

ТКАНЕВЫЕ РЕЗИДЕНТНЫЕ CD8⁺ Т-КЛЕТКИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ПАМЯТИ И ИХ РОЛЬ В ИММУННОМ ОТВЕТЕ НА ИНФЕКЦИЮ И ВАКЦИНАЦИЮ

В.Ю. Талаев, О.Н. Бабайкина, М.В. Светлова, И.Е. Заиченко, Е.В. Куркова

ФБУН Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика
И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород, Россия

Резюме. Различные ткани организма содержат тканевые резидентные CD8⁺ Т-клетки иммунологической памяти — долгоживущие полифункциональные эффекторные клетки, которые образуются в ходе иммунного ответа на инфекцию и на длительное время заселяют ранее инфицированную ткань. Локализацию этих клеток определяет экспрессия набора адгезивных молекул, удерживающих клетку в определенном тканевом микроокружении, а также недостаток молекул, участвующих в выходе клеток в кровеносные и лимфатические сосуды. Программа, формирующая такой специфический фенотип, по-видимому, может быть запущена на разных стадиях созревания Т-лимфоцитов в ходе иммунного ответа. Резидентные CD8⁺ Т-клетки памяти защищают ткани от вирусов и других внутриклеточных паразитов, убивают трансформированные клетки, а в некоторых случаях участвуют в патогенезе иммуноопосредованных воспалительных заболеваний. Накопление резидентных Т-клеток памяти может быть индуцировано вакцинацией, и «нацеливание» вакцин на эти клетки, в дополнение к запуску протективного гуморального ответа, представляется желательным для предотвращения многих инфекций с внутриклеточной локализацией возбудителя. Резидентные CD8⁺ Т-клетки памяти в месте внедрения патогена могут быстрее, чем циркулирующие Т-клетки обеспечить защиту ткани, что важно для предотвращения быстро развивающихся вирусных инфекций. Размещение CD8⁺ Т-клеток памяти в тканях позволяет увеличивать пул этих клеток без явных ограничений, а значит, можно без потери эффективности увеличивать количество вакцинаций, стимулирующих эти клетки. Наконец, далеко не все антигенные эпитопы возбудителей, которые распознаются CD8⁺ Т-клетками, подвергаются столь быстрым и систематическим изменениям, как поверхностные В-клеточные эпитопы тех же патогенов. Дополнительное вовлечение в ответ на вакцину резидентных CD8⁺ Т-клеток памяти может дать большую широту охвата вариантов патогена и способствовать развитию гетеросубтипического иммунитета. В обзоре приведены данные о резидентных CD8⁺ Т-клетках памяти различных тканей, их участии в иммунном ответе на инфекции и вакцинации, а также о молекулах, управляющих их локализацией.

Ключевые слова: CD8⁺ Т-клетки, тканевые резидентные Т-клетки памяти, миграция, инфекция, вакцины.

Адрес для переписки:

Талаев Владимир Юрьевич
603950, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Малая Ямская, 71,
ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора.
Тел.: 8 (831) 469-79-48.
E-mail: talaev@inbox.ru

Contacts:

Vladimir Yu. Talayev
603950, Russian Federation, Nizhny Novgorod, Malaya
Yamskaya str., 71, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod
Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology.
Phone: +7 (831) 469-79-48.
E-mail: talaev@inbox.ru

Для цитирования:

Талаев В.Ю., Бабайкина О.Н., Светлова М.В., Заиченко И.Е., Куркова Е.В.
Тканевые резидентные CD8⁺ Т-клетки иммунологической памяти
и их роль в иммунном ответе на инфекцию и вакцинацию // Инфекция
и иммунитет. 2025. Т. 15, № 3. С. 415–430. doi: 10.15789/2220-7619-
TRM-17842

Citation:

Talayev V.Yu., Babaykina O.N., Svetlova M.V., Zaichenko I.Ye., Kurkova E.V.
Tissue-resident memory CD8⁺ T cells and their role in the immune response
to infection and vaccination // Russian Journal of Infection and Immunity =
Infektsiya i immunitet, 2025, vol. 15, no. 3, pp. 415–430. doi: 10.15789/2220-
7619-TRM-17842

TISSUE-RESIDENT MEMORY CD8⁺ T CELLS AND THEIR ROLE IN THE IMMUNE RESPONSE TO INFECTION AND VACCINATION

Talayev V.Yu., Babaykina O.N., Svetlova M.V., Zaichenko I.Ye., Kurkova E.V.

Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Nizhniy Novgorod, Russian Federation

Abstract. A variety of body tissues contain tissue-resident memory CD8⁺ T cells — long-lived multifunctional effector cells formed during the immune response to infection, which populate previously infected tissue long term. The localization of these cells is determined due to expression of a set of adhesive molecules that hold the cell in a specific tissue microenvironment, as well as the lack of molecules involved in exiting into the blood and lymphatic vessels. The program for establishing such cell phenotype can apparently be launched at various stages of T cell maturation during the immune response. Resident memory CD8⁺ T cells protect tissues from viruses and other intracellular parasites, kill transformed cells, and in some cases participate in the pathogenesis of immune-mediated inflammatory diseases. The accumulation of resident memory T cells can be induced by vaccination, and targeting these cells by vaccines, along with triggering a protective humoral response, appears desirable for the prevention of many intracellular infections. At the site of pathogen entry, resident memory CD8⁺ T cells can provide tissue protection quicker than circulating T cells, which is essential for preventing rapidly evolving viral infections. Localization of memory CD8⁺ T cells in tissues allows the pool of these cells to be increased without obvious restrictions. Accordingly, it is possible to carry out a large number of different vaccinations to stimulate these cells without losing the vaccines effectiveness. Finally, not all pathogens antigenic epitopes recognized by CD8⁺ T cells undergo rapid and systematic changes such as the surface B-cell epitopes of the same pathogens. Additional recruitment of resident memory CD8⁺ T cells in response to a vaccine may ensure greater coverage of pathogen variants and contribute to developing heterosubtypic immunity. The review presents data on resident memory CD8⁺ T cells in various tissues, their participation in the immune response to infections and vaccinations, as well as molecules that control their localization.

Key words: CD8⁺ T cells, tissue-resident memory T cells, immune response, migration, infection, vaccines.

Введение

CD8⁺ Т-клетки выполняют эффекторные функции при непосредственном контакте с клетками, зараженными вирусами или другими внутриклеточными патогенами. Для этого CD8⁺ Т-клетки должны мигрировать из вторичных лимфоидных органов (ВЛО) в ткань, пораженную инфекцией. Последующее расширение зоны защитного действия этих Т-клеток происходит за счет постоянного перераспределения оставшихся после инфекции долгоживущих Т-клеток иммунологической памяти между различными органами с помощью рециркуляции с лимфой и кровью. Однако не все Т-клетки памяти участвуют в рециркуляции. Значительное количество так называемых резидентных Т-клеток памяти (Trm) заселяет инфицированную ткань и после завершения инфекции не покидает ее в течение долгого срока, который измеряется месяцами и, даже, годами [16, 37, 68, 100]. Trm обнаружены в CD8⁺ и в CD4⁺ субпопуляциях Т-лимфоцитов [14, 22], но в данном обзоре мы ограничимся сведениями о наиболее изученной CD8⁺ субпопуляции Trm. Благодаря своей локализации CD8⁺ Trm служат первой линией обороны от внутриклеточных паразитов в тканях с повышенным риском повторного инфицирования [37, 44, 63, 102, 115]. Для того чтобы описать происхождение этих клеток следует кратко изложить схему созревания цитотоксических Т-лимфоцитов.

Созревание и миграция CD8⁺ Т-клеток в ходе иммунного ответа

В ходе первичного иммунного ответа наивные CD8⁺ Т-клетки обнаруживают клоноспецифичный антиген на молекулах главного комплекса гистосовместимости первого класса (МНС I) дендритных клеток (ДК) в Т-клеточной зоне ВЛО. Распознавшие антиген CD8⁺ Т-клетки получают дополнительную стимуляцию в микроокружении ВЛО, размножаются, и их потомки дифференцируются в короткоживущие эффекторные клетки (short-lived effector cell, SLEC) и в эффекторные клетки-предшественники клеток памяти (memory progenitor effector cell, MPEC) [27, 80] (рис.).

SLEC обладают мощным цитотоксическим потенциалом и характеризуются фенотипом CD127^{low/-} KLRG1^{high} CD62L^{low}. Эти клетки покидают ВЛО с лимфой, выходят в кровеносное русло и мигрируют в очаг воспаления. Их миграцию направляет набор мембранных молекул адгезии и рецепторов к хемокинам, которые продуцируются в периферических тканях, особенно при воспалении. Важно, что для миграции в разные ткани эффекторным Т-клеткам требуются разные наборы этих молекул в соответствии с наличием их лигандов в определенной ткани. Так, для миграции в тонкий кишечник эффекторные Т-клетки экспрессируют интегрин $\alpha 4\beta 7$ и CCR9 — рецептор хемокина CCL25, продукция которого локализова-

на в тонком кишечнике [43, 74]. Рецептор CCR6 направляет миграцию зрелых Т-лимфоцитов в зоны продукции хемокина CCL20, в частности, в пейеровы бляшки и в воспаленные участки слизистой желудка и кишечника [3, 113, 122, 125]. Экспрессия лиганда Е-селектина и хемокиновых рецепторов CCR4, CCR8, CCR10, CXCR6 и CXCR3 направляет эффекторные Т-клетки из лимфатических узлов в кожу [62, 131]. Рецепторы CXCR3, CXCR6 и CCR6 способствуют миграции Т-клеток в легкие [42, 107], а при респираторных вирусных инфекциях миграция CD8⁺ Т-клеток в дыхательные пути также управляется рецептором CCR5 [49].

Эффекторные Т-клетки приобретают наборы адгезивных молекул и хемокиновых рецепторов при созревании в ВЛО, дренирующих определенный тип ткани. Так, способность мигрировать в кишечник Т-клетки приобретают под действием ретиноевой кислоты, которую секретируют ДК в пейеровых бляшках и брыжеечных лимфатических узлах. Таким образом, Т-клетки в ВЛО не только вовлекаются в ответ

на антигены, но приобретают homing — склонность мигрировать в тип ткани, из которой эти антигены поступили. Следует отметить, что homing является временным свойством. Так, усиленная миграция Т-клеток эффекторов в кожу сохраняется лишь несколько дней после завершения кожной инфекции [4].

В инфицированной ткани SLEC убивают зараженные клетки и гибнут после выполнения защитных функций. Динамику пула антигенспецифических CD8⁺ Т-клеток в ходе инфекции с большой долей условности можно представить с помощью следующих цифр. До первичного иммунного ответа у мышей количество CD8⁺ Т-клеток, специфичных к одной комбинации МНС I и антигенного пептида, составляет всего лишь от 15 до 1000 клеток во всем организме [80]. В индуктивной фазе иммунного ответа, в зависимости от масштабов и особенностей инфекции, количество антигенспецифических Т-клеток увеличивается в сотни, тысячи и, возможно, в десятки тысяч раз в течение нескольких дней. Так, при инфи-

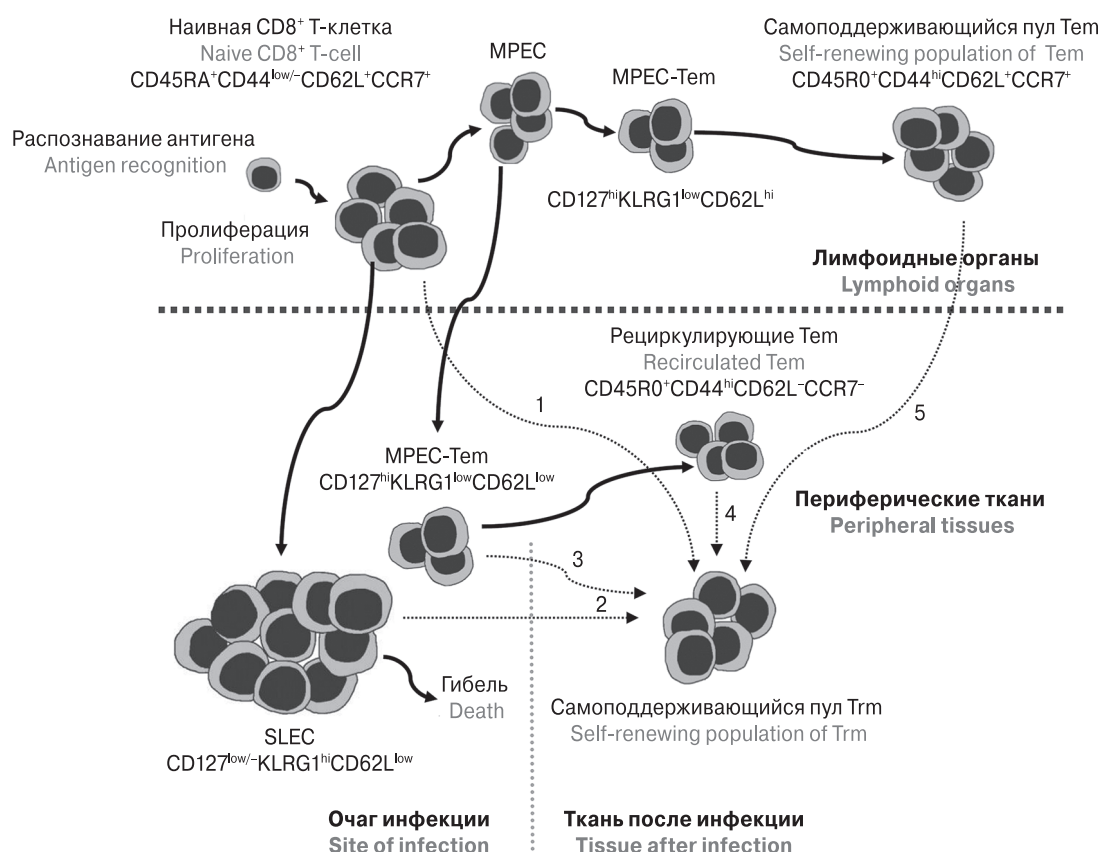


Рисунок. Стадии созревания CD8⁺ Т-клеток в ходе иммунного ответа

Figure. Stages of CD8⁺ T cell maturation during the immune response

Примечание. Возможные пути генерации Trm из «преэффекторных» Т-клеток (1), эффекторных CD8⁺ Т-лимфоцитов (2), из MPEC в эпидермисе (3), из Tem в легких (4) и развитие Trm печени из Tcm (5).

Note. Possible pathways of Trm generation from pre-effector T cells (1), effector CD8⁺ T lymphocytes (2), from MPEC in the epidermis (3), from Tem in the lungs (4) and development of liver Trm from Tcm (5).

цировании вирусом лимфоцитарного хориоменингита (LCMV) у мышей, иммунная система которых была дополнена клоном антигенспецифических Т-клеток с генетической меткой, пик количества этих «меченых» клеток в селезенке достигался к 7 дню [68]. После завершения борьбы с инфекцией количество антигенспецифических клеток падает приблизительно в 20 раз по сравнению с максимальными значениями за счет гибели SLEC. В упомянутой выше модели с LCMV снижение количества антигенспецифических клеток до стабильных показателей происходило к 20 дню после инфекции. В живых остаются долгоживущие МРЕС и созревшие из них клетки иммунологической памяти, которые подразделяются на две основные группы: эффекторные Т-клетки памяти (Т_{ем}) и центральные Т-клетки памяти (Т_{см}). По некоторым моделям, дифференцировка клеток памяти включает промежуточные стадии, представленные отдельными предшественниками для Т_{см} и Т_{ем} (соответственно, МРЕС-Т_{см} с фенотипом CD127^{high}KLRG1^{low}CD62L^{high} и МРЕС-Т_{ем} с фенотипом CD127^{high}KLRG1^{low}CD62L^{low}) [80] (рис.).

Т_{см} и Т_{ем} циркулируют по организму, периодически покидая кровотоки для поиска клоноспецифичного антигена. Т_{см} формируют самоподдерживающуюся популяцию в ВЛО, перераспределяясь между ними с помощью циркуляции. Выход Т_{см} из кровотока в ВЛО осуществляют с помощью L-селектина CD62L, который взаимодействует с эндотелием венул ВЛО, а хемокиновый рецептор CCR7 обеспечивает движение Т_{см} в Т-клеточную зону — место максимальной продукции хемокинов CCL19 и CCL21 [4]. Другая группа клеток памяти, Т_{ем}, выходит из кровотока в нелимфоидные ткани для поиска зараженных клеток. Т_{ем} лишены CD62L и CCR7, и их миграция, так же как и миграция эффекторных Т-клеток, направляется адгезивными молекулами и хемокиновыми рецепторами, лиганды которых синтезируются в периферических тканях [4]. Часть CD8⁺ Т-лимфоцитов приобретает экспрессию белков, способствующих их удержанию в ткани, и утрачивает молекулы, необходимые для возвращения в кровотоки [22, 118]. Эти клетки исключаются из рециркуляции и формируют самоподдерживающуюся местную популяцию Т_{гм} [69].

Клетки-предшественники Т_{гм}

Результаты поиска предшественников Т_{гм} наводят на мысль о том, что программа превращения циркулирующего лимфоцита в резидентную клетку может быть включена на разных этапах созревания [50, 130]. Показано, что гены сигнатуры Т_{гм} на 6-й день после активации

экспрессируются в периферических эффекторных Т-клетках, соответственно, они могут быть предшественниками Т_{гм} (рис.). Основные регуляторы Т_{гм} — факторы транскрипции Runx3, Hobit и Blimp1 сильно экспрессируются в ранней эффекторной фазе созревания [10, 61, 72, 73, 84], а экспрессия гистон-лизин-N-метилтрансферазы Ezh2 возрастает еще раньше — в «преэффекторных» Т-клетках [45], причем известно, что Ezh2 может участвовать в характерной и, по-видимому, важной для созревания Т_{гм} репрессии ряда генов, включая *Tcf7*, *Eomes* и *Klf2* [84, 106]. Судя по этим данным, программа Т_{гм} может запускаться на раннем этапе созревания клеток-эффекторов. Однако имеются данные о более ранних событиях, влияющих на выбор пути созревания Т_{гм}. Так, действие TGF-β на наивные Т-клетки перед распознаванием антигена, способствует созреванию их потомков в Т_{гм} [65]. Это значит, что отдельные механизмы, управляющие созреванием Т_{гм}, могут запускаться в покое наивных Т-клетках перед их вовлечением в иммунный ответ. С другой стороны, зрелые Т-клетки памяти и их непосредственные предшественники МРЕС также могут вносить вклад в формирование местных популяций Т_{гм}. Так, CD8⁺KLRG1-МРЕС, после проникновения в эпидермис, под действием факторов микроокружения, в том числе локально синтезируемых IL-15 и TGF-β превращаются в CD8⁺CD103⁺ Т_{гм} кожи [62]. Популяция Т_{гм} в легких при реинфекции может восполняться за счет Т_{ем} [111, 112], тогда как Т_{см} могут восстанавливать популяции Т_{гм} кожи и печени [82, 120]. Следует отметить, что пул Т_{гм} эффективнее формируется при созревании из наивных Т-клеток, чем при конвертировании из циркулирующих Т-клеток памяти [82, 119] (рис. 1). Кем бы ни были предшественники CD8⁺ Т_{гм}, их накопление в тканях зависит от хемокиновых рецепторов, которые используют эффекторные Т-клетки и Т_{ем} для проникновения в ткань. Так, миграция Т-клеток в тонкий кишечник и приобретение ими фенотипа Т_{гм} происходит с участием CCR9 [33], а CXCR6 важен для формирования группировки Т_{гм} в коже, причем экспрессия CXCR6 характерна для Т_{гм} различных тканей и, возможно, служит для колокализации Т_{гм} и ДК, продуцирующих CXCL16 — лиганд CXCR6 [118].

Наличие Т_{гм} в различных тканях и поддержание их численности

Для доказательства существования Т_{гм} были применены мышинные модели с пересадкой кожи и кишечных трансплантатов, использованием парабиоза (соединения кровеносных си-

стем двух мышей), а также способы устранения или внутрисосудистого мечения циркулирующих клеток [16, 37, 68, 112]. У людей Trm были обнаружены при анализе пересаженных тканей через большие сроки (до 2 лет) после трансплантации. Определение молекул, не совпадающих у доноров и реципиентов, позволило выявить длительное сохранение CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток доноров в трансплантатах кожи [59], кишечника [8], легких [108] и почек [28] при отсутствии донорских Т-лимфоцитов в крови реципиентов. Эти работы позволили идентифицировать истинных резидентов тканей и отличить их от рециркулирующих клеток, приходящих из крови в ткань и затем вновь возвращающихся в кровотоки.

Наличие Trm документировано в различных, в первую очередь в барьерных, тканях: в коже, в слизистых кишечника и женских репродуктивных органов, в слюнных железах, в участках регенерации поврежденной ткани в легких [23, 54, 68, 69, 96, 112]. В коже и в слизистых большинство Trm локализовано вблизи или внутри эпителиального слоя. Кроме того, Trm обнаружены в печени, почках, поджелудочной железе, сердце и головном мозге после вирусной инфекции [118, 123]. Также Trm-подобные клетки обнаруживаются в центральных и периферических лимфоидных органах: в тимусе, селезенке и лимфатических узлах [118].

Долговременное поддержание численности CD8⁺ Т-клеток памяти, в том числе Trm, не требует постоянного или периодического распознавания антигена [56, 78, 115], но зависит от цитокинов, причем интерлейкин-7 (IL-7) и тимический стромальный лимфопоэтин обеспечивают выживание, а IL-15 — гомеостатическое обновление пула клеток памяти за счет ограниченной пролиферации [9, 98].

Распознавание антигена при повторной инфекции активирует CD8⁺ Trm к размножению, продукции цитокинов и цитотоксическому действию на инфицированные клетки в ткани их постоянного пребывания. В некоторых случаях реактивация и размножение CD8⁺ Trm также приводит к пополнению пула циркулирующих Т-клеток [22]. Однако способность к клональной экспансии у CD8⁺ клеток памяти меньше, чем у наивных CD8⁺ Т-лимфоцитов [66, 126]. В связи с этим предполагается, что преимуществами, которые организм получает при созревании Т-клеток памяти и, особенно Trm, являются их готовность к выполнению эффекторных функций [114, 126] и тактически выгодная локализация в тканях, наиболее уязвимых для инфекции. Кроме того, численность Т-клеток памяти после перенесенной инфекции значительно

превышает мизерное исходное количество их предшественников — наивных Т-лимфоцитов той же специфичности.

Важным представляется отсутствие каких-либо определяемых в эксперименте ограничений на количество CD8⁺ Т-клеток памяти в отличие от «потолка ниши» для зрелых плазмоцитов и В-лимфоцитов [121, 127]. Иными словами, при большом количестве инфекций или вакцинаций вновь образовавшиеся плазмоциты и В-клетки памяти уменьшают количество плазмоцитов и В-клеток, созревших в ходе предыдущих иммунных ответов, тогда как новые CD8⁺ Т-клетки памяти не вытесняют образовавшиеся ранее CD8⁺ Т-клетки. По-видимому, фактором, разрешающим неограниченное накопление CD8⁺ Т-клеток памяти, является возможность их размещения в тканях в виде Trm [22, 127]. Это делает индукцию CD8⁺ Trm желанным результатом действия противовирусных вакцин, что, впрочем, не отменяет классической задачи нацеливания противовирусных вакцин на продукцию протективных антител.

Поверхностные молекулы, управляющие локализацией Trm

Идентификация истинных Trm позволила определить мембранные молекулы, которые связаны с локализацией этих клеток. Удержанию Trm в тканях способствуют лектин CD69 и адгезивные молекулы CD103, CD49a, Е-кадгерин и LFA-1, причем набор этих молекул в разных тканях может заметно различаться. Так, большинство Trm легких, тонкого кишечника и кожи имеют фенотип CD69⁺CD49a^{hi}CD103^{hi}, причем экспрессия CD49a критична для формирования пула Trm легких, тонкого кишечника и кожи, а CD103 и хемокиновый рецептор CXCR6 необходимы для Trm легких и кожи. Следует отметить, что в коже Trm представлены двумя субпопуляциями, одна из которых с фенотипом CD69⁺CD49a⁺CD103⁺ способна продуцировать IFN γ и проявлять цитотоксическую активность, тогда как субпопуляция с фенотипом CD69⁺CD49a⁻CD103⁺ обладает свойствами Т-хелперов 17 (Th17) [22]. Trm слюнных желез обладают фенотипом CD49a^{int}CD103^{lo}, и для их удержания в ткани критична экспрессия Е-кадгерина. Trm печени осуществляют связь с тканью с помощью интегрина LFA-1 и слабо экспрессируют CD103 и CD49a [22]. Наряду с наличием адгезивных молекул для Trm характерно отсутствие молекул, способствующих выходу из ткани: рецептора-1 сфингозин-1-фосфата (S1PR1) и CCR7. Наконец, Trm, как и другие Т-клетки памяти, обладают повышенной экспрессией CD44. Следует отметить, что все эти

фенотипические особенности, не являются абсолютно специфичными для T_{rm}, а, с другой стороны, T_{rm} разных тканей могут иметь разный набор этих позитивных и негативных маркеров, что необходимо учитывать при поиске T_{rm} по фенотипическим признакам.

Экспрессия CD69 и отсутствие S1PR1

Лектин CD69 появляется на наружной мембране Т-клеток вскоре после активации антигеном. Максимум его экспрессии *in vitro* находится в интервале от 3 до 24 часов после активации [89], а затем его экспрессия постепенно угасает в течение нескольких дней. Быстрая экспрессия и последующий уход этой молекулы с поверхности большинства Т-лимфоцитов позволяет использовать CD69 в качестве маркера активации [89]. В отличие от других Т-клеток, T_{rm} приобретают постоянную экспрессию этой молекулы [95, 104], причем антагонизм CD69 с рецептором-1 сфингозин-1-фосфата во многом определяет локализацию T_{rm} [60, 85]. Как известно, сфингозин-1-фосфат является одним из важнейших хемоаттрактантов, обеспечивающих выход клеток из тканей. Этот фосфолипид циркулирует в крови, диффундирует через сосудистую стенку и создает градиент концентрации, по которому чувствительные клетки могут двигаться к ближайшему сосуду. Сильная экспрессия CD69 лишает клетки этой возможности, поскольку CD69 и S1PR1 на наружной мембране клетки взаимодействуют друг с другом, что приводит к интернализации и деградации S1PR1 и утрате чувствительности к хемоаттрактанту [7]. Искусственное повышение экспрессии S1PR1 ведет к падению численности T_{rm} [105]. Интересно, что антагонистические взаимоотношения S1PR1 и CD69 имеют обоюдный характер, и эти белки могут взаимно подавлять экспрессию друг друга на клеточной поверхности [7, 103]. Предполагается, что условием стабилизации экспрессии CD69 на мембране является исходный дефицит S1PR1, который может формироваться при недостатке K $\ddot{u}$ rpel-подобного фактора 2 (KLF2) [105]. Дефицит этого ядерного фактора *in vitro* индуцирует трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), который синтезируется в периферических, особенно, барьерных тканях, интерфероны (IFN) I типа, IL-33 — стимулятор Th2-зависимого иммунного ответа, и IL-12 — стимулятор Th1-зависимого иммунного ответа [20, 30]. Наибольшим эффектом обладают сочетания этих цитокинов друг с другом и с фактором некроза опухолей (TNF) [105]. Возможно, эти сочетания воспроизводят варианты цитокиновой атмосферы при разных иммунных реакциях в периферической ткани.

Известно, что KLF2 запускает транскрипцию генов S1pr1 (кодирует S1PR1) и Sell (кодирует CD62L). Соответственно, дефицит KLF2 приводит к утрате экспрессии гена S1pr1 и белка S1PR1, что ведет к стабилизации экспрессии CD69 на наружной мембране [105] и увеличивает надежность удержания Т-клеток в поврежденной ткани.

Наряду с T_{rm}, CD69 экспрессируют естественные киллеры [109] и клетки Лангерганса [15], причем CD69 на этих клетках также способствует их аресту в ткани. Отсутствие CD69 на CD8⁺ Т-клетках значительно уменьшает количество T_{rm}, но не приводит к их полному исчезновению [62], что говорит о роли других молекул в процессе удержания Т-клеток в тканях.

CD103

CD103 или интегриновая субъединица α E входит в состав интегрин α E β 7. Экспрессию CD103 на CD8⁺ Т-клетках стимулирует TGF- β [31, 39]. Функцией интегрин α E β 7 является взаимодействие с Е-кадгерином. Как известно, Е-кадгерин обеспечивает плотные соединения эпителиальных клеток за счет гомотипических взаимодействий. Однако молекулы Е-кадгерина могут не только связываться друг с другом, но и взаимодействовать с иными адгезивными молекулами. Так, связывание интегрин α E β 7 Т-клеток с Е-кадгерином эпителия позволяет лимфоцитам внедряться в эпителиальный слой и удерживаться в нем [19]. Критическая роль CD103 для локализации Т-клеток в эпителиальных барьерах была доказана в экспериментах с искусственным дефицитом этой молекулы, ведущим к уменьшению количества CD8⁺ T_{rm} в коже [62], в легких после гриппа [55] и в кишечнике после инфицирования *Listeria* [101]. Благодаря экспрессии этой адгезивной молекулы CD8⁺ T_{rm} составляют существенную часть внутриэпителиальных лимфоцитов — самой передовой линии защиты кожи и слизистой от вирусов и других внутриклеточных паразитов. Наряду с защитой от инфекции, внутриэпителиальные T_{rm} могут участвовать в предотвращении развития карцином и меланом, уничтожая злокачественные клетки эпителиального слоя [64, 79]. Противоопухолевая активность CD8⁺CD103⁺ T_{rm} повышена по сравнению с CD8⁺CD103⁻ клетками [29], по-видимому, за счет лучшей адгезии на клетках-мишенях [35].

Следует отметить, что Е-кадгерин экспрессируется на клетках Лангерганса — особой популяции внутриэпителиальных ДК [2]. Связывание CD103 Т-клеток с Е-кадгерином

клеток Лангерганса может улучшить презентацию антигенов внутри эпителиального слоя при повторной инфекции. На позиционирование Т-клеток в ткани могут влиять взаимоотношения CD103 и хемокиновых рецепторов. Так, связывание CD103 цитотоксических Т-клеток с Е-кадгерином опухолевых клеток приводит к перераспределению рецепторов CCR5 внутрь иммунных синапсов, в результате чего Т-лимфоциты утрачивают чувствительность к CCL5 и прекращают движение по градиенту концентрации этого хемокина [36]. В тонком кишечнике экспрессия CD103 зависит от хемокина CCL25 и его рецептора CCR9, который направляет миграцию CD103⁺ эффекторных Т-клеток в тонкий кишечник и индуцирует на них экспрессию CD103, способствуя задержке клеток в ткани и формированию локальной популяции внутриэпителиальных лимфоцитов, в частности, CD8⁺ Trm [33].

CD49a

CD49a является интегриновой субъединицей $\alpha 1$, которая соединяется с субъединицей $\beta 1$ (CD29) и образует коллаген-связывающий интегрин VLA-1. Этот интегрин может взаимодействовать с коллагеном-I, фибриллы которого присутствуют в соединительнотканых элементах большинства органов [90]. Однако наиболее эффективно VLA-1 связывается с коллагеном-IV [6, 92] — нефибриллярной формой коллагена в слое lamina densa базальной мембраны эпителия слизистых оболочек [51]. Важно, что молекулы VLA-1 и коллагена-IV вступают в динамические взаимодействия, которые позволяют лимфоцитам не только накапливаться под эпителиальным слоем, но и перемещаться под ним, а, возможно, и проникать сквозь базальную мембрану [6, 12, 92]. Исследования демонстрируют наличие CD49a на Т-клетках памяти в разных тканях и критическое значение CD49a для поддержания численности Trm в легких и кишечнике мышей [21, 62, 70, 87, 88]. Делеция или блокада CD49a не только уменьшает количество Trm [70, 88], но и заметно ослабляет созданную этими клетками «первую линию защиты», что проявляется в росте восприимчивости к вторичным гетеросубтипическим инфекциям и в увеличении скорости развития этих инфекций [32, 88, 129]. У людей большинство Trm в легких экспрессирует CD49a, а CD8⁺CD49a⁺ Trm кожи обладают выраженным защитным потенциалом: они продуцируют IFN γ и после стимуляции интерлейкином-15 производят большое количество перфорина и гранзима В [21]. Также CD49a участвует в защите Trm от апоптоза [91].

CD44

Гликопротеин CD44 экспрессирует большинство типов клеток. В частности, его экспрессируют практически все CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоциты, однако уровень экспрессии зависит от степени зрелости лимфоцита [46]. Наивные Т-клетки экспрессируют относительно небольшое количество CD44, которое заметно увеличивается после активации и созревания, причем мощная экспрессия этой молекулы длительное время сохраняется на Т-клетках памяти, в том числе на Trm [5, 17, 41, 124]. CD44 может взаимодействовать с компонентами внеклеточного матрикса: фибронектином, ламинином, коллагеном и, особенно, гиалуроновой кислотой. Гиалуроновая кислота — высокомолекулярный гетерополисахарид, один из основных компонентов внеклеточного матрикса соединительной, эпителиальной и нервной ткани, который также присутствует на эндотелиальных клетках и клетках иммунной системы, содержится в синовиальной жидкости и в лубрикантах фасций мышц [57, 58]. Ее продукция в тканях усиливается при воспалении [71]. Представляется вероятным, что CD44 может облегчать взаимодействие лимфоцитов с гиалуроновой кислотой сосудистой стенки и тем самым способствовать трасмиграции клеток [77], а в тканях — обеспечивать взаимодействие лимфоцитов с внеклеточным матриксом. Было показано, что взаимодействие CD44 с внеклеточным матриксом *in vitro* определяет нормальную морфологию, поляризацию и подвижность клеток [75]. Также была продемонстрирована существенная роль CD44 в выживании CD4⁺ Th1, однако эта функция не была подтверждена для CD8⁺ субпопуляции Т-клеток, и полная делеция CD44 не ограничивала накопление CD8⁺ Trm в ткани после инфекции [5]. Таким образом, высокий уровень экспрессии CD44 характерен для Trm, но ее роль в формировании пула Trm пока не доказана.

Далее изложены сведения о Trm некоторых тканей в различном состоянии, в том числе при инфекциях и в ходе формирования поствакцинального иммунитета.

Trm слизистых желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)

Различные ткани могут удерживать циркулирующие Т-лимфоциты, превращая их в Trm, но наиболее эффективными «ловушками» мигрирующих Т-клеток являются слизистые желудка и кишечника. Известно, что эти слизистые оболочки содержат большое количество CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток, причем до 90%

этих клеток имеют фенотип Trm [52, 116]. Оптимальные условия развития резидентных Т-клеток в ЖКТ могут быть связаны с постоянной продукцией в слизистой цитокинов TGF- β , IL-7 и IL-15 — важных регуляторов созревания и поддержания численности Trm. Наряду с эндогенными регуляторами, на Trm в ЖКТ существенное влияние оказывают факторы микробиоты [83]. Известно, что мыши гнотобионты отличаются уменьшенным количеством CD8⁺ Т-клеток, которые, к тому же, демонстрируют слабость синтеза цитокинов и усиленную экспрессию ингибирующих рецепторов [24]. Мыши, свободные от специфических патогенов (SPF), обладают относительно бедным видовым составом микробиома, и, при этом, имеют увеличенное количество наивных Т-лимфоцитов и сниженное количество CD8⁺ Trm в слизистых по сравнению с дикими мышами или мышами, выращенными вне SPF-вивария. Характерно, что пул CD8⁺ Trm кишечника у мышей из SPF-вивария восстанавливается при их совместном содержании с дикими собратьями [13]. Влияние микробиоты на CD8⁺ Trm может быть опосредовано действием молекулярных паттернов патогенов или метаболитов, образующихся в результате микробного переваривания пищи, на клетки врожденного иммунитета и цитокиновую атмосферу или непосредственно на Т-лимфоциты [83]. Так, продукция в кишечнике IL-7 и IL-15 зависит от микрофлоры, а короткоцепочечные жирные кислоты, которые образуются при расщеплении пищевых волокон бактериями, способствуют выживанию и функционированию CD8⁺ Т-клеток памяти, а также резидентных клеток с супрессорной активностью — CD4⁺ регуляторных Т-клеток (Treg) кишечника [83]. Микробиота не только влияет на Trm различной антигенной специфичности, но и индуцирует формирование в кишечнике пула Т-клеток, специфичных к собственным антигенам микрофлоры. Поскольку микроорганизмы «нормофлоры» не обладают способностью к внутриклеточному паразитизму, их антигены, в основном, презентуются на молекулах МНС II. Соответственно, специфичные к ним клетки представлены CD4⁺ Т-лимфоцитами, преимущественно Th17 и необычными Treg, которые наряду с Foxp3 экспрессируют Ror γ t — мастер-регулятор созревания Th17 [81, 83, 99]. Также специфичные к микробиоте Т-клетки принадлежат к фолликулярным Т-хелперам и Th1. По-видимому, функцией специфичных к микробиоте Treg является сохранение «нормофлоры» за счет предотвращения чрезмерного иммунного ответа на ее антигены, тогда как Т-хелперы

участвуют в продукции IgA и антимикробных факторов, которые ограничивают зону присутствия микробиоты, в частности, предотвращают излишнюю колонизацию слизи и адгезию бактерий на поверхности эпителия. CD8⁺ Т-клетки, реагирующие на антигены бактерий «нормофлоры» и их бактериофагов, выявляются в малом количестве [34].

Описаны CD8⁺ Trm, связанные с инфекционными, иммуноопосредованными воспалительными и онкологическими заболеваниями ЖКТ. Так, при язвенном колите обнаружены резидентные популяции CD8⁺ Т-клеток, обладающие воспалительными (TNF α) или регуляторными (IL-26) транскрипционными модулями. Напротив, при болезни Крона в патологический иммунный ответ на антигены микробиоты вовлечены Th17 и Th1, тогда как количество CD8⁺ Trm уменьшено [26].

Эксперименты на мышах демонстрируют различную защитную эффективность CD8⁺ Trm кишечника при разных инфекциях ЖКТ. Так, адаптивный перенос CD8⁺CD44^{hi} Т-клеток памяти с рецептором хоминга в кишечник (интегрином $\alpha 4\beta 7$), от нормальных мышей, инфицированных мышинным ротавирусом, в организм иммунодефицитных мышей с хронической ротавирусной инфекцией приводил к излечению реципиентов от заболевания, тогда как менее зрелые CD8⁺CD44^{lo} Т-клетки такой способностью не обладали [93]. В то же время норовирус в мышинной модели хронической инфекции уклонялся от действия CD8⁺ Trm с помощью пространственного разделения с Т-клетками и персистирования в недоступной для Trm иммуопривилегированной зоне слизистой, а также с помощью изменения функциональной активности CD8⁺ Т-клеток [117].

Эксперименты на мышах и исследования пациентов показывают участие CD8⁺ Trm слизистой желудка в антигенспецифической защите при *H. pylori*-инфекции [47]. Количество CD8⁺CD69⁺CD103⁺ Trm в желудке быстро возрастает после заражения животных хеликобактером, причем их концентрация обратно коррелирует с бактериальной нагрузкой, а после устранения *H. pylori* эти клетки длительно сохраняются в слизистой. Без эрадикации возбудителя при переходе инфекции в хроническую форму количество CD8⁺ Trm в слизистой желудка постепенно уменьшается, тогда как количество CD4⁺ клеток возрастает. Как известно, мишенью CD8⁺ Т-лимфоцитов являются инфицированные внутриклеточными патогенами или трансформированные клетки. Внутриклеточный паразитизм нетипичен для *H. pylori*, но патогенные штаммы этого микроорганизма инъецируют в эпите-

лиальные клетки цитотоксин CagA с онкогенными свойствами, и пептиды этого белка, по-видимому, презентуются на МНС I. Показано, что популяция CD8⁺ Tgm при хеликобактериозе является олигоклональной с большой долей CagA-специфичных лимфоцитов. Предполагается, что CD8⁺ Tgm могут не только бороться с инфекцией, продуцируя провоспалительные цитокины, но и убивать эпителиальные клетки, подвергшиеся действию CagA, тем самым снижая риск развития аденокарциномы желудка.

Tgm легких

При анализе трансплантатов было показано, что донорские Т-клетки сохраняются у людей в пересаженных легких до 1 года, постепенно замещаясь Т-клетками реципиента [108]. Tgm легких являются клетками с постоянной готовностью к выполнению провоспалительных и цитотоксических функций, поскольку они без дополнительной активации экспрессируют мРНК IFN γ , TNF и гранзима В [42]. Респираторные инфекции приводят к накоплению в легких антигенспецифических Tgm [54]. Так, после гриппа, вызванного вирусом гриппа А, в легких людей увеличивается количество CD4⁺ и CD8⁺ клеток с фенотипом Tgm, а стимуляция *ex vivo* антигенами вируса приводит к пролиферации CD8⁺ Tgm и продукции ими цитокинов IFN γ , TNF и IL-2 [86]. Учитывая изменчивость вируса гриппа, чрезвычайно важными представляются сведения об участии Tgm легких в гетеросубтипическом иммунитете, способном защищать организм от вариантов вируса, измененных генетическим дрейфом [110, 129].

При новой коронавирусной инфекции 2019 г. (COVID-19) у пациентов в фазе выздоровления в бронхиальном лаваже возрастает количество CD4⁺ и CD8⁺ клеток с фенотипом Tgm [38]. В ходе доклинических испытаний моновалентной векторной вакцины ChAd-SARS-CoV-2-S было показано, что ее интраназальное введение индуцирует локальный ответ CD8⁺ Tgm и угнетает репликацию и выделение вируса [40]. В настоящее время эта вакцина прошла регистрацию и используется в Индии для массовой вакцинации. В России на основе двухкомпонентной векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак разработана форма для интраназального применения — вакцина Салनावак (применение одобрено Минздравом России ЛП-008297 от 04.07.2022). Местное введение этой вакцины индуцирует у людей системный иммунный ответ [1], однако данных о ее действии на Tgm дыхательных путей пока нет. Впрочем, распространенное мне-

ние о том, что для генерации Tgm необходима только местная вакцинация, может быть отражением наших упрощенных представлений. Так, в экспериментах с коронавирусной мРНК-вакциной показано, что специфические CD4⁺ и CD8⁺ Tgm в легких мышей хорошо образуются при внутримышечной иммунизации, а наиболее эффективным способом их индукции оказалось сочетание внутримышечного и интраназального путей введения [53].

Наряду с защитой против вирусных инфекций Tgm легких играют свою роль в борьбе с туберкулезом, а также в обеспечении противотуберкулезного поствакцинального иммунитета [54]. Показано, что поствакцинальный иммунитет может быть обеспечен резидентными Т-клетками легких, поскольку блокада притока циркулирующих Т-клеток в легкие не снижает протективной эффективности вакцинации [18, 25]. Для «нацеливания» вакцин против туберкулеза на локальный пул лимфоцитов легких использовали различные вакцины (бациллу Кальмета—Герена, субъединичные вакцины, векторные вакцины, индуцирующие синтез микобактериальных антигенов в клетках, а значит — презентацию пептидов на МНС I), проводили выбор адъювантов, схем и способов введения вакцин, включая такие пути введения, как внутривенный и интраназальный [54]. С помощью этих экспериментальных стратегий вакцинации мышей и приматов несколькими авторам удалось получить устойчивый ответ CD4⁺ и CD8⁺ Tgm легких, который улучшал защиту от заражения туберкулезными микобактериями.

Tgm других органов

Исследования на мышах показали, что долгоживущие CD8⁺ Tgm с защитными свойствами могут образовываться в слизистой женских половых органов при местной иммунизации или инфекции такими патогенами, как вирус простого герпеса-2 (ВПГ-2) [54]. Ранний максимум клиренса ВПГ-2 (в пределах первых 24 часов обострения хронической инфекции) наводит на мысль о значимости клеток-резидентов [94]. Однако эффективность Tgm в защите половых путей может быть ограничена их малым количеством и слабой подвижностью внутри слизистой, в результате чего защищенными могут оказаться лишь отдельные ранее пострадавшие участки слизистой [97]. В связи с этим представляется вероятным, что защитные эффекты при ВПГ-2-инфекции половых органов связаны не с контактной цитотоксичностью, а с продукцией резидентными Т-клетками цитокинов [94], тогда как в коже эффективность борь-

бы с герпетической инфекцией связана с цитотоксической активностью многочисленных кожных CD8⁺ T_H1 [48].

В мышинной модели цитомегаловирусной инфекции выявлены специфичные к вирусу CD4⁺ и CD8⁺ T_H1 в слюнных железах, но у людей поиск участвующих в ответе Т-клеток, в основном, проводился в крови и миндалинах, где большинство вирус-специфичных клеток обладало «циркуляционным» или промежуточным фенотипом с вариабельной экспрессией CD69 и слабой экспрессией CD103 [54].

При инфекции вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ) специфичные к вирусу полифункциональные эффекторные CD8⁺ T_H1 накапливаются в миндалинах, где содержатся В-клетки памяти, латентно инфицированные ВЭБ. Часть T_H1 с фенотипом CD69⁺CD103⁺ располагается у эпителиального барьера, однако часть T_H1, благодаря экспрессии CXCR5, может мигрировать в фолликулы к своим мишеням — инфици-

рованным В-клеткам [78]. Предполагается, что T_H1 вносят существенный вклад в сдерживание инфекции, обеспечивая ее бессимптомное течение, хотя и не могут полностью устранить ВЭБ из организма.

Заключение

Различные органы содержат CD8⁺ T_H1 — долгоживущие Т-клетки эффекторы, которые длительное время сохраняются в инфицированной ранее ткани и не участвуют в рециркуляции. При повторной инфекции эти клетки могут быстро включиться в защиту ткани от вирусов и других внутриклеточных паразитов. CD8⁺ T_H1 могут быть индуцированы вакцинацией. «Нацеливание» вакцин на эти клетки, в дополнение к запуску протективного гуморального ответа, представляется желательным для предотвращения инфекций с внутриклеточной локализацией возбудителя.

Список литературы/References

1. Зуев Е.В., Маркова О.А., Кулемзин С.В., Потеряев Д.А., Литвинова Н.А., Короткевич И.А., Григорьева Т.В., Хамитов Р.А. Реакция нейтрализации псевдовиральных частиц вирус-нейтрализующими антителами как биоаналитическая часть клинического исследования вакцины Салнавак® // *Инфекция и иммунитет*. 2023. Т. 13, № 5. С. 853–863. [Zuev E.V., Markova O.A., Kulemzin S.V., Poteryaev D.A., Litvinova N.A., Korotkevich I.A., Grigor'eva T.V., Khamitov R.A. Virus neutralizing antibodies in pseudovirus particle neutralization reaction as a bioanalytical part of a Salnavac® vaccine clinical trial. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2023, vol. 13, no. 5, pp. 853–863. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-VNA-8054
2. Талаев В.Ю. Механизмы управления миграцией миелоидных дендритных клеток и клеток Лангерганса // *Иммунология*, 2012. Т. 33, № 2. С. 104–112. [Talayev V.Yu. The mechanisms controlling migration of myeloid dendritic cells and Langerhans cells. *Immunologia = Immunologia*, 2012, vol. 33, no. 2, pp. 104–112. (In Russ.)]
3. Талаев В.Ю., Талаева М.В., Воронина Е.В., Заиченко И.Е., Неумойна Н.В., Перфилова К.М., Бабайкина О.Н. Экспрессия хемокиновых рецепторов на Т-хелперах крови при заболеваниях, ассоциированных с *Helicobacter pylori*: хроническом гастродуодените и язвенной болезни // *Инфекция и иммунитет*. 2019. Т. 9, № 2. С. 295–303. [Talayev V.Yu., Talaeva M.V., Voronina E.V., Zaichenko I.E., Neumoyina N.V., Perfilova K.M., Babaykina O.N. Chemokine receptor expression on peripheral blood T-helper cells in *Helicobacter pylori*-associated diseases: chronic gastroduodenitis and peptic ulcer disease. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2019, vol. 9, no. 2, pp. 295–303. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2019-2-295-303
4. Arens R., Schoenberger S.P. Plasticity in programming of effector and memory CD8⁺ T-cell formation. *Immunol. Rev.*, 2010, vol. 235, no. 1, pp. 190–205. doi: 10.1111/j.0105-2896.2010.00899.x
5. Baaten B.J.G., Li C.R., Bradley L.M. Multifaceted regulation of T cells by CD44. *Commun. Integr. Biol.*, 2010, vol. 3, no. 6, pp. 508–512. doi: 10.4161/cib.3.6.13495
6. Bank I., Book M., Ware R. Functional role of VLA-1 (CD49A) in adhesion, cation-dependent spreading, and activation of cultured human T lymphocytes. *Cell. Immunol.*, 1994, vol. 156, no. 2, pp. 424–437. doi: 10.1006/cimm.1994.1187
7. Bankovich A.J., Shio L.R., Cyster J.G. CD69 suppresses sphingosine 1-phosphate receptor-1 (S1P1) function through interaction with membrane helix 4. *J. Biol. Chem.*, 2010, vol. 285, no. 29, pp. 22328–22337. doi: 10.1074/jbc.M110.123299
8. Bartolome-Casado R., Landsverk O.J.B., Chauhan S.K., Richter L., Phung D., Greiff V., Risnes L.F., Yao Y., Neumann R.S., Yaqub S., Øyen O., Horneland R., Aandahl E.M., Paulsen V., Sollid L.M., Qiao S.W., Baekkevold E.S., Jahnsen F.L. Resident memory CD8 T cells persist for years in human small intestine. *J. Exp. Med.*, 2019, vol. 216, no. 10, pp. 2412–2426. doi: 10.1084/jem.20190414
9. Becker T.C., Wherry E.J., Boone D., Murali-Krishna K., Antia R., Ma A., Ahmed R. Interleukin 15 is required for proliferative renewal of virus-specific memory CD8 T cells. *J. Exp. Med.*, 2002, vol. 195, no. 12, pp. 1541–1548. doi: 10.1084/jem.20020369
10. Behr F.M., Kragten N.A.M., Wesselink T.H., Nota B., van Lier R.A.W., Amsen D., Stark R., Hombrink P., van Gisbergen K.P.J.M. Blimp-1 Rather Than Hobit Drives the Formation of Tissue-Resident Memory CD8⁺ T Cells in the Lungs. *Front. Immunol.*, 2019, vol. 10: 400. doi: 10.3389/fimmu.2019.00400
11. Behr F.M., Parga-Vidal L., Kragten N.A.M., van Dam T.J.P., Wesselink T.H., Sheridan B.S., Arens R., van Lier R.A.W., Stark R., van Gisbergen K.P.J.M. Tissue-resident memory CD8⁺ T cells shape local and systemic secondary T cell responses. *Nat. Immunol.*, 2020, vol. 21, no. 9, pp. 1070–1081. doi: 10.1038/s41590-020-0723-4
12. Ben-Horin S., Bank I. The role of very late antigen-1 in immune-mediated inflammation. *Clin. Immunol.*, 2004, vol. 113, no. 2, pp. 119–129. doi: 10.1016/j.clim.2004.06.007

13. Beura L., Hamilton S., Bi K., Schenkel J.M., Odumade O.A., Casey K.A., Thompson E.A., Fraser K.A., Rosato P.C., Filali-Mouhim A., Sekaly R.P., Jenkins M.K., Vezys V., Haining W.N., Jameson S.C., Masopust D. Normalizing the environment recapitulates adult human immune traits in laboratory mice. *Nature*, 2016, vol. 532, no. 7599, pp. 512–516. doi: 10.1038/nature17655
14. Beura L.K., Fares-Frederickson N.J., Steinert E.M., Scott M.C., Thompson E.A., Fraser K.A., Schenkel J.M., Vezys V., Masopust D. CD4⁺ resident memory T cells dominate immunosurveillance and orchestrate local recall responses. *J. Exp. Med.*, 2019, vol. 216, no. 5, pp. 1214–1229. doi: 10.1084/jem.20181365
15. Bieber T., Rieger A., Stingl G., Sander E., Wanek P., Strobel I. CD69, an early activation antigen on lymphocytes, is constitutively expressed by human epidermal Langerhans cells. *J. Invest. Dermatol.*, 1992, vol. 98, no. 5, pp. 771–776. doi: 10.1111/1523-1747
16. Boyman O., Hefti H.P., Conrad C., Nickoloff B.J., Suter M., Nestle F.O. Spontaneous development of psoriasis in a new animal model shows an essential role for resident T cells and tumor necrosis factor α . *J. Exp. Med.*, 2004, vol. 199, no. 5, pp. 731–736. doi: 10.1084/jem.20031482
17. Budd R.C., Cerottini J.C., Macdonald H.R. Phenotypic identification of memory cytolytic T lymphocytes in a subset of Lyt-2⁺ cells. *J. Immunol.*, 1987, vol. 138, no. 4, pp. 1009–1013.
18. Bull N.C., Kaveh D.A., Garcia-Pelayo M.C., Stylianou E., McShane H., Hogarth P.J. Induction and maintenance of a phenotypically heterogeneous lung tissue-resident CD4⁺ T cell population following BCG immunisation. *Vaccine*, 2018, vol. 36, no. 39, pp. 5625–5635. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.07.035
19. Cepek K.L., Parker C.M., Madara J.L., Brenner M.B. Integrin α E β 7 mediates adhesion of T lymphocytes to epithelial cells. *J. Immunol.*, 1993, vol. 150, no. 8, pp. 3459–3470.
20. Chen J., He Y., Tu L., Duan L. Dual immune functions of IL-33 in inflammatory bowel disease. *Histol. Histopathol.*, 2020, vol. 35, no. 2, pp. 137–146. doi: 10.14670/HH-18-149
21. Cheuk S., Schlums H., Gallais Serezal I., Martini E., Chiang S.C., Marquardt N., Gibbs A., Detlofsson E., Introini A., Forkel M., Höög C., Tjernlund A., Michaëlsson J., Folkersen L., Mjöberg J., Blomqvist L., Ehrström M., Ståhle M., Bryceson Y.T., Eidsmo L. CD49a expression defines tissue-resident CD8⁺ T cells poised for cytotoxic function in human skin. *Immunity*, 2017, vol. 46, no. 2, pp. 287–300. doi: 10.1016/j.immuni.2017.01.009
22. Christo S.N., Park S.L., Mueller S.N., Mackay L.K. The Multifaceted Role of Tissue-Resident Memory T Cells. *Annu. Rev. Immunol.*, 2024, vol. 42, no. 1, pp. 317–345. doi: 10.1146/annurev-immunol-101320-020220
23. Clark R.A., Chong B., Mirchandani N., Brinster N.K., Yamanaka K., Dowgiert R.K., Kupper T.S. The vast majority of CLA⁺ T cells are resident in normal skin. *J. Immunol.*, 2006, vol. 176, no. 7, pp. 4431–4439. doi: 10.4049/jimmunol.176.7.4431
24. Clarke T.B., Davis K.M., Lysenko E.S., Zhou A.Y., Yu Y., Weiser J.N. Recognition of peptidoglycan from the microbiota by Nod1 enhances systemic innate immunity. *Nat. Med.*, 2010, vol. 16, no. 2, pp. 228–231. doi: 10.1038/nm.2087
25. Connor L.M., Harvie M.C., Rich F.J., Quinn K.M., Brinkmann V., Le Gros G., Kirman J.R. A key role for lung-resident memory lymphocytes in protective immune responses after BCG vaccination. *Eur. J. Immunol.*, 2010, vol. 40, no. 9, pp. 2482–2492. doi: 10.1002/eji.200940279
26. Corridoni D., Antanaviciute A., Gupta T., Fawcner-Corbett D., Aulicino A., Jagielowicz M., Parikh K., Repapi E., Taylor S., Ishikawa D., Hatano R., Yamada T., Xin W., Slawinski H., Bowden R., Napolitani G., Brain O., Morimoto C., Koohy H., Simmons A. Single-cell atlas of colonic CD8⁺ T cells in ulcerative colitis. *Nat. Med.*, 2020, vol. 26, no. 9, pp. 1480–1490. doi: 10.1038/s41591-020-1003-4
27. Croft M., So T., Duan W., Soroosh P. The significance of OX40 and OX40L to T-cell biology and immune disease. *Immunol. Rev.*, 2009, vol. 229, no. 1, pp. 173–191. doi: 10.1111/j.1600-065X.2009.00766.x
28. De Leur K., Dieterich M., Hesselink D.A., Corneth O.B.J., Dor F.J.M.F., de Graaf G.N., Peeters A.M.A., Mulder A., Kimenai H.J.A.N., Claas F.H.J., Claassen-van Groningen M.C., van der Laan L.J.W., Hendriks R.W., Baan C.C. Characterization of donor and recipient CD8 tissue-resident memory T cells in transplant nephrectomies. *Sci. Rep.*, 2019, vol. 9, no. 1: 5984. doi: 10.1038/s41598-019-42401-9
29. Djenidi F., Adam J., Goubar A., Durgeau A., Meurice G., de Montpréville V., Validire P., Besse B., Mami-Chouaib F. CD8⁺CD103⁺ tumor-infiltrating lymphocytes are tumor-specific tissue-resident memory T cells and a prognostic factor for survival in lung cancer patients. *J. Immunol.*, 2015, vol. 194, no. 7, pp. 3475–3486. doi: 10.4049/jimmunol.1402711
30. Drake L.Y., Kita H. IL-33: biological properties, functions, and roles in airway disease. *Immunol. Rev.*, 2017, vol. 278, no. 1, pp. 173–184. doi: 10.1111/imr.12552
31. El-Asady R., Yuan R., Liu K., Wang D., Gress R.E., Lucas P.J., Drachenberg C.B., Hadley G.A. TGF- β -dependent CD103 expression by CD8⁺ T cells promotes selective destruction of the host intestinal epithelium during graft-versus-host disease. *J. Exp. Med.*, 2005, vol. 201, no. 10, pp. 1647–1657. doi: 10.1084/jem.20041044
32. Ely K.H., Cookenham T., Roberts A.D., Woodland D.L. Memory T cell populations in the lung airways are maintained by continual recruitment. *J. Immunol.*, 2006, vol. 176, no. 1, pp. 537–543. doi: 10.4049/jimmunol.176.1.537
33. Ericsson A., Svensson M., Arya A., Agace W.W. CCL25/CCR9 promotes the induction and function of CD103 on intestinal intraepithelial lymphocytes. *Eur. J. Immunol.*, 2004, vol. 34, no. 10, pp. 2720–2729. doi: 10.1002/eji.200425125
34. Fluckiger A., Daillère R., Sassi M., Sixt B.S., Liu P., Loos F., Richard C., Rabu C., Alou M.T., Goubet A.G., Lemaitre F., Ferrere G., Derosa L., Duong C.P.M., Messaoudene M., Gagné A., Joubert P., De Sordi L., Debarbieux L., Simon S., Scarlata C.M., Ayyoub M., Palermo B., Facciolo F., Boidot R., Wheeler R., Boneca I.G., Sztupinszki Z., Papp K., Csabai I., Pasolli E., Segata N., Lopez-Otin C., Szallasi Z., Andre F., Iebba V., Quiniou V., Klatzmann D., Boukhalil J., Khelaifia S., Raoult D., Albiges L., Escudier B., Eggermont A., Mami-Chouaib F., Nistico P., Ghiringhelli F., Routy B., Labarrière N., Cattoir V., Kroemer G., Zitvogel L. Cross-reactivity between tumor MHC class I-restricted antigens and an enterococcal bacteriophage. *Science*, 2020, vol. 369, no. 6506, pp. 936–942. doi: 10.1126/science.aax0701

35. Franciszkievicz K., Le Flo'h A., Boutet M., Vergnon I., Schmitt A., Mami-Chouaib F. CD103 or LFA-1 engagement at the immune synapse between cytotoxic T cells and tumor cells promotes maturation and regulates T-cell effector functions. *Cancer Res.*, 2013, vol. 73, no. 2, pp. 617–628. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2569
36. Franciszkievicz K., Le Flo'h A., Jalil A., Vigant F., Robert T., Vergnon I., Mackiewicz A., Benihoud K., Validire P., Chouaib S., Combadière C., Mami-Chouaib F. Intratumoral induction of CD103 triggers tumor-specific CTL function and CCR5-dependent T-cell retention. *Cancer Res.*, 2009, vol. 69, no. 15, pp. 6249–6255. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3571
37. Gebhardt T., Wakim L.M., Eidsmo L., Reading P.C., Heath W.R., Carbone F.R. Memory T cells in nonlymphoid tissue that provide enhanced local immunity during infection with herpes simplex virus. *Nat. Immunol.*, 2009, vol. 10, no. 5, pp. 524–530. doi: 10.1038/ni.1718
38. Grau-Expósito J., Sánchez-Gaona N., Massana N., Suppi M., Astorga-Gamaza A., Perea D., Rosado J., Falcó A., Kirkegaard C., Torrella A., Planas B., Navarro J., Suanzes P., Álvarez-Sierra D., Ayora A., Sansano I., Esperalba J., Andrés C., Antón A., Ramón Y. Cajal S., Almirante B., Pujol-Borrell R., Falcó V., Burgos J., Buzón M.J., Genescà M. Peripheral and lung resident memory T cell responses against SARS-CoV-2. *Nat. Commun.*, 2021, vol. 12, no. 1: 3010. doi: 10.1038/s41467-021-23333-3
39. Hadley G.A., Bartlett S.T., Via C.S., Rostapshova E.A., Moainie S. The epithelial cell-specific integrin, CD103 (alpha E integrin), defines a novel subset of alloreactive CD8+ CTL. *J. Immunol.*, 1997, vol. 159, no. 8, pp. 3748–3756.
40. Hassan A.O., Shrihari S., Gorman M.J., Ying B., Yuan D., Raju S., Chen R.E., Dmitriev I.P., Kashentseva E., Adams L.J., Mann C., Davis-Gardner M.E., Suthar M.S., Shi P.Y., Saphire E.O., Fremont D.H., Curiel D.T., Alter G., Diamond M.S. An intranasal vaccine durably protects against SARS-CoV-2 variants in mice. *Cell Rep.*, 2021, vol. 36, no. 6: 109452. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109452
41. Hogan R.J., Usherwood E.J., Zhong W., Roberts A.A., Dutton R.W., Harmsen A.G., Woodland D.L. Activated antigen-specific CD8+ T cells persist in the lungs following recovery from respiratory virus infections. *J. Immunol.*, 2001, vol. 166, no. 3, pp. 1813–1822. doi: 10.4049/jimmunol.166.3.1813
42. Hombrink P., Helbig C., Backer R.A., Piet B., Oja A.E., Stark R., Brasser G., Jongejan A., Jonkers R.E., Nota B., Basak O., Clevers H.C., Moerland P.D., Amsen D., van Lier R.A. Programs for the persistence, vigilance and control of human CD8 lung-resident memory T cells. *Nat. Immunol.*, 2016, vol. 17, no. 12, pp. 1467–1478. doi: 10.1038/ni.3589
43. Iwata M., Hirakiyama A., Eshima Y., Kagechika H., Kato C., Song S.Y. Retinoic acid imprints gut-homing specificity on T cells. *Immunity*, 2004, vol. 21, no. 4, pp. 527–538. doi: 10.1016/j.immuni.2004.08.011
44. Jiang X., Clark R.A., Liu L., Wagers A.J., Fuhlbrigge R.C., Kupper T.S. Skin infection generates non-migratory memory CD8+ T(RM) cells providing global skin immunity. *Nature*, 2012, vol. 483, no. 7388, pp. 227–231. doi: 10.1038/nature10851
45. Kakaradov B., Arsenio J., Widjaja C.E., He Z., Aigner S., Metz P.J., Yu B., Wehrens E.J., Lopez J., Kim S.H., Zuniga E.I., Goldrath A.W., Chang J.T., Yeo G.W. Early transcriptional and epigenetic regulation of CD8+ T cell differentiation revealed by single-cell RNA sequencing. *Nat. Immunol.*, 2017, vol. 18, no. 4, pp. 422–432. doi: 10.1038/ni.3688
46. Kennel S.J., Lankford T.K., Foote L.J., Shinpock S.G., Stringer C. CD44 expression on murine tissues. *J. Cell Sci.*, 1993, vol. 104, no. 2, pp. 373–382. doi: 10.1242/jcs.104.2.373
47. Koch M.R.A., Gong R., Friedrich V., Engelsberger V., Kretschmer L., Wanisch A., Jarosch S., Ralser A., Lugen B., Quante M., Vieth M., Vasapolli R., Schulz C., Buchholz V.R., Busch D.H., Mejías-Luque R., Gerhard M. CagA-specific Gastric CD8+ Tissue-Resident T Cells Control Helicobacter pylori During the Early Infection Phase. *Gastroenterology*, 2023, vol. 164, no. 4, pp. 550–566. doi: 10.1053/j.gastro.2022.12.016
48. Koelle D.M., Posavad C.M., Barnum G.R., Johnson M.L., Frank J.M., Corey L. Clearance of HSV-2 from recurrent genital lesions correlates with infiltration of HSV-specific cytotoxic T lymphocytes. *J. Clin. Invest.*, 1998, vol. 101, no. 7, pp. 1500–1508. doi: 10.1172/JCI1758
49. Kohlmeier J.E., Miller S.C., Smith J., Lu B., Gerard C., Cookenham T., Roberts A.D., Woodland D.L. The chemokine receptor CCR5 plays a key role in the early memory CD8+ T cell response to respiratory virus infections. *Immunity*, 2008, vol. 29, no. 1, pp. 101–113. doi: 10.1016/j.immuni.2008.05.011
50. Kok L., Masopust D., Schumacher T.N. The precursors of CD8 tissue resident memory T cells: from lymphoid organs to infected tissues. *Nat. Rev. Immunol.*, 2022, vol. 22, no. 5, pp. 283–293. doi: 10.1038/s41577-021-00590-3
51. Kuhn K. Basement membrane (type IV) collagen. *Matrix Biol.*, 1995, vol. 14, no. 6, pp. 439–445. doi: 10.1016/0945-053X(95)90001-2
52. Kumar B.V., Ma W., Miron M., Granot T., Guyer R.S., Carpenter D.J., Senda T., Sun X., Ho S.H., Lerner H., Friedman A.L., Shen Y., Farber D.L. Human Tissue-Resident Memory T Cells Are Defined by Core Transcriptional and Functional Signatures in Lymphoid and Mucosal Sites. *Cell Rep.*, 2017, vol. 20, no. 13, pp. 2921–2934. doi: 10.1016/j.celrep.2017.08.078
53. Künzli M., O'Flanagan S.D., LaRue M., Talukder P., Dileepan T., Stolley J.M., Soerens A.G., Quarnstrom C.F., Wijeyesinghe S., Ye Y., McPartlan J.S., Mitchell J.S., Mandl C.W., Vile R., Jenkins M.K., Ahmed R., Vezys V., Chahal J.S., Masopust D. Route of self-amplifying mRNA vaccination modulates the establishment of pulmonary resident memory CD8 and CD4 T cells. *Sci. Immunol.*, 2022, vol. 7, no. 78: eadd3075. doi: 10.1126/sciimmunol.add3075
54. Lange J., Rivera-Ballesteros O., Buggert M. Human mucosal tissue-resident memory T cells in health and disease. *Mucosal Immunol.*, 2022, vol. 15, no. 3, pp. 389–397. doi: 10.1038/s41385-021-00467-7
55. Lee Y.T., Suarez-Ramirez J.E., Wu T., Redman J.M., Bouchard K., Hadley G.A., Cauley L.S. Environmental and antigen receptor-derived signals support sustained surveillance of the lungs by pathogen-specific cytotoxic T lymphocytes. *J. Virol.*, 2011, vol. 85, no. 9, pp. 4085–4094. doi: 10.1128/JVI.02493-10
56. Leignadier J., Hardy M.P., Cloutier M., Rooney J., Labrecque N. Memory T-lymphocyte survival does not require T-cell receptor expression. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2008, vol. 105, no. 51, pp. 20440–20445. doi: 10.1073/pnas.0806289106
57. Lesley J., Hascall V.C., Tammi M., Hyman R. Hyaluronan binding by cell surface CD44. *J. Biol. Chem.*, 2000, vol. 275, no. 35, pp. 26967–26975. doi: 10.1074/jbc.M002527200

58. Lesley J., Howes N., Perschl A., Hyman R. Hyaluronan binding function of CD44 is transiently activated on T cells during an *in vivo* immune response. *J. Exp. Med.*, 1994, vol. 180, no. 1, pp. 383–387. doi: 10.1084/jem.180.1.383
59. Lian C.G., Bueno E.M., Granter S.R., Laga A.C., Saavedra A.P., Lin W.M., Susa J.S., Zhan Q., Chandraker A.K., Tullius S.G., Pomahac B., Murphy G.F. Biomarker evaluation of face transplant rejection: association of donor T cells with target cell injury. *Mod. Pathol.*, 2014, vol. 27, no. 6, pp. 788–799. doi: 10.1038/modpathol.2013.249
60. Mackay L.K., Braun A., Macleod B.L., Collins N., Tebartz C., Bedoui S., Carbone F.R., Gebhardt T. Cutting edge: CD69 interference with sphingosine-1-phosphate receptor function regulates peripheral T cell retention. *J. Immunol.*, 2015, vol. 194, no. 5, pp. 2059–2063. doi: 10.4049/jimmunol.1402256
61. Mackay L.K., Minnich M., Kragten N.A., Liao Y., Nota B., Seillet C., Zaid A., Man K., Preston S., Freestone D., Braun A., Wynne-Jones E., Behr F.M., Stark R., Pellicci D.G., Godfrey D.I., Belz G.T., Pellegrini M., Gebhardt T., Busslinger M., Shi W., Carbone F.R., van Lier R.A., Kallies A., van Gisbergen K.P. Hobit and Blimp1 instruct a universal transcriptional program of tissue residency in lymphocytes. *Science*, 2016, vol. 352, no. 6284, pp. 459–463. doi: 10.1126/science.aad2035
62. Mackay L.K., Rahimpour A., Ma J.Z., Collins N., Stock A.T., Hafon M.L., Vega-Ramos J., Lauzurica P., Mueller S.N., Stefanovic T., Tschärke D.C., Heath W.R., Inouye M., Carbone F.R., Gebhardt T. The developmental pathway for CD103(+) CD8⁺ tissue-resident memory T cells of skin. *Nat. Immunol.*, 2013, vol. 14, no. 12, pp. 1294–1301. doi: 10.1038/ni.2744
63. Mackay L.K., Stock A.T., Ma J.Z., Jones C.M., Kent S.J., Mueller S.N., Heath W.R., Carbone F.R., Gebhardt T. Long-lived epithelial immunity by tissue-resident memory T (TRM) cells in the absence of persisting local antigen presentation. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2012, vol. 109, no. 18, pp. 7037–7042. doi: 10.1073/pnas.1202288109
64. Malik B.T., Byrne K.T., Vella J.L., Zhang P., Shabaneh T.B., Steinberg S.M., Molodtsov A.K., Bowers J.S., Angeles C.V., Paulos C.M., Huang Y.H., Turk M.J. Resident memory T cells in the skin mediate durable immunity to melanoma. *Sci. Immunol.*, 2017, vol. 2, no. 10: eaam6346. doi: 10.1126/sciimmunol.aam6346
65. Mani V., Bromley S.K., Äijö T., Mora-Buch R., Carrizosa E., Warner R.D., Hamze M., Sen D.R., Chasse A.Y., Lorient A., Griffith J.W., Rahimi R.A., McEntee C.P., Jeffrey K.L., Marangoni F., Travis M.A., Lacy-Hulbert A., Luster A.D., Mempel T.R. Migratory DCs activate TGF- β to precondition naïve CD8⁺ T cells for tissue-resident memory fate. *Science*, 2019, vol. 366, no. 6462: eaav5728. doi: 10.1126/science.aav5728
66. Martin M.D., Condotta S.A., Harty J.T., Badovinac V.P. Population dynamics of naïve and memory CD8 T cell responses after antigen stimulations *in vivo*. *J. Immunol.*, 2012, vol. 188, no. 3, pp. 1255–1265. doi: 10.4049/jimmunol.1101579
67. Masopust D., Choo D., Vezys V., Hofmann M., Pircher H. E-cadherin promotes accumulation of a unique memory CD8 T-cell population in murine salivary glands. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2011, vol. 108, no. 40, pp. 16741–16746. doi: 10.1073/pnas.1107200108
68. Masopust D., Choo D., Vezys V., Wherry E.J., Duraiswamy J., Akondy R., Wang J., Casey K.A., Barber D.L., Kawamura K.S., Fraser K.A., Webby R.J., Brinkmann V., Butcher E.C., Newell K.A., Ahmed R. Dynamic T cell migration program provides resident memory within intestinal epithelium. *J. Exp. Med.*, 2010, vol. 207, no. 3, pp. 553–564. doi: 10.1084/jem.20090858
69. Masopust D., Vezys V., Wherry E.J., Barber D.L., Ahmed R. Cutting edge: gut microenvironment promotes differentiation of a unique memory CD8 T cell population. *J. Immunol.*, 2006, vol. 176, no. 4, pp. 2079–2083. doi: 10.4049/jimmunol.176.4.2079
70. Meharra E.J., Schon M., Hassett D., Parker C., Havran W., Gardner H. Reduced gut intraepithelial lymphocytes in VLA1 null mice. *Cell Immunol.*, 2000, vol. 201, no. 1, pp. 1–5. doi: 10.1006/cimm.2000.1630
71. Mikecz K., Brennan F.R., Kim J.H., Glant T.T. Anti-CD44 treatment abrogates tissue oedema and leukocyte infiltration in murine arthritis. *Nat. Med.*, 1995, vol. 1, no. 6, pp. 558–563. doi: 10.1038/nm0695-558
72. Milner J.J., Toma C., He Z., Kurd N.S., Nguyen Q.P., McDonald B., Quezada L., Widjaja C.E., Witherden D.A., Crowl J.T., Shaw L.A., Yeo G.W., Chang J.T., Omilusik K.D., Goldrath A.W. Heterogenous populations of tissue-resident CD8⁺ T cells are generated in response to infection and malignancy. *Immunity*, 2020, vol. 52, no. 5, pp. 808–824. doi: 10.1016/j.immuni.2020.04.007
73. Milner J.J., Toma C., Yu B., Zhang K., Omilusik K., Phan A.T., Wang D., Getzler A.J., Nguyen T., Crotty S., Wang W., Pipkin M.E., Goldrath A.W. Runx3 programs CD8⁺ T cell residency in non-lymphoid tissues and tumours. *Nature*, 2017, vol. 552, no. 7684, pp. 253–257. doi: 10.1038/nature24993
74. Mora J.R., Bono M.R., Manjunath N., Weninger W., Cavanagh L.L., Roseblatt M., Von Andrian U.H. Selective imprinting of gut-homing T cells by Peyer's patch dendritic cells. *Nature*, 2003, vol. 424, no. 6944, pp. 88–93. doi: 10.1038/nature01726
75. Mrass P., Kinjo I., Ng L.G., Reiner S.L., Pure E., Weninger W. CD44 mediates successful interstitial navigation by killer T cells and enables efficient antitumor immunity. *Immunity*, 2008, vol. 29, no. 6, pp. 971–985. doi: 10.1016/j.immuni.2008.10.015
76. Murali-Krishna K., Lau L.L., Sambhara S., Lemonnier F., Altman J., Ahmed R. Persistence of memory CD8 T cells in MHC class I-deficient mice. *Science*, 1999, vol. 286, no. 5443, pp. 1377–1381. doi: 10.1126/science.286.5443.1377
77. Nandi A., Estess P., Siegelman M. Bimolecular complex between rolling and firm adhesion receptors required for cell arrest; CD44 association with VLA-4 in T cell extravasation. *Immunity*, 2004, vol. 20, no. 4, pp. 455–465. doi: 10.1016/S1074-7613(04)00077-9
78. Niessl J., Sekine T., Lange J., Konya V., Forkel M., Maric J., Rao A., Mazzurana L., Kokkinou E., Weigel W., Llewellyn-Lacey S., Hodcroft E.B., Karlsson A.C., Fehrm J., Sundman J., Price D.A., Mjösberg J., Friberg D., Buggert M. Identification of resident memory CD8⁺ T cells with functional specificity for SARS-CoV-2 in unexposed oropharyngeal lymphoid tissue. *Sci. Immunol.*, 2021, vol. 6, no. 64: eabk0894. doi: 10.1126/sciimmunol.abk0894
79. Nizard M., Roussel H., Diniz M.O., Karaki S., Tran T., Dransart E., Sandoval F., Riquet M., Rance B., Marcheteau E., Fabre E., Mandavit M., Terme M., Blanc C., Escudie J.B., Gibault L., Barthes F.L.P., Granier C., Ferreira L.C.S., Badoual C., Johannes L., Tartour E. Induction of resident memory T cells enhances the efficacy of cancer vaccine. *Nat. Commun.*, 2017, vol. 8: 15221. doi: 10.1038/ncomms15221
80. Obar J.J., Lefrançois L. Memory CD8⁺ T cell differentiation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2010, vol. 1183, no. 1, pp. 251–266. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05126.x
81. Ohnmacht C., Park J.H., Cording S., Wing J.B., Atarashi K., Obata Y., Gaboriau-Routhiau V., Marques R., Dulauroy S., Fedoseeva M., Busslinger M., Cerf-Bensussan N., Boneca I.G., Voehringer D., Hase K., Honda K., Sakaguchi S., Eberl G.

- Mucosal immunology. The microbiota regulates type 2 immunity through ROR γ T cells. *Science*, 2015, vol. 349, no. 6251, pp. 989–993. doi: 10.1126/science.aac4263
82. Osborn J.F., Hobbs S.J., Mooster J.L., Khan T.N., Kilgore A.M., Harbour J.C., Nolz J.C. Central memory CD8⁺ T cells become CD69⁺ tissue-residents during viral skin infection independent of CD62L-mediated lymph node surveillance. *PLoS Pathog.*, 2019, vol. 15, no. 3: e1007633. doi: 10.1371/journal.ppat.1007633
 83. Overacre-Delgoffe A.E., Hand T.W. Regulation of tissue-resident memory T cells by the Microbiota. *Mucosal Immunol.*, 2022, vol. 15, no. 3, pp. 408–417. doi: 10.1038/s41385-022-00491-1
 84. Parga-Vidal L., Behr F.M., Kragten N.A.M., Nota B., Wesselink T.H., Kavazović I., Covill L.E., Schuller M.B.P., Bryceson Y.T., Wensveen F.M., van Lier R.A.W., van Dam T.J.P., Stark R., van Gisbergen K.P.J.M. Hobit identifies tissue-resident memory T cell precursors that are regulated by Eomes. *Sci. Immunol.*, 2021, vol. 6, no. 62: eabg3533. doi: 10.1126/sciimmunol.abg3533
 85. Pham T.H., Okada T., Matloubian M., Lo C.G., Cyster J.G. S1P1 receptor signaling overrides retention mediated by G alpha i-coupled receptors to promote T cell egress. *Immunity*, 2008, vol. 28, no. 1, pp. 122–133. doi: 10.1016/j.immuni.2007.11.017
 86. Pizzolla A., Nguyen T.H., Sant S., Jaffar J., Loudovaris T., Mannering S.I., Thomas P.G., Westall G.P., Kedzierska K., Wakim L.M. Influenza-specific lung-resident memory T cells are proliferative and polyfunctional and maintain diverse TCR profiles. *J. Clin. Investig.*, 2018, vol. 128, no. 2, pp. 721–733. doi: 10.1172/JCI96957
 87. Purwar R., Campbell J., Murphy G., Richards W.G., Clark R.A., Kupper T.S. Resident memory T cells (T(RM)) are abundant in human lung: diversity, function, and antigen specificity. *PLoS One*, 2011, vol. 6, no. 1: e16245. doi: 10.1371/journal.pone.0016245
 88. Ray S.J., Franki S.N., Pierce R.H., Dimitrova S., Kotliansky V., Sprague A.G., Doherty P.C., de Fougères A.R., Topham D.J. The collagen binding alphabeta integrin VLA-1 regulates CD8 T cell-mediated immune protection against heterologous influenza infection. *Immunity*, 2004, vol. 20, no. 2, pp. 167–179. doi: 10.1016/S1074-7613(04)00021-4
 89. Reddy M., Eirikis E., Davis C., Davis H.M., Prabhakar U. Comparative analysis of lymphocyte activation marker expression and cytokine secretion profile in stimulated human peripheral blood mononuclear cell cultures: an *in vitro* model to monitor cellular immune function. *J. Immunol. Methods*, 2004, vol. 293, no. 1–2, pp. 127–142. doi: 10.1016/j.jim.2004.07.006
 90. Richter M., Ray S.J., Chapman T.J., Austin S.J., Rebhahn J., Mosmann T.R., Gardner H., Kotlianski V., de Fougères A.R., Topham D.J. Collagen distribution and expression of collagen-binding alphabeta (VLA-1) and alpha2beta1 (VLA-2) integrins on CD4 and CD8 T cells during influenza infection. *J. Immunol.*, 2007, vol. 178, no. 7, pp. 4506–4516. doi: 10.4049/jimmunol.178.7.4506
 91. Richter M.V., Topham D.J. The alphabeta integrin and TNF receptor II protect airway CD8⁺ effector T cells from apoptosis during influenza infection. *J. Immunol.*, 2007, vol. 179, no. 8, pp. 5054–5063. doi: 10.4049/jimmunol.179.8.5054
 92. Roberts A.I., Brolin R.E., Ebert E.C. Integrin alphabeta1 (VLA-1) mediates adhesion of activated intraepithelial lymphocytes to collagen. *Immunology*, 1999, vol. 97, no. 4, pp. 679–685. doi: 10.1046/j.1365-2567.1999.00812.x
 93. Rosé J.R., Williams M.B., Rott L.S., Butcher E.C., Greenberg H.B. Expression of the mucosal homing receptor alpha4beta7 correlates with the ability of CD8⁺ memory T cells to clear rotavirus infection. *J. Virol.*, 1998, vol. 72, no. 1, pp. 726–730. doi: 10.1128/JVI.72.1.726-730.1998
 94. Roychoudhury P., Swan D.A., Duke E., Corey L., Zhu J., Davé V., Spuhler L.R., Lund J.M., Prlic M., Schiffer J.T. Tissue-resident T cell-derived cytokines eliminate herpes simplex virus-2-infected cells. *J. Clin. Invest.*, 2020, vol. 130, no. 6, pp. 2903–2919. doi: 10.1172/JCI132583
 95. Sathaliyawala T., Kubota M., Yudanin N., Turner D., Camp P., Thome J.J., Bickham K.L., Lerner H., Goldstein M., Sykes M., Kato T., Farber D.L. Distribution and compartmentalization of human circulating and tissue-resident memory T cell subsets. *Immunity*, 2013, vol. 38, no. 1, pp. 187–197. doi: 10.1016/j.immuni.2012.09.020
 96. Schenkel J.M., Fraser K.A., Vezys V., Masopust D. Sensing and alarm function of resident memory CD8⁺ T cells. *Nat. Immunol.*, 2013, vol. 14, no. 5, pp. 509–513. doi: 10.1038/ni.2568
 97. Schiffer J.T., Swan D.A., Roychoudhury P., Lund J.M., Prlic M., Zhu J., Wald A., Corey L. A Fixed Spatial Structure of CD8⁺ T Cells in Tissue during Chronic HSV-2 Infection. *J. Immunol.*, 2018, vol. 201, no. 5, pp. 1522–1535. doi: 10.4049/jimmunol.1800471
 98. Schluns K.S., Lefrançois L. Cytokine control of memory T-cell development and survival. *Nat. Rev. Immunol.*, 2003, vol. 3, no. 4, pp. 269–279. doi: 10.1038/nri1052
 99. Sefik E., Geva-Zatorsky N., Oh S., Konnikova L., Zemmour D., McGuire A.M., Burzyn D., Ortiz-Lopez A., Lobera M., Yang J., Ghosh S., Earl A., Snapper S.B., Jupp R., Kasper D., Mathis D., Benoist C. Mucosal immunology. Individual intestinal symbionts induce a distinct population of ROR γ ⁺ regulatory T cells. *Science*, 2015, vol. 349, no. 6251, pp. 993–997. doi: 10.1126/science.aac9420
 100. Sheridan B.S., Lefrançois L. Regional and mucosal memory T cells. *Nat. Immunol.*, 2011, vol. 12, no. 6, pp. 485–491. doi: 10.1038/ni.2029
 101. Sheridan B.S., Pham Q.M., Lee Y.T., Cauley L.S., Puddington L., Lefrançois L. Oral infection drives a distinct population of intestinal resident memory CD8⁺ T cells with enhanced protective function. *Immunity*, 2014, vol. 40, no. 5, pp. 747–757. doi: 10.1016/j.immuni.2014.03.007
 102. Shin H., Iwasaki A. A vaccine strategy that protects against genital herpes by establishing local memory T cells. *Nature*, 2012, vol. 491, no. 7424, pp. 463–467. doi: 10.1038/nature11522
 103. Shiow L.R., Rosen D.B., Brdicková N., Xu Y., An J., Lanier L.L., Cyster J.G., Matloubian M. CD69 acts downstream of interferon-alpha/beta to inhibit S1P1 and lymphocyte egress from lymphoid organs. *Nature*, 2006, vol. 440, no. 7083, pp. 540–544. doi: 10.1038/nature04606
 104. Simms P.E., Ellis T.M. Utility of flow cytometric detection of CD69 expression as a rapid method for determining poly- and oligoclonal lymphocyte activation. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 1996, vol. 3, no. 3, pp. 301–304. doi: 10.1128/cdli.3.3.301-304.1996

105. Sinclair L.V., Finlay D., Feijoo C., Cornish G.H., Gray A., Ager A., Okkenhaug K., Hagenbeek T.J., Spits H., Cantrell D.A. Phosphatidylinositol-3-OH kinase and nutrient-sensing mTOR pathways control T lymphocyte trafficking. *Nat. Immunol.*, 2008, vol. 9, no. 5, pp. 513–521. doi: 10.1038/ni.1603
106. Skon C.N., Lee J.Y., Anderson K.G., Masopust D., Hogquist K.A., Jameson S.C. Transcriptional downregulation of Slpr1 is required for the establishment of resident memory CD8⁺ T cells. *Nat. Immunol.*, 2013, vol. 14, no. 12, pp. 1285–1293. doi: 10.1038/ni.2745
107. Slutter B., Pewe L.L., Kaech S.M., Harty J.T. Lung airway-surveilling CXCR3(hi) memory CD8(+) T cells are critical for protection against influenza A virus. *Immunity*, 2013, vol. 39, no. 5, pp. 939–948. doi: 10.1016/j.immuni.2013.09.013
108. Snyder M.E., Finlayson M.O., Connors T.J., Dogra P., Senda T., Bush E., Carpenter D., Marboe C., Benvenuto L., Shah L., Robbins H., Hook J.L., Sykes M., D'Ovidio F., Bacchetta M., Sonett J.R., Lederer D.J., Arcasoy S., Sims P.A., Farber D.L. Generation and persistence of human tissue-resident memory T cells in lung transplantation. *Sci. Immunol.*, 2019, vol. 4, no. 33: eaav5581. doi: 10.1126/sciimmunol.aav5581
109. Sojka D.K., Plougastel-Douglas B., Yang L., Pak-Wittel M.A., Artyomov M.N., Ivanova Y., Zhong C., Chase J.M., Rothman P.B., Yu J., Riley J.K., Zhu J., Tian Z., Yokoyama W.M. Tissue-resident natural killer (NK) cells are cell lineages distinct from thymic and conventional splenic NK cells. *Elife*, 2014, vol. 3: e01659. doi: 10.7554/eLife.01659
110. Sridhar S., Begom S., Bermingham A., Hoschler K., Adamson W., Carman W., Bean T., Barclay W., Deeks J.J., Lalvani A. Cellular immune correlates of protection against symptomatic pandemic influenza. *Nat. Med.*, 2013, vol. 19, no. 10, pp. 1305–1312. doi: 10.1038/nm.3350
111. Takamura S., Kohlmeier J.E. Establishment and Maintenance of Conventional and Circulation-Driven Lung-Resident Memory CD8⁺ T Cells Following Respiratory Virus Infections. *Front. Immunol.*, 2019, vol. 10: 733. doi: 10.3389/fimmu.2019.00733
112. Takamura S., Yagi H., Hakata Y., Motozono C., McMaster S.R., Masumoto T., Fujisawa M., Chikaishi T., Komeda J., Itoh J., Umemura M., Kyusai A., Tomura M., Nakayama T., Woodland D.L., Kohlmeier J.E., Miyazawa M. Specific niches for lung-resident memory CD8⁺ T cells at the site of tissue regeneration enable CD69-independent maintenance. *J. Exp. Med.*, 2016, vol. 213, no. 13, pp. 3057–3073. doi: 10.1084/jem.20160938
113. Talayev V., Svetlova M., Zaichenko I., Voronina E., Babaykina O., Neumoina N., Perfilova K. CCR6⁺ T helper cells and regulatory T cells in the blood and gastric mucosa during Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*, 2024, vol. 29, no. 3: e13097. doi: 10.1111/hel.13097
114. Tanchot C., Guillaume S., Delon J., Bourgeois C., Franzke A., Sarukhan A., Trautmann A., Rocha B. Modifications of CD8⁺ T cell function during *in vivo* memory or tolerance induction. *Immunity*, 1998, vol. 8, no. 5, pp. 581–590. doi: 10.1016/s1074-7613(00)80563-4
115. Thom J.T., Weber T.C., Walton S.M., Torti N., Oxenius A. The Salivary Gland Acts as a Sink for Tissue-Resident Memory CD8(+) T Cells, Facilitating Protection from Local Cytomegalovirus Infection. *Cell Rep.*, 2015, vol. 13, no. 6, pp. 1125–1136. doi: 10.1016/j.celrep.2015.09.082
116. Thome J.J., Bickham K.L., Ohmura Y., Kubota M., Matsuoka N., Gordon C., Granot T., Griesemer A., Lerner H., Kato T., Farber D.L. Early-life compartmentalization of human T cell differentiation and regulatory function in mucosal and lymphoid tissues. *Nat. Med.*, 2016, vol. 22, no. 1, pp. 72–77. doi: 10.1038/nm.4008
117. Tomov V.T., Palko O., Lau C.W., Pattekar A., Sun Y., Tacheva R., Bengsch B., Manne S., Cosma G.L., Eisenlohr L.C., Nice T.J., Virgin H.W., Wherry E.J. Differentiation and Protective Capacity of Virus-Specific CD8⁺ T Cells Suggest Murine Norovirus Persistence in an Immune-Privileged Enteric Niche. *Immunity*, 2017, vol. 47, no. 4, pp. 723–738.e5. doi: 10.1016/j.immuni.2017.09.017
118. Topham D.J., Reilly E.C. Tissue-Resident Memory CD8⁺ T Cells: From Phenotype to Function. *Front. Immunol.*, 2018, vol. 9: 515. doi: 10.3389/fimmu.2018.00515
119. van der Gracht E.T., Behr F.M., Parga-Vidal L., Kragten N.A.M., van Dam T.J.P., Wesselink T.H., Sheridan B.S., Arens R., van Lier R.A.W., Stark R., van Gisbergen K.P.J.M. Tissue-resident memory CD8⁺ T cells shape local and systemic secondary T cell responses. *Nat. Immunol.*, 2020, vol. 21, no. 9, pp. 1070–1081. doi: 10.1038/s41590-020-0723-4
120. van der Gracht E.T., Schoonderwoerd M.J., van Duikeren S., Yilmaz A.N., Behr F.M., Colston J.M., Lee L.N., Yagita H., van Gisbergen K.P., Hawinkels L.J., Koning F., Klenerman P., Arens R. Adenoviral vaccines promote protective tissue-resident memory T cell populations against cancer. *J. Immunother. Cancer*, 2020, vol. 8, no. 2: e001133. doi: 10.1136/jitc-2020-001133
121. Vezys V., Yates A., Casey K.A., Lanier G., Ahmed R., Antia R., Masopust D. Memory CD8 T-cell compartment grows in size with immunological experience. *Nature*, 2009, vol. 457, no. 7226, pp. 196–199. doi: 10.1038/nature07486
122. Villablanca E.J., Cassani B., von Andrian U.H., Mora J.R. Blocking lymphocyte localization to the gastrointestinal mucosa as a therapeutic strategy for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 2011, vol. 140, no. 6, pp. 1776–1784. doi: 10.1053/j.gastro.2011.02.015
123. Wakim L.M., Woodward-Davis A., Bevan M.J. Memory T cells persisting within the brain after local infection show functional adaptations to their tissue of residence. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2010, vol. 107, no. 42, pp. 17872–17879. doi: 10.1073/pnas.1010201107
124. Walzer T., Arpin C., Beloeil L., Marvel J. Differential *in vivo* persistence of two subsets of memory phenotype CD8 T cells defined by CD44 and CD122 expression levels. *J. Immunol.*, 2002, vol. 168, no. 6, pp. 2704–2711. doi: 10.4049/jimmunol.168.6.2704
125. Wang C., Kang S.G., Lee J., Sun Z., Kim C.H. The roles of CCR6 in migration of Th17 cells and regulation of effector T-cell balance in the gut. *Mucosal Immunol.*, 2009, vol. 2, no. 2, pp. 173–183. doi: 10.1038/mi.2008.84
126. Whitmire J.K., Eam B., Whitton J.L. Tentative T cells: memory cells are quick to respond, but slow to divide. *PLoS Pathog.*, 2008, vol. 4, no. 4: e1000041. doi: 10.1371/journal.ppat.1000041
127. Wijeyesinghe S., Beura L.K., Pierson M.J., Stolley J.M., Adam O.A., Ruscher R., Steinert E.M., Rosato P.C., Vezys V., Masopust D. Expansile residence decentralizes immune homeostasis. *Nature*, 2021, vol. 592, no. 7854, pp. 457–462. doi: 10.1038/s41586-021-03351-3

128. Wu J., Madi A., Mieg A., Hotz-Wagenblatt A., Weisshaar N., Ma S., Mohr K., Schlimbach T., Hering M., Borgers H., Cui G. T Cell Factor 1 Suppresses CD103+ Lung Tissue-Resident Memory T Cell Development. *Cell Rep.*, 2020, vol. 31, no. 1: 107484. doi: 10.1016/j.celrep.2020.03.048
129. Wu T., Hu Y., Lee Y.T., Bouchard K.R., Benechet A., Khanna K., Cauley L.S. Lung-resident memory CD8 T cells (TRM) are indispensable for optimal cross-protection against pulmonary virus infection. *J. Leukoc. Biol.*, 2014, vol. 95, no. 2, pp. 215–224. doi: 10.1189/jlb.0313180
130. Xu H., Zhou R., Chen Z. Tissue-Resident Memory T Cell: Ontogenetic Cellular Mechanism and Clinical Translation. *Clin. Exp. Immunol.*, 2023, vol. 214, no. 3, pp. 249–259. doi: 10.1093/cei/uxad090
131. Zaid A., Hor J.L., Christo S.N., Groom J.R., Heath W.R., Mackay L.K., Mueller S.N. Chemokine receptor-dependent control of skin tissue-resident memory T cell formation. *J. Immunol.*, 2017, vol. 199, no. 7, pp. 2451–2459. doi: 10.4049/jimmunol.1700571

Авторы:

Талаев В.Ю., д.м.н., профессор, зав. лабораторией клеточной иммунологии ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород, Россия;
Бабайкина О.Н., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клеточной иммунологии ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород, Россия;
Светлова М.В., к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клеточной иммунологии ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород, Россия;
Заиченко И.Е., к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной иммунологии ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород, Россия;
Куркова Е.В., к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клеточной иммунологии ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород, Россия.

Authors:

Talayev V.Yu., DSc (Medicine), Professor, Head of the Laboratory of Cellular Immunology, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation;
Babaykina O.N., PhD (Medicine), Senior Researcher, Laboratory of Cellular Immunology, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation;
Svetlova M.V., PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Cellular Immunology, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation;
Zaichenko I.Ye., PhD (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Cellular Immunology, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation;
Kurkova E.V., PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Cellular Immunology, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation.