти клетки экспрессируют антигены, присущие зрелым T-лимфоцитам: T1, T3, T8. Часть HNK-1-клеток содержат миелоидный антиген M-1. В свою очередь, HNK-1-клетки разделяются на подклассы T3<sup>+</sup> и T3<sup>-</sup> [1]. В отличие от подкласса T3<sup>+</sup> подкласс T3<sup>-</sup> проявляет высокий уровень NK-активности [27].

Обычно NK-клеткам в иммунологическом надзоре приписывают противоопухолевую функцию, лизирование клеток, инфицированных паразитами и вирусами, и поддержание физиологического гомеостаза в организме. Следует отметить, что чувствительность злокачественных клеток к естественным киллерам может измениться при дифференцировке первых, вызванной теми или иными факторами, например обработкой злокачественных клеток определенными химическими веществами [6].

Получены подтверждения антимикробной функции NK-клеток [8]. Различные микробные продукты индуцируют нарастание активности NK-клеток. Инфицированные клетки более чувствительны к лизису их естественными киллерами, чем неинфицированные. NK-клетки могут взаимодействовать с определенными типами нормальных клеток, но предпочтительно ими лизируются клетки, инфицированные вирусами [27].

NK-клетки при контакте с клеткой-мишенью освобождают интерферон- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ), который активирует естественные киллеры без клеточных предшественников. Интерферон индуцирует пополнение цитотоксических клеток, усиливает кинетику лизиса, увеличивает в NK-клетках рециклические способности, стимулирует дифференцировку предшественников NK-клеток [14].

Индукторами NK-клеточной активности служат VCG, ряд микроорганизмов, различные вирусы, опухолевые клетки и др. [35]. Большинство из этих агентов индуцируют синтез интерферона в макрофагах и других клетках организма, поэтому усиление активности NK-клеток связывают с продукцией этого медиатора. Из других индукторов активности NK-клеток следует указать на смешанную культуру лимфоцитов, антитела, специфические к антигенам главного комплекса гистосовместимости, фетальную телячью сы-

воротку, этиловый спирт, митогены. Нейропептиды играют важную роль в пополнении предшественников NK-клеток и усиливают их рециклическость. Гидрокортизон обладает как стимулирующим, так и ингибирующим действием на NK-клеточную активность [27].

Имеются сведения, что NK-клетки принимают участие в регуляции или элиминации стволовых клеток в костном мозге или лимфоидных органах, а также ингибируют гранулоцитопоз *in vitro* [28].

Регуляторная функция NK-клеток в отличие от  $\gamma\delta$ T-клеток выражается в том, что они могут влиять на синтез антител активированными B-лимфоцитами, лизируя последние [41]. Получены данные об участии NK-клеток в трансплантационном иммунитете, например в отторжении трансплантированного костного мозга [17].

Деятельность NK-клеток *in vivo* подчинена сложной цепи регуляторных взаимодействий. Дифференцировка, созревание и функциональная активность естественных киллеров находятся под влиянием макрофагов, моноцитов и других клеток иммунной системы, медиаторов и различных биологически активных веществ. Так, макрофаги могут как стимулировать, так и ингибировать NK-клеточный ответ. Интерферон всех типов и его индукторы представляют собой потенциальные стимуляторы NK-клеток [1]. Продукты, выделяемые нестимулированными мононуклеарами периферической крови, угнетают активность эффекторных клеток как в ССКЦ, так и в антителозависимой клеточной цитотоксичности, что обусловлено взаимодействием этих веществ с рецепторами для специфических сахаров, присутствующих на эффекторных клетках [26].

К другим ингибиторам активности NK-клеток относят медиатор, продуцируемый клетками печени, ксеногенный  $\alpha$ -фетопротейн, ингибиторы протеаз  $\alpha_1$ -антитрипсин и  $\alpha_2$ -макроглобулин, левамизол,  $17\beta$ -эстрадиол, ретинол [28].

Контроль вирусной инфекции в значительной степени зависит от NK-опосредованной цитотоксичности и реактивности CD8<sup>+</sup>-цитотоксических T-клеток. В свою очередь, роль  $\gamma\delta$ T-клеток при вирусных инфекциях остается спорной. Тем не менее есть наблюдения, показывающие, что  $\gamma\delta$ T-клетки связаны с вирусной инфекцией. Увеличение количества  $\gamma\delta$ T-клеток отмечено при ВИЧ- и Эпштейна—Барр-вирусной инфекциях, гриппе [34]. Однако увеличение содержания  $\gamma\delta$ T-клеток в перифери-

ческой крови наблюдали также при сальмонеллезе, малярии, токсоплазмозе, туберкулезе [24].

Уникальные возможности  $\gamma\delta$ T-клеток в обеспечении первичной защиты против специфических инфекционных агентов объясняют важную роль этого типа клеток в формировании иммунитета к вирусным инфекциям. Периферическая экспансия  $\gamma\delta$ T-клеток, наблюдаемая при кори, объясняется глубокой иммунной супрессией, повреждением дендритных клеток и нарушением функции Т-лимфоцитов [17]. К тому же периферическая экспансия  $\gamma\delta$ T-клеток описана у пациентов со СПИДом и цитомегаловирусной инфекцией, т.е. при превалировании механизмов иммуносупрессии в функционировании иммунной системы [19, 33, 43].

Представление о  $\gamma\delta$ T- и НК-клетках как о клетках первой линии защиты значительно расширилось в течение прошедшего десятилетия. Стало понятным, что эти субпопуляции лимфоцитов играют важнейшую роль в иммунологическом надзоре, обеспечивая его максимальную оперативность и эффективность. Имеющиеся на сегодняшний день данные о структуре  $\gamma\delta$ -TCR настоятельно указывают на то, что  $\gamma\delta$ T-клеткам присущи уникальные функции. В частности, как НК-, так и  $\gamma\delta$ T-клетки распознают «не замеченные» обычными цитотоксическими  $CD8^+$ - $\alpha\beta$ T-клетками антигены HLA-независимым путем. Они имеют «привилегированное» местоположение в тканях. Они проявляют цитостатическую и иммунорегуляторную функции путем производства как Th1-, так и Th2-цитокинов.  $\gamma\delta$ T- и НК-клетки могут модулировать действие  $\alpha\beta$ T-клеток и непосредственно предотвращать их сверхреактивность и аутоиммуногенность. Они также могут взаимодействовать с клетками других (нормальных и опухолевых) тканей, играют важнейшую роль в поддержании тканевого гомеостаза.

Лучшее понимание механизмов, лежащих в основе этих функций, придет в скором будущем. Дальнейшие исследования должны быть направлены на определение других иммунорегуляторных субпопуляций лимфоцитов, которые, возможно, также являются  $\gamma\delta$ T- и НК-клетками. По всей видимости, результаты этих работ помогут охарактеризовать дополнительные возможности молекул и цитокинов, вовлеченных во взаимодействие с первичными киллерными клетками, и объяснить молекулярные механизмы реализации иммунного ответа Th1- и Th2-типов.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Федерального агентства по науке и образованию в рамках ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009—2013 гг.»*

#### Литература

1. Борбат А.М., Заглубоцкий Е.В., Воронцова О.В. Изменения количества мононуклеарных лейкоцитов в эпителии желудочно-кишечного тракта у мышей при системной красной волчанке // Медико-биологические и философские проблемы медицины. Ярославль, 2006. С. 3—4.
2. Еришов Ф.И., Киселёв О.И. Интерфероны и их индукторы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 356 с.
3. Левашова Т.В. Минорная субпопуляция гамма/дельта Т-клеток у пациентов старших возрастных групп: автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 2008. 24 с.
4. Левашова Т.В. Определение гамма/дельта Т-лимфоцитов при иммунном ответе на *Helicobacter pylori* // Человек и его здоровье. СПб., 2007. С. 241—242.
5. Рябикова А.И., Краюшкина Н.Г., Хлебников В.В. и др. Иммуногистохимическая характеристика стромальных элементов Т-зон периферических органов иммунной защиты в раннем постнатальном онтогенезе // Успехи современного естествознания. 2008. №1. С. 52—55.
6. Самойлович Е.О., Титов Л.П. Механизмы специфического иммунитета против полиовирусов // Белорус. мед. журн. 2003. № 3. С. 22—27.
7. Семёнов Б.Ф. Врожденный иммунитет и защита от патогенов // Вестн. биотехнологии и физ.-хим. биологии. 2006. Т. 2, № 2. С. 54—57.
8. Титов Л.П., Карпов И.А. Противовирусный иммунитет: молекулярно-клеточные механизмы, закономерности развития и иммунопатология // Белорус. мед. журн. 2008. №3. С. 28—35.
9. Azuara V., Grigoriadou K., Lembezat M.P. et al. Strain-specific TCR repertoire selection of IL-4-producing Thy-1 dull gamma delta thymocytes // Eur. J. Immunol. 2001. V. 31, № 1. P. 205—214.
10. Bieback K., Breer C., Nanan R. et al. Expansion of human gamma/delta T cells in vitro is differentially regulated by the measles virus glycoproteins // Gen. Virol. 2003. V. 84, Pt. 5. P. 179—188.
11. Biswas P., Ferrarini M., Mantelli B. et al. Double-edged effect of Vgamma9/Vdelta2 T lymphocytes on viral expression in an in vitro model of HIV-1/mycobacteria co-infection // Eur. J. Immunol. 2003. V. 33, № 1. P. 252—263.
12. Boney H., Rosenbaum R., Castracane J. IL-4 is a neutrophil activator // J. Allergy. Clin. Immunol. 2007. № 5. P. 888—892.
13. Brandes M., Willmann K., Lang A.B. et al. Flexible migration program regulates gamma delta T-cell involvement in humoral immunity // Blood. 2003. V. 102, № 10. P. 3693—3701.
14. Claman H.V., James H.H., Maier T. Natural suppressor cell systems // 6<sup>th</sup> Int. Cong. Immunol. 2006. P. 1035—1039.
15. Cookson W.O.P.M., Vong R.P., Sandford A.S. et al. Material inheritance of atopic IgE responsiveness on chromosome 11q // Lancet. 2002. № 340. P. 381—384.
16. Couedel C., Lippert E., Bernardeau K. et al. Allelic exclusion at the TCR delta locus and commitment to gamma delta lineage: different modalities apply to distinct human gamma delta subsets // J. Immunol. 2004. V. 172, № 9. P. 5544—

- 5552.
17. *Giacomelli R., Cipriani P., Fulminis A., Barattelli G. et al.* Gamma/delta T cells in placenta and skin: their different functions may support the paradigm of microchimerism in systemic sclerosis // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2004. V. 22, № 3. P. 28—30.
  18. *Glatzel A., Entschladen F., Zollner T.M. et al.* The responsiveness of human V delta 1 gamma delta T cells to *Borrelia burgdorferi* is largely restricted to synovial-fluid cells from patients with Lyme arthritis // *J. Infect. Dis.* 2002. V. 186, № 7. P. 1043—1046.
  19. *Green A.E., Lissina A., Hutchinson S.L. et al.* Recognition of nonpeptide antigens by human V gamma 9V delta 2 T cells requires contact with cells of human origin // *Clin. Exp. Immunol.* 2004. V. 136, № 3. P. 472—482.
  20. *Harada Y., Kato S., Komiyama H. et al.* Primary omental gamma/delta T-cell lymphoma involving the central nervous system // *Leuk. Lymphoma.* 2004. V. 45, № 9. P. 1947—1950.
  21. *Hopkin J.M.* Genetics of atopy // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2005. № 6 (3). P. 139—144.
  22. *Kemp J.P.* Tolerance to antihistamines: is a problem? // *Ann. Allergy.* 2006. № 63. P. 621—623.
  23. *Kenna T., Golden-Mason L., Porcelli S. et al.* Distinct subpopulations of gamma delta T cells are present in normal and tumor-bearing human liver // *Clin. Immunol.* 2004. V. 113, № 1. P. 56—63.
  24. *Li C.Q., Xu Y.J., Chen S.X. et al.* The isolation and expansion of gamma delta T cells in peripheral blood and bronchoalveolar lavage fluid // *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi.* 2004. 20 (3). P. 337—339.
  25. *Ljungdahe A., Olsson T., Van der Meide P.H. et al.* Interferon-gamma-like immunoreactivity in central neurons of the central and peripheral nervous system // *J. Neurosci. Res.* 2008. V. 24, № 3. P. 451—456.
  26. *Meingassner J.Y., Stutz A.* Immunosuppressive macrolides of the type FK506, a novel class of topical agents for treatment of skin diseases? // *J. Invest. Dermatol.* 2002. V. 98. P. 851—855.
  27. *Miadonna A. et al.* Inhibitory effect of the H1 antagonist loratadine on histamine release from human basophils // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2004. № 105. P. 12—17.
  28. *Michalkiewicz J., Barth C., Chrzanowska K. et al.* Abnormalities in the T and NK lymphocyte phenotype in patients with Nijmegen breakage syndrome // *Clin. Exp. Immunol.* 2003. V. 134, № 3. P. 482—490.
  29. *Molne L., Corthay A., Holmdahl R., Tarkowski A.* Role of gamma/delta T cell receptor-expressing lymphocytes in cutaneous infection caused by *Staphylococcus aureus* // *Clin. Exp. Immunol.* 2003. V. 132, № 2. P. 209—215.
  30. *Nugmanova D.S., Nugmanova Zh.S.* Histamine modulation of T-cell rosette formation in atopic patients // *Abet. XV international Congress of Allergology and Clinical Immunology.* Stockholm, Sweden. 2004. P. 287.
  31. *Ota H., Igarashi S., Tanaka T.* Expression of gamma delta T cells and adhesion molecules in endometriotic tissue in patients with endometriosis and adenomyosis // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1996. V. 35, № 5. P. 477—482.
  32. *Paule W.E.* Cytokines: Poking roles in the network // *Nature (Gr. Brit.).* 2002. V. 357, № 6373. P. 16—17.
  33. *Ponomarev E.D., Novikova M., Yassai M. et al.* Gamma delta T cell regulation of IFN-gamma production by central nervous system-infiltrating encephalitogenic T cells: correlation with recovery from experimental autoimmune encephalomyelitis // *J. Immunol.* 2004. V. 173, № 3. P. 1587—1595.
  34. *Roark C. L., Aydintug M. K., Lewis J. et al.* Subset-specific, uniform activation among V gamma 6/V delta 1+ gamma delta T cells elicited by inflammation // *J. Leukoc. Biol.* 2004. V. 75, № 1. P. 68—75.
  35. *Robyn E.O., Hehir, Richard D.* The specificity and regulation of T-cell responsiveness to allergens // *Ann. Rev. Immunol.* 2001. V. 9. P. 67—95.
  36. *Szereeday L., Barakonyi A., Miko E. et al.* Gamma/delta T-cell subsets, NKG2A expression and apoptosis of Vdelta2+ T cells in pregnant women with or without risk of premature pregnancy termination // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2003. V. 50, № 6. P. 490—496.
  37. *Taguchi A., Miyazaki M., Sakuragi S. et al.* Gamma/delta T cell lymphoma // *Intern. Med.* 2004. V. 43, № 2. P. 120—125.
  38. *Thielke K.H., Hoffmann-Moujahid A., Weisser C. et al.* Holtmeier and H.J. Rothkötter Proliferating intestinal gamma/delta T cells recirculate rapidly and are a major source of the gamma/delta T cell pool in the peripheral blood // *Eur. J. Immunol.* 2003. V. 33, № 6. P. 1649—1656.
  39. *Thompson K., Rogers M.J.* Statins prevent bisphosphonate-induced gamma, delta-T-cell proliferation and activation *in vitro* // *J. Bone. Miner. Res.* 2004. V. 19, № 2. P. 278—288.
  40. *Vesosky B., Turner O.C., Turner J., Orme I.M.* Gamma interferon production by bovine gamma delta T cells following stimulation with mycobacterial mycolylarabinogalactan peptidoglycan // *Infect. Immun.* 2004. V. 72, № 8. P. 4612—4618.
  41. *Viganó P., Pardi R., Magri B. et al.* Expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) on cultured human endometrial stromal cells and its role in the interaction with natural killers // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2004. V. 32, № 3. P. 139—145.
  42. *Willems J., Jonian M., Cinque S. et al.* Human granulocyte chemotactic peptide (IL-8) as a specific neutrophil degranulation. // *Immunology.* 2007. № 67. P. 540.
  43. *Yang H., Antony P.A., Wildhaber B.E., Teitelbaum D.H.* Intestinal intraepithelial lymphocyte gamma delta-T cell-derived keratinocyte growth factor modulates epithelial growth in the mouse // *J. Immunol.* 2004. V. 172, № 7. P. 4151—4158.

Поступила в редакцию 13.04.2010 г.

Утверждена к печати 13.05.2010 г.

**Сведения об авторах**

**Е.Г. Чурина** — канд. мед. наук, докторант кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

**О.И. Уразова** — д-р мед. наук, профессор кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

## **Обзор литературы**

**В.В. Новицкий** — заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор, академик РАМН, зав. кафедрой патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

**И.О. Наследникова** — д-р мед. наук, профессор кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

**О.В. Воронкова** — д-р мед. наук, профессор кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

**Для корреспонденции**

**Чурина Елена Георгиевна**, тел.: 8 (3822) 52-63-25; 8-913-806-0700, e-mail: lena1236@yandex.ru