

Д.В. Мальцев

Інститут імунології та алергології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ

# Дефіцит природних кілерних Т-клітин

Ізольований дефіцит NKT-клітин є потенційно поширеним і курабельним захворюванням імунної системи. Цей імунодефіцит може бути первинним і вторинним, тотальним і парціальним, якісним і кількісним, стосуватися лише однієї чи декількох субпопуляцій NKT-лімфоцитів. Для лікування при цій імунній дисфункції запропоновано препарати інтерферонів, колоністимуллювальних факторів, тимозину- $\alpha_1$ .

**Ключові слова:** природні кілерні Т-лімфоцити, імунодефіцит, імунотерапія.

## Вступ

Природні кілерні Т-клітини становлять мінорну субпопуляцію лімфоцитів, що експресують одночасно і маркери Т-лімфоцитів, зокрема — молекулу CD3, і антигени природних кілерів, такі як CD16 і CD56. В англомовній літературі їх позначають абревіатурою NKT (natural killer T-cell). У людей NKT-клітини становлять лише 2–5% популяції лімфоцитів крові. Незважаючи на малу кількість, ці клітини виконують важливі імунерегуляторні функції, тому їх дефіцит може мати суттєві клінічні наслідки, призводячи до розвитку інфекційних, автоімунних, алергічних, імунозапальних та онкологічних уражень. Разом із природними кілерами і так званими природженими лімфоїдними клітинами (innate lymphoid cell) NKT-лімфоцити відносяться до лімфоцитарного компартменту природженого імунітету людини, хоча при детальнішому аналізі відається очевидним, що ці клітини займають проміжне положення між системами природженого й адаптивного захисту. NKT-клітини мають деяку подібність до природних кілерів, однак відрізняються від останніх за способом розпізнавання антигенів і виконанням переважно імунорегуляторних, а не цитотоксичних функцій.

Вважають, що ця імунна дисфункція досить пошиrena у людській популяції, хоча точна частота імунодефіциту залишається невідомою у зв'язку із браком відповідних епідеміологічних досліджень. Зважаючи на гетерогенність клінічної картини і потенційно високу частоту, лікарі всіх спеціальностей мають бути ґрунтovanо проінформовані щодо цієї імунної дисфункції. Огляд вміщує вичерпну інформацію стосовно клінічних проявів, діагностики та лікування ізольованого дефіциту NKT-клітин людини.

## Функціональне призначення NKT-клітин

NKT-клітини експресують інваріантний а/β Т-клітинний антигенроздільний рецептор (αβTCR), що ідентифікує фрагменти патогенів у комплексі з некласичними антигенами гістосумісності, зокрема — молекулою CD1d (Batista V.G. et al., 2011). Як наслідок NKT-клітини здатні розпізнати ряд важливих мікробних продуктів, в тому числі — гліколіпіди, що і визначає роль NKT-клітин у протимікробному імунитеті (Chang D.H. et al., 2006) (рис. 1). Ці

лімфоцити, перш за все, захищають від внутрішньоклітинних агентів, оскільки здебільшого посилюють саме клітинно-опосередковану імунну відповідь, яка принципово важлива у знищенні інтрацелялярних патогенів. Якщо говорити про противірусний захист, то NKT-клітини здатні здійснювати як прямий лізис вірус-інфікованих клітин, так і опосередкований вплив на рапунок потенціювання поляризації імунної відповіді (Horst D. et al., 2012).

Ці лімфоцити можуть синтезувати і секретувати цитокіни як Th<sub>1</sub>- , так і Th<sub>2</sub>-профілю (Batista V.G. et al., 2011), завдяки чому виконують важливі регуляторні функції, зазвичай обмежуючи інтенсивність запалення та імунної відповіді для уникнення гіперергічних реакцій. A. Goubier та співавтори (2013) виявили, що природні кілерні Т-клітини здатні інгібувати розвиток контактного алергічного дерматиту навіть без участі регуляторних Т-лімфоцитів, що експресують молекулу Foxp3, а дефіцит цих клітин призводить до посилення алергічного запалення у шкірі. Як встановили J.Q. Yang та співавтори (2011), NKT-клітини здатні супресувати продукцію автоантитіл автореактивними В-лімфоцитами при системному червоному вовчаку (СЧВ) і ревматоїдному артріті (РА) через контактний і CD1d-залежний шлях, водночас посилюючи загальну продукцію IgG та експресію активаційних маркерів на В-клітинах.

Також NKT-клітини беруть участь у протипухлинному імунітеті, активуючи природні кілери і CD8<sup>+</sup>-цитотоксичні Т-лімфоцити, що спричиняють некроз або апоптоз неопластичних клітин (Carnaud C. et al., 1999; Berzins S.P. et al., 2011). Пухлини експресують чимало гліколіпідних антигенів, у зв'язку з чим добре розпізнаються інвазіантним рецептором NKT-клітин (Dhodapkar M.V. et al., 2003). Ключовим цитокіном цих лімфоцитів, що визначає їх участь у протипухлиному імунітеті, є інтерферон (ІФ)-γ (Fujii S. et al., 2003). W. Xiao та співавтори (2009) встановили, що синергічна дія різних субпопуляцій NKT-клітин принципово важлива у профілактиці пухлин, індукованих вірусом Епштейн — Барр, що пов'язано з потенціюванням Тн<sub>1</sub>-опосередкованої імунної відповіді.

Клінічна картина дефіциту NKT-клітин безпосередньо визначається функціями, що виконують ці лімфоцити в організмі людини. У цих пацієнтів розвиваються ін-

фекції, викликані внутрішньоклітинними збудниками, а також автоімунні, алергічні, імунозапальні ускладнення і синдром пухлинного росту (Berzins S.P. et al., 2011).

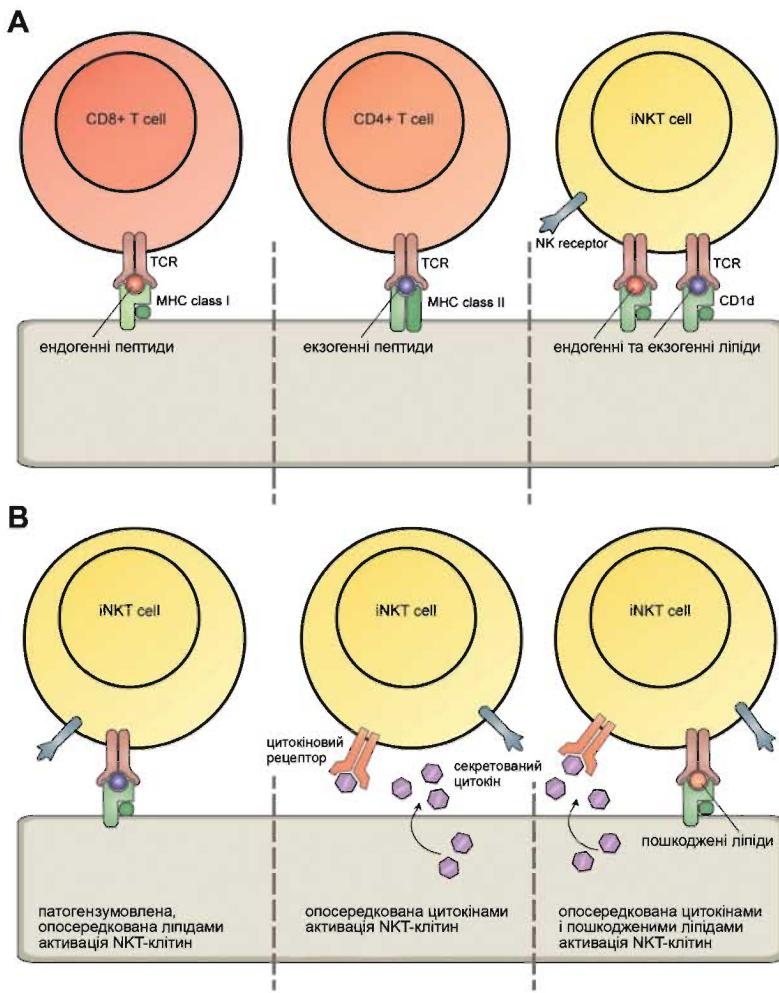
## Класифікація

Розрізняють кількісний та якісний варіанти дефіциту NKT-клітин у людей (Dhodapkar M.V. et al., 2003; Snyder-Cappiello J.E. et al., 2007). Нерідко трапляється змішані форми імунодефіциту, коли одночасно відзначали і малу кількість, і уражену функцію цих лімфоцитів (Kee S.J. et al., 2012).

Крім того, дефіцит NKT-клітин може бути ізольованим, реєструючись без додаткових імунних порушень, та компонентом ширшої патології — інших первинних і вторинних імунодефіцитів. Зокрема аномальна мала кількість таких лімфоцитів описана при тяжких комбінованих імунодефіцитах, дефіциті молекули CD16<sup>+</sup>, спадковому шкірно-слизовому кандідозі, спричиненому мутаціями в гені *AIRE*, загальному варіабельному імунодефіциті, визначаючи порушення дозрівання В-клітин пам'яті, дефіциті кінази-4, асоційованої з рецептором інтерлейкіну (ІЛ)-1, синдромі Hermansky — Pudlak 2-го типу (de Vries E. et al., 1996; Fulcher D.A. et al., 2009; Hargruchi S. et al., 2010; Lindh E. et al., 2010; Ng W.F. et al., 2011; Lorenzi L. et al., 2013). При цьому дефіцит NKT-клітин є не лише компонентом лабораторного фенотипу, ай чинником, який визначає клінічні прояви хвороби. Так, дефіцит цих клітин відповідальний за втрату гуморальної імунної пам'яті та неконтрольовану лімфопроліферацію при загальному варіабельному імунодефіциті, гіперергічні реакції на вакцинні препарати при автоімунній поліендокринопатії-кандідозі-ектодермальний дистрофії та розвиток ходжкінських лімфом при синдромі Hermansky — Pudlak (Fulcher D.A. et al., 2009; Lindh E. et al., 2010; Lorenzi L. et al., 2013; Gao Y. et al., 2014).

Можна виділити первинний (природжений) і вторинний (набутий) дефіцит NKT-клітин, у кожному з яких є тотальні й парціальні варіанти за глибиною зменшення кількості цих лімфоцитів. Наразі продемонстровано неподінокі сімейні випадки цієї імунної дисфункції з ураженням представників кількох суміжних поколінь (Wither J. et al., 2008). Показана генетична гетерогенність первинного імунодефіциту. Так,

Рис. 1



Механізм розпізнавання антигенів NKT-клітинами людини

мутації у локусі *Nkt1* на 1-й хромосомі асоційовані з парциальним дефіцитом NKT-клітин при СЧВ, *Nkt2* на 2-й хромосомі — при цукровому діабеті 1-го типу, а на 18-й хромосомі — з тотальним дефіцитом цих клітин (Jordan M.A. et al., 2004).

Вторинний ізольований дефіцит NKT-клітин описаний при хворобі Фабрі, абеталіппротеїнемії та туберозному склерозі 1-го типу (Zeissig S. et al., 2010; Pereira C.S. et al., 2013; Wu J. et al., 2014). Важливою причиною вторинного дефіциту NKT-клітин є ВІЛ-інфекція (Moll M. et al., 2009). Механізмом ВІЛ-індукованої імуносупресії є посилення експресії на поверхні NKT-лімфоцитів молекули CD279 (*inhibitory programmed death-1*, PD-1), що підвищує чутливість цих клітин до запограмованої загибелі. Дефіцит NKT-клітин — не простий свідок імуносупресії при ВІЛ-інфекції, а чинник, який поглиблює наявний імунодефіцит, наприклад, знижуючи резистентність до *Mycobacterium leprae*, як це виявили групи дослідників на чолі з K.I. Carvalho (2012). Натомість H. Oua та співавтори (2000), вивчивши вплив стресу на різні субпопуляції лімфоцитів, встановили, що під час цього патологічного стану різко зменшується кількість Т-лімфоцитів, однак вміст NK- і NKT-клітин, які мають екстратимічне походження, не змінюється. Більшето-

чею пригнічення функціональної активності NK-клітин, проте NKT-лімфоцити проявляли повну стресостійкість. У зв'язку з цим стрес не можна вважати причиною ізольованого дефіциту NKT-клітин у людей. З віком кількість NKT-клітин дещо зменшується, однак не досягає критично низького рівня (Crough T. et al., 2004). При цьому K. Kobayashi та співавтори (2010) виявили здатність NKT-клітин проявляти резистентність до променевої терапії, що застосовується для лікування пацієнтів із раком голови та шиї. На противагу, мелфалан і трансплантація аутологічного кісткового мозку можуть бути причиною вторинного дефіциту NKT-клітин, однак зазвичай формується ширший фенотип із залученням природних кілерів і Т-лімфоцитів (Chan A.C. et al., 2014).

Наразі розрізняють CD4<sup>+</sup>- і CD8<sup>+</sup>-субпопуляції NKT-клітин (Xiao W. et al., 2009). Перші з них продукують переважно ІЛ-4, а другі — ІФ-γ. Відповідно до цього, описані форми імунодефіциту, що стосуються лише однієї із субпопуляцій, зокрема — CD4<sup>+</sup> або CD8<sup>+</sup> (Araki M. et al., 2003; Kulpraneet M. et al., 2007). Також запропоновано виділяти CD56<sup>+</sup> і CD57<sup>+</sup> NKT-клітини, оскільки такі лімфоцити проявляють різну чутливість до імунотерапевтичних агентів (Sugahara S. et al., 2002). E. Girardi та співавтори (2012) вказують на необхідність

диференціації NKT-клітин за типом антигенрозпізнавального рецептору. Так, лімфоцити 1-го типу експресують напівінваріантний Т-клітинний рецептор, тоді як 2-го типу — варіабельний Т-клітинний рецептор. Це важливо з огляду на відмінності в афінності до певних антигенів, а також можливості розвитку імунодефіциту з ураженням лише однієї субпопуляції.

## Клінічна картина

### Інфекційний синдром

Так само, як і при дефіциті Т-лімфоцитів і природних кілерів, у разі дефіциту NKT-клітин знижується резистентність, перш за все, до внутрішньоклітинних мікроорганізмів. Особливо послаблена стійкість до мікобактерій, оскільки ці інфекційні агенти експресують багато гліколіпідних антигенів, які розпізнаються саме NKT-клітинами (Montoya C.J., et al., 2008). S.J. Kee та співавтори (2012) у спеціально спланованому дослідженні продемонстрували глибокий якісний і кількісний дефіцит NKT-лімфоцитів у пацієнтів із пульмональним та екстрапульмональним туберкульозом. J.E. Snyder-Cappione та співавтори (2007) ідентифікували глибокий кількісний дефіцит NKT-клітин у пацієнтів із пульмональним туберкульозом порівняно зі здоровим контролем та інфікованими *Mycobacterium tuberculosis* особами, які залишилися кінчічно здоровими. Імунодефіцит зберігався навіть через 6 міс після ініціації протитуберкульозного лікування і не усувався після досягнення ремісії хвороби. J.S. Sutherland та співавтори (2009) у контролюваному дослідженні встановили, що дефіцит NKT-клітин корелює з негативними результатами туберкулінового тесту у пацієнтів із пульмональним туберкульозом, несприятливим перебігом хвороби і резистентністю до протитуберкульозних антибіотиків. J.S. Im та співавтори (2012) продемонстрували фенотипічну альтерацію NKT-клітин у пацієнтів із туберкульозом і лепрою, оскільки у них відзначали дефіцит подвійних негативних лімфоцитів CD4<sup>-</sup> CD8<sup>beta</sup><sup>-</sup>, наділених прозапальною активністю, на тлі підвищення кількості CD4<sup>+</sup> iNKT-клітин. M. Kulpraneet та співавтори (2007) у контролюваному дослідженні ідентифікували вибрковий дефіцит CD8<sup>+</sup>-субпопуляції NKT-лімфоцитів у пацієнтів, які страждали на інфекцію, викликану *Mycobacterium tuberculosis*. Натомість дефіциту NKT-клітин при паракокцидіоїдоміозі, іншої інфекційній грануломатозній хворобі, що є ендемічною у країнах Південної Америки, не виявлено (Batista V.G. et al., 2011).

L. Novakova та співавтори (2011) продемонстрували, що у пацієнтів із малою кількістю інваріантних NKT-клітин відзначаються часті рецидиви реактивованої інфекції, викликаної вірусом варіцелла зостер (varicella-zoster virus — VZV), протягом життя. Крім того, встановлено аномальний фенотип цих клітин, зокрема підвищено експресію супресивної молекули CD158a. O. Levy та співавтори (2003) описали тяжку дисеміновану VZV-інфекцію, спричинену

вакцінним штамом, у 11-річної дівчинки, що розвинулася через 5 тиж після введення вакцини, яка містила живий атенуований вірус. У хворої відзначали розповсюджену папуловезикульозну екзантему й ураження легень у вигляді рестіаторного дистрес-синдрому. Дослідження аспірату із ендотрахеальної трубки та бронхальвеолярного лаважу дозволило ідентифікувати вакцінний штам VZV-Oka. Поглиблений аналіз імунного статусу виявив глибокий якісний і кількісний дефіцит NKT-клітин без будь-яких інших порушень в імунітеті. Імунодефіцит відзначався як в гострий період, так і після видужання від ятрогенної інфекції. Про подібний випадок повідомляли також T. Vapovic та співавтори (2011). У 6-річного хлопчика, якого вважали імунокомпетентним, розвинулася генералізована везикуло-папульозна екзантема і білатеральний пневмоніт після введення вакцини проти VZV. На рентгенограмі (рис. 2) відзначали ознаки інтенсивного двобічного потовщення стінок перихілярних бронхів із фокальним затемненням у верхній частці правої легені. Результати аналізу за методом полімеразної ланцюгової реакції вмісту везикули свідчать про 100% гомологію з геном 3 штаму VZV-Oka ORF62. Поглиблene імунологічне дослідження не виявило жодних аномалій, окрім різкого зменшення кількості циркулюючих NKT-клітин і зниженої експресії молекули CD1d.

Дефіцит NKT-клітин часто виявляють у пацієнтів із вірусним гепатитом (ВГ) С і В, а також — вірус-індукованою гепатоцелюлярною карциномою (ГК) (Okumura A. et al., 2005). Цей імунодефіцит може спричиняти рецидивний генітальний герпес, викликаний вірусом простого герпесу 2-го типу, та хронічну реактивовану інфекцію, зумовлену вірусом Епштейна — Барр (Ashkar A.A., Rosenthal K.L., 2003; Chung B.K. et al., 2013). Саме NKT-клітини визначають формування органоспецифічної резистентності при лейшманіозі (Mattner J. et al., 2006).

#### Автоімунна патологія

Особливістю клінічної картини дефіциту NKT-клітин є переважання автоімунних та імунозапальних ускладнень над інфекційними проявами, що зумовлено функціональним призначенням цих лімфоцитів в організмі людини. Нараї встановлено,

Рис. 2



Білатеральний VZV-пневмоніт у дитині з ізольованим дефіцитом NKT-клітин після введення відповідної живої атенуованої вакцини

що дефіцит NKT-лімфоцитів може бути виявлений, перш за все, у пацієнтів з РА, СЧВ і розсіяним склерозом (РС) (Araki M. et al., 2003; Wither J. et al., 2008; Tudhope S.J. et al., 2010).

У контролюваному випробуванні ( $n=72$ ) S.J. Tudhope та співавторами (2010) продемонстровано аномально малу кількість і низьку функціональну активність NKT-клітин у пацієнтів з РА порівняно із групою осіб без захворювання. S.J. Lee та співавтори (2012) у спеціально спланованому контролюваному дослідженні виявили дефіцит NKT-клітин у пацієнтів із дебютом хвороби Стілла. Вчені довели причетність цього імунодефіциту до вторинної дисфункції природних кілерів, яка проявлялася зниженням цитотоксичної активності цих клітин.

В іншому контролюваному випробуванні ( $n=128$ ) Y.N. Cho та співавтори (2011) продемонстрували кількісний та якісний дефіцит NKT-клітин у пацієнтів із СЧВ, причому глибина імунодефіциту, наймовірніше, визначала активність автіомунного процесу. J. Wither та співавтори (2008) ідентифікували дефіцит NKT-клітин не лише у пацієнтів із СЧВ, а й у багатьох інших родичів у першому поколінні в ході їх одного контролюваного дослідження ( $n=367$ ). Показано, що дефіцит цих лімфоцитів корелював із наявністю антинуклеарних антитіл у пазузі крові як в осіб із симптомами захворювання, так і у клінічно здорових пацієнтів. D. Tao та співавтори (2005) виявили дефіцит молекули CD226 NKT-клітин у пацієнтів із СЧВ, що призводив до посиленої чутливості цих лімфоцитів до CD95-опосередкованого апоптозу. S. Kojo та співавтори (2001) ідентифікували дефіцит NKT-клітин у пацієнтів із РА, СЧВ, системною склеродермією та синдромом Шегрена, на відміну від здорових осіб і пацієнтів із хворобою Бехчета. Загалом кількісний імунодефіцит відзначали у 51,4%, а якісний — у 48,6% випадків. Автори запропонували класифікацію автіомунних хвороб за сенситивністю до  $\alpha$ -GalCer, оскільки цей імунодефіцит може впливати на прогноз і чутливість до лікування.

Встановлено, що NKT-клітини запобігають формуванню реактивного артриту після перенесеного бореліозу, тому діагностика цього імунодефіциту важлива у пацієнтів із реактивним артритом (Tupin E. et al., 2008).

Виявлено тяжкий дефіцит NKT-клітин у кістковому мозку пацієнтів з апластичною анемією автіомального походження (Zeng W. et al., 2002). S. Fujii та співавтори (2003) описали глибокий і селективний дефіцит NKT-лімфоцитів у пацієнтів із мієлодиспластичним синдромом. Ці клітини були відсутні як у крові, так і в червоному кістковому мозку, хоча кількість природних кілерів і цитотоксичних Т-лімфоцитів не зменшувалася.

Дефіцит NKT-клітин описаний також при РС і цукровому діабеті 1-го типу (Gigli G. et al., 2007; O'Keeffe J. et al., 2008). T. Démoulin та співавтори (2003) продемонстрували у пацієнтів із РС не лише глибокий кількісний дефіцит циркулюючих

NKT-клітин, але й аномально звужений репертуар рецепторів Valpha24<sup>+</sup>, представлених лише окремими клонами. У своїй роботі M. Araki та співавтори (2003) відзначили дефіцит CD4<sup>+</sup> NKT-клітин навіть протягом ремісії РС, який не був безпосередньо пов'язаний із впливом самого автімунного процесу.

#### Алергічні прояви

На сьогодні встановлена асоціація дефіциту NKT-лімфоцитів з алергічним дерматитом, гіперсенситивним пневмонітом (ГП) і бронхіальною астмою (БА) у людей (Yan-ming L. et al., 2012; Goubier A. et al., 2013; Papakosta D. et al., 2014). Протиалергічний ефект NKT-клітин можна принаймні частково пояснити продукцією ними IF- $\gamma$  та IL-10, що пригнічує інтенсивність алергічного запалення. D. Papakosta та співавтори (2014) провели порівняльне контролюване дослідження ( $n=93$ ) клітинного імунітету у пацієнтів із ГП, ідіопатичним фіброзом легень і криптогенною організуючою пневмонією. При ГП відзначали аномально малу і достовірно меншу кількість NKT-клітин у бронхіально-відеолярному лаважі, ніж у здорових осіб, пацієнтів з ідіопатичним фіброзом і пневмонією. У крові хворих на ГП також відзначали дефіцит NKT-лімфоцитів, однак менш виражений. L. Yan-ming та співавтори (2012) у спеціально спланованому контролюваному дослідженні ( $n=62$ ) продемонстрували різке зменшення кількості NKT-клітин у крові у дітей із БА, спричиненою сенсibilізацією до антигенів домашнього пилу.

#### Імунозапальні процеси

З-поміж імунозапальних процесів дефіцит NKT-клітин найтісніше асоційований із саркоїдозом і целіакією й дещо слабше — із неспецифічним виразковим колітотом (НВК) і хворобою Крана (ХК) (Ho L.P. et al., 2005; Grose R.H. et al., 2007a; b; Grose R.H. et al., 2008). Так, P. Korosec та співавтори (2010) встановили дефіцит NKT-клітин у крові та бронхіально-відеолярній рідині у пацієнтів із саркоїдозом ( $n=55$ ). Виявлено кореляцію між зачіненим імунодефіцитом і швидкістю накопичення лімфоцитів у зоні ураження та інтенсивністю Т-клітинної відповіді. L.P. Ho та співавтори (2005) у контролюваному випробуванні за участю 60 пацієнтів із гістологічно підтвердженим саркоїдозом, у тому числі 16 — із синдромом Леффрена, продемонстрували відсутність або глибокий дефіцит NKT-клітин у крові порівняно із контролюючою групою (медіана вмісту лімфоцитів 0,01% (міжквартильній діапазон 0–0,03) із 0,06% (0,03–0,12) відповідно;  $p=0,0004$ ). Імунодефіцит зберігався при загостренні та ремісії хвороби і не був пов'язаний із застосуванням кортикостероїдів. Не відзначено відмінностей у вмісті NKT-клітин у крові та легеневій тканині, тому дефіцит циркулюючих NKT-лімфоцитів не можна пояснити перерозподілом цих клітин із накопиченням в осередку ураження. NKT-клітини були відсутніми як у медіастинальних лімфатичних вузлах, так і в гранулематозних скupченнях у тканині легень. Оскільки вчені спостерігали нормальну

експресію молекули CD1d на антигенпрезентуючих клітинах, то пояснити імунну дисфункцію дефіцитом зазначененої субстанції неможливо. K. Osolnik та співавтори (2014) провели 4-річне довгострокове контролюване дослідження за участю пацієнтів із саркоїдоозом легень, у яких відзначали дефіцит NKT-клітин як у крові, так і в пульмональній тканині. Виявлено тісна кореляція між вмістом цих лімфоцитів і активністю хвороби. Ремісії імунопатологічного процесу було досягнуто лише при компенсації імунної дисфункції.

R.H. Grose та співавтори (2008) ідентифікували асоціацію дефіциту NKT-клітин і целіакії у людей ( $n=60$ ). Дефіцит цих лімфоцитів продемонстрований як у крові, так і в біоптатах слизової оболонки дванадцятипалої кишki. Відзначали малу кількість і низьку функціональну активність NKT-клітин. Експресія мРНК qβTCR була лише на рівні 5% такої у здорових осіб. У більшому дослідженні ( $n=232$ ) R.H. Grose та співавтори (2007a) виявили експресію qβTCR у крові пацієнтів із целіакією на рівні 16%, а в біоптатах слизової оболонки кишечнику — 17% такого у здорових людей. Анти-CD3 стимуляція не зумовлювала посилення продукції IL-4 NKT-клітинами, отриманими відхворих на целіакію, хоча секреція цього цитокіну суттєво збільшувалася у групі контролю.

R.H. Grose та співавтори (2007b) у контролюваному випробуванні ( $n=351$ ) встановили глибокий дефіцит NKT-клітин у крові та біоптатах слизової оболонки кишечнику у пацієнтів із НВК і ХК. При ХК вміст циркулюючих NKT-клітин становив 5,3% такого у здорових осіб і 7,9% — при НВК. Експресія qβTCR у слизовій оболонці кишечнику становила 7 і 9% норми відповідно.

### Онкологічні ускладнення

Іноді у пацієнтів із дефіцитом NKT-лімфоцитів реєстрували онкологічні ускладнення, такі як рак голови і шиї, монжинна мієлома (ММ), аденокарцинома молочної залози і ГК. J.W. Molling та співавтори (2007) виявили, що аномально мала кількість NKT-клітин є предиктором прогресування і несприятливого клінічного прогнозу при сквамозо-клітинних карциномах голови та шиї. Період катамнестичного лонгітудинального спостереження становив 31 міс. При малій, середній і великий кількості NKT-клітин відзначено достовірні відмінності щодо загальної виживаності (39; 75 і 92% відповідно), виживаності від захворювання (31; 74 і 92% відповідно) і рівня локорегіонарного контролю (31; 74 і 92% відповідно). Перистуючий дефіцит NKT-клітин є причиною рецидиву лейкемії після пересадки аллогенного кісткового мозку (Dellabona P. et al., 2011). M.V. Dhodapkar та співавтори (2003) ідентифікували якісний дефіцит NKT-клітин у пацієнтів із ММ. Вчені продемонстрували, що саме ця імунна дисфункція призводила до швидкої трансформації передлухлиної гаммапатії та непрогресуючої мієломи у прогресуючу форму злюжісної пухлини. T. Crough та співавтори (2004) діагностували глибокий дефіцит NKT-клітин у пацієнтів із мієломою та раком молочної за-

лози у спеціально спланованому дослідженні. Така імунна дисфункція можлива у осіб із ГК, що розвинулася на тлі хронічного ВГ (Okumura A. et al., 2005).

### Діагностика

Золотим стандартом діагностики кількісного імунодефіциту є проточна цитофлуориметрія (Zeng W. et al., 2002). Використовуючи метод непрямої імунофлуоресценції та моноклональні антитіла з потрійною міткою до CD-маркерів, у таких хворих виявляють аномально малу кількість CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>-клітин у крові. Крім того, можна застосовувати антитіла до молекул 6B11 і Valpha24 (Grose R.H. et al., 2008). Якісний дефіцит ідентифікують за допомогою вивчення секреторної активності NKT-лімфоцитів *in vitro*, зокрема — продукції таких цитокінів, як ІФ- $\gamma$  та IL-4, IL-10, IL-13, у відповідь на антигенні подразники (Fujii S. et al., 2003; Grose R.H. et al., 2008). Найчастіше у ролі стимулятора при вивченні функціональної активності цих клітин використовують α-GalCer (α-галакто-зилцерамід) або штучний аналог цієї субстанції OCH (Batista V.G. et al., 2011). Стандартною є 12-годинна інкубація культури клітин з α-GalCer у дозі 100 нг/мл (Okumura A. et al., 2005). Іноді з цією ж метою застосовують IL-2 в дозі 100 Од./мл (Imataki O. et al., 2008). У біоптатах тканин зазвичай ідентифікують мРНК інваріантного qβTCR (Grose R.H. et al., 2007a).

При оцінці тяжкості імунодефіциту слід враховувати, що в деяких випадках кількість NKT-клітин у тканинах може виявлятися набагато нижчою, ніж у крові (Zeng W. et al., 2002; Papakosta D. et al., 2014).

Хоча NKT-лімфоцити мають фенотип великих гранулярних лімфоцитів, кількість таких клітин майже не змінюється при зазначеній імунній дисфункції на відміну від дефіциту природних кілерів, коли наявне паралельне зниження вмісту великих гранулярних лімфоцитів (Мальцев Д.В., 2009).

Диференційну діагностику слід проводити з дефіцитами природних кілерів і молекули CD16, вибрковими дефіцитами ІФ- $\alpha$  та ІФ- $\gamma$ , ідіопатичною Т-клітинною лімфопенією, дефіцитом молекули CD8, спадковою моноцитопенією, дефіцитами рецепторів до ІФ- $\gamma$ , молекул TLR-3 та ISG15, порушеннями в системі IL-12 (de Vries E. et al., 1996; Мальцев Д.В., Недопако Я.Я., 2013).

### Лікування

Наразі проведено недостатньо клінічних досліджень, присвячених пошуку ефективних і безпечних лікувальних підходів при ізольованому дефіциті NKT-клітин у людей, результати яких пролили б світло на раціональну фармакотерапію цієї поширеної імунної дисфункції.

Встановлено, що коменсална мікробіота стимулює дозрівання NKT-клітин, тому підтримання належного мікробіоценозу кишечнику важливе у пацієнтів із дефіцитом цих лімфоцитів (Wei B. et al., 2010).

З-поміж доступних імунотерапевтичних агентів NKT-клітини відповідають активацією та проліферацією на ІФ різних

класів, на колонієстимулювальні фактори і тимозин- $\alpha$ . Обнадійливими здаються повідомлення про успіхи застосування ібудиласту при РС і леналідоміду у пацієнтів із ММ.

S. Yamagawa та співавтори (2008) у контролюваному випробуванні продемонстрували, що рекомбінантний ІФ- $\alpha$  у дозі 3 млн МО 3 рази на тиждень приводить до підвищення кількості внутрішньопечінкових NKT-клітин у пацієнтів із ВГ С, у яких відповідний імунодефіцит відзначали до початку лікування. В іншому невеликому контролюваному дослідженні виявлено достовірне зростання кількості циркулюючих NKT-клітин і підвищення їх проліферативної активності у відповідь на α-GalCer під впливом терапії за допомогою рекомбінантного ІФ- $\alpha$  у пацієнтів із дефіцитом цих лімфоцитів, що страждали на хронічний ВГ С і вірус-індуковану ГК (Okumura A., 2005). Періоперативна терапія за допомогою рекомбінантного ІФ- $\alpha$  сприяє збільшенню кількості NKT-клітин у пацієнтів із колоректальним раком, що допомагає у профілактиці метастазування у післяоперативний період (Oosterling S.J., 2006).

G. Gigli та співавтори (2007) продемонстрували, що рекомбінантний ІФ- $\beta$  у дозі 44 мкг 3 рази на тиждень при лікуванні РС здатен приводити до зростання кількості циркулюючих NKT-клітин у неврологічних пацієнтів із відповідним імунодефіцитом. Окрім проліферативного ефекту, за рахунок імунотерапії вдається підвищити експресію молекул CD80, CD40 і CD1d, які важливі в антигенній презентації та взаємодії з дендритними клітинами.

H. Matsuda та співавтори (2010) встановили у дослідженні *in vivo* здатність ІФ- $\gamma$  стимулювати проліферативну і функціональну активність NKT-клітин, тому препарати рекомбінантного ІФ- $\gamma$  людини можуть бути випробувані для лікування дефіциту цих лімфоцитів в окремих випадках.

Препарат тимозину- $\alpha$ , в дозі 1,2 мг протягом 24 тиж приводить до достовірного і вираженого збільшення кількості внутрішньопечінкових CD56<sup>+</sup>, однак не CD57<sup>+</sup> NKT-клітин у пацієнтів із хронічним ВГ В, у яких відзначається імунодефіцит до початку терапії, що, на думку авторів, є провідним фактором у досягненні ремісії з боку вірусної інфекції (Sugahara S., 2002).

O. Imataki та співавтори (2008) у контролюваному дослідженні виявили, що препарати рекомбінантних колонієстимулювальних факторів, які призначають для усунення агранулоцитозу у пацієнтів з лімфомами, здатні збільшувати кількість циркулюючих NKT-клітин у онкологічних пацієнтів із дефіцитом цих лімфоцитів, хоча досягнутий стимулювальний ефект нижчий, ніж у здорових людей. А у 2012 р. G. Wingender із колегами продемонстрували властивість нейтрофільних гранулоцитів, що є продуцентами колонієстимулювальних факторів, у нормі модулювати активність NKT-клітин в організмі людини. J.S. Bezbradica та співавтори (2006) в експериментальному дослідженні довели стимулювальний ефект гранулоцитарно-моноцитарного колонієстимулювального

фактора на дозрівання NKT-клітин протягом тимічного онтогенезу.

Застосування неселективного інгібітору фосфодієстерази ібудиласту в дозі 60 мг/добу протягом 4 тиж зумовлює суттєве зростання кількості циркулюючих NKT-клітин у пацієнтів із РС, у яких відзначали відповідний імунодефіцит до початку терапії (Feng J., 2004).

Дексаметазон може дещо посилювати активність NKT-клітин, однак цей потенціюючий ефект ампліфікується при комбінації з імуномодулювальним агентом леналідомідом, як показано D.H. Chang та співавторами (2006) у контролюваному дослідженні за участю пацієнтів із ММ та мієлодиспластичним синдромом. В іншому випробуванні продемонстрована користь від додавання леналідоміду при ММ, що полягала у відновленні кількості циркулюючих NKT-клітин (Chan A.C. et al., 2014).

За результатами контролюваного дослідження (n=62), специфічна імунотерапія за допомогою причинних алергенів протягом 1 року приводить до нормалізації зменшеної раніше кількості NKT-клітин у крові дітей з БА, спричиненою сенсibilізацією до антигенів домашнього пилу (Yanming L., 2012).

За результатами дослідження, проведеного *in vitro*, встановлено вірогідне збільшення кількості NKT-клітин людини після введення вакцини БЦЖ (Naes M., 2007). Як відомо, наразі таку стратегію застосовують у лікуванні при поверхневих формах раку сечового міхура. Наведені результати свідчать про переваги БЦЖ при виборі лікувальних підходів у пацієнтів із дефіцитом NKT-лімфоцитів, які страждають на урологічні злоякіні новоутворення.

Адоптивний трансфер інваріантних NKT-лімфоцитів може бути ефективним для профілактики рецидивів гематологічних неоплазій у дітей із цим імунодефіцитом після пересадки HLA-гаплоідентичних стовбурових клітин крові (Dellabona P. et al., 2011).

У разі вторинного імунодефіциту необхідне усунення причинного фактору або, приналежні, пом'якшення його дії. Так, M.F. Macedo та співавтори (2012) встановили, що адекватна замісна ферментна терапія усуває вторинний дефіцит NKT-клітин при хворобі Фабрі.

## Висновки

Ізольований дефіцит NKT-клітин — потенційно поширене і курабельна хвороба імунної системи, що легко може бути виявлено у разі проведення рутинних імунологічних досліджень за умови використання проточної цитофлуориметрії, хоча деяким пацієнтам для її верифікації необхідне виконання функціональних тестів. Цей імунодефіцит може бути первинним і вторинним, тотальним і парціальним, якісним і кількісним, стосується лише однієї чи декількох субпопуляцій NKT-лімфоцитів. Клінічна картина хвороби відображає функціональне призначення NKT-клітин в організмі людини і зазвичай супроводжується зниженням резистентності до внутрішньоклітинних мікрорганізмів. Ядро інфекційного синдрому становлять мікобактеріальні й вірусні ура-

ження. Серед автімунних проявів слід виділити СЧВ, РА, РС і апластичну анемію, серед алергічних — атопічний дерматит, БА і ГП. Нерідко розвиваються імунозапальні ураження, такі як саркоїдоз, целіакія, НВК і ХК. У клінічній картині патології імуноопосередковані процеси можуть переважати над інфекційними проявами, що є особливістю зазначеного імунодефіциту. У деяких пацієнтів зареєстровані неогластичні ускладнення, в тому числі, рак голови та шиї, ММ і ГК, що ставали безпосередньою причиною смерті. Для лікування пацієнтів із цією імунно-дисфункцією запропоновано препарати ІФ, колоніестимулювальних факторів, тимозину- $\alpha$ . Також показана користь від модифікації хіміотерапевтичного лікування, наприклад додавання леналідоміду до схеми комплексної терапії ММ. Лікарі всіх спеціальностей мають бути належним чином проінформовані щодо цієї імунної дисфункції, а її діагностика повинна стати облігатним компонентом рутинної клінічної практики.

## Список використаної літератури

- Мальцев Д.В. (2009) Клинический полиморфизм семейного дефицита больших гранулятичных лимфоцитов. Клин. иммунол., аллергол., инфект., 3(22): 36–40.
- Мальцев Д.В., Недопако Я.Я. (2013) Дефіцит природних кілерів: гетерогенност, клініка, діагностика, лікування, клінічні приклади. Український часопис, 2(94): 129–142 (<http://www.umj.com.ua/article/55534>).
- Araki M., Kondo T., Gumperz J.E. et al. (2003) Th<sub>1</sub> bias of CD4<sup>+</sup> NKT cells derived from multiple sclerosis in remission. Int. Immunol., 15(2): 279–288.
- Ashkar A.A., Rosenthal K.L. (2003) Interleukin-15 and natural killer and NKT cells play a critical role in innate protection against genital herpes simplex virus type 2 infection. J. Virol., 77(18): 10168–10171.
- Banovic T., Yanilla M., Simmons R. et al. (2011) Disseminated varicella infection caused by varicella vaccine strain in a child with low invariant natural killer T cells and diminished CD1d expression. J. Infect. Dis., 204(12): 1893–1901.
- Batista V.G., Moreira-Teixeira L., Leite-de-Moraes M.C., Benard G. (2011) Analysis of invariant natural killer T cells in human paracoccidioidomycosis. Mycopathologia, 172(5): 357–363.
- Berzins S.P., Smyth M.J., Baxter A.G. (2011) Presumed guilty: natural killer T cell defects and human disease. Nat. Rev. Immunol., 11(2): 131–142.
- Bezradica J.S., Gordy L.E., Stanic A.K. et al. (2006) Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor regulates effector differentiation of invariant natural killer T cells during thymic ontogeny. Immunity, 25(3): 487–497.
- Carnaud C., Lee D., Donnars O. et al. (1999) Cutting edge: Cross-talk between cells of the innate immune system: NKT cells rapidly activate NK cells. J. Immunol., 163(9): 4647–4650.
- Carvalho K.I., Bruno F.R., Snyder-Cappione J.E. et al. (2012) Lower numbers of natural killer T cells in HIV-1 and Mycobacterium leprae co-infected patients. Immunology, 136(1): 96–102.
- Chan A.C., Neeson P., Leeansyah E. et al. (2014) Natural killer T cell defects in multiple myeloma and the impact of lenalidomide therapy. Clin. Exp. Immunol., 175(1): 49–58.
- Chang D.H., Liu N., Klimek V. et al. (2006) Enhancement of ligand-dependent activation of human natural killer T cells by lenalidomide: therapeutic implications. Blood, 108(2): 618–624.
- Cho Y.N., Kee S.J., Lee S.J. et al. (2011) Numerical and functional deficiencies of natural killer T cells in systemic lupus erythematosus: their deficiency related to disease activity. Rheumatology (Oxford), 50(6): 1054–1063.
- Chung B.K., Tsai K., Allan L.L. et al. (2013) Innate immune control of EBV-infected B cells by invariant natural killer T cells. Blood, 122(15): 2600–2608.
- Crough T., Purdie D.M., Okai M. et al. (2004) Modulation of human Valpha24(+)/beta11(+) NKT cells by age, malignancy and conventional anticancer therapies. Br. J. Cancer, 91(11): 1880–1886.
- de Vries E., Koene H.R., Vossen J.M. et al. (1996) Identification of an unusual Fc gamma receptor IIIa (CD16) on natural killer cells in patient with recurrent infections. Blood, 88(8): 3022–3027.
- Dellabona P., Casorati G., de Lalla C. et al. (2011) On the use of donor-derived iNKT cells for adoptive immunotherapy to prevent leukemia recurrence in pediatric recipients of HLA haploidentical HSCT for hematological malignancies. Clin Immunol, 140(2): 152–159.
- Démoulin T., Gachelin G., Bequet D., Domont D. (2003) A biased Valpha24+ T-cell repertoire leads to circulating NKT-cell defects in a multiple sclerosis patient at the onset of his disease. Immunol. Lett., 90(2–3): 223–228.
- Dhadapkar M.V., Geller M.D., Chang D.H. et al. (2003) A reversible defect in natural killer T cell function characterizes the progression of premalignant to malignant multiple myeloma. J. Exp. Med., 197(12): 1667–1676.
- Feng J., Misu T., Fujihara K. et al. (2004) Ibudilast, a nonselective phosphodiesterase inhibitor, regulates Th<sub>1</sub>/Th<sub>2</sub> balance and NKT cell subset in multiple sclerosis. Mult Scler, 10(5): 494–498.
- Fujii S., Shimizu K., Klimek V. et al. (2003) Severe and selective deficiency of interferon-gamma-producing invariant natural killer T cells in patients with myelodysplastic syndromes. Br. J. Haematol., 122(4): 617–622.
- Fulcher D.A., Avery D.T., Fewings N.L. et al. (2009) Invariant natural killer (iNKT) T cell deficiency in patients with common variable immunodeficiency. Clin. Exp. Immunol., 157(3): 365–369.
- Gao Y., Workman S., Gadola S. et al. (2014) Common variable immunodeficiency is associated with a functional deficiency of invariant natural killer T cells. J. Allergy Clin. Immunol., 133(5): 1420–1428.
- Gigli G., Caielli S., Cutuli D., Falcone M. (2007) Innate immunity modulates autoimmunity: type 1 interferon-beta treatment in multiple sclerosis promotes growth and function of regulatory invariant natural killer T cells through dendritic cell maturation. Immunology, 122(3): 409–417.
- Girardi E., Maricic I., Wang J. et al. (2012) Type II natural killer T cells use features of both innate-like and conventional T cells to recognize sulfatide self antigens. Nat. Immunol., 13(9): 851–856.
- Goubier A., Vocanson M., Macari C. et al. (2013) Invariant NKT cells suppress CD8(+) T-cell-mediated allergic contact dermatitis independently of regulatory CD4(+) T cells. J. Invest. Dermatol., 133(4): 980–987.
- Grose R.H., Cummins A.G., Thompson F.M. (2007a) Deficiency of invariant natural killer T cells in coeliac disease. Gut, 56(6): 790–795.
- Grose R.H., Thompson F.M., Baxter A.G. et al. (2007b) Deficiency of invariant NK T cells in Crohn's disease and ulcerative colitis. Dig. Dis. Sci., 52(6): 1415–1422.
- Grose R.H., Thompson F.M., Cummins A.G. (2008) Deficiency of 6B11+ invariant NK T-cells in celiac disease. Dig. Dis. Sci., 53(7): 1846–1851.
- Haraguchi S., Day N.K., Tangsinman-kong N., Sleasman J.W. (2010) Profound reduction of invariant natural killer T cells in the peripheral blood of a patient with interleukin-1 receptor-associated kinase 4 deficiency. Immunol. Lett., 132(1–2): 86–89.
- Ho L.P., Urban B.C., Thickett D.R. et al. (2005) Deficiency of a subset of T-cells with immunoregulatory properties in sarcoidosis. Lancet, 365(9464): 1062–1072.
- Horst D., Geerdink R.J., Gram A.M. et al. (2012) Hiding lipid presentation: viral interference with

- CD1d-restricted invariant natural killer T (iNKT) cell activation. *Viruses*, 4(10): 2379–2399.
- Im J.S., Kang T.J., Lee S.B. et al.** (2008) Alteration of the relative levels of iNKT cell subsets is associated with chronic mycobacterial infections. *Clin. Immunol.*, 127(2): 214–224.
- Imataki O., Heike Y., Makiyama H. et al.** (2008) Insufficient ex vivo expansion of Valpha24(+)-natural killer T cells in malignant lymphoma patients related to the suppressed expression of CD1d molecules on CD14(+) cells. *Cyotherapy*, 10(5): 497–506.
- Jordan M.A., Fletcher J., Baxter A.G.** (2004) Genetic control of NKT cell numbers. *Immunol. Cell. Biol.*, 82(3): 276–284.
- Kee S.J., Kwon Y.S., Park Y.W.** (2012) Dysfunction of natural killer T cells in patients with active Mycobacterium tuberculosis infection. *Infect. Immun.*, 80(6): 2100–2108.
- Kobayashi K., Tanaka Y., Horiguchi S. et al.** (2010) The effect of radiotherapy on NKT cells in patients with advanced head and neck cancer. *Cancer Immunol. Immunother.*, 59(10): 1503–1509.
- Kojo S., Adachi Y., Keino H. et al.** (2001) Dysfunction of T cell receptor AV24AJ18+, BV11+ double-negative regulatory natural killer T cells in autoimmune diseases. *Arthritis Rheum.*, 44(5): 1127–1138.
- Korosec P., Rijavec M., Silar M. et al.** (2010) Deficiency of pulmonary Valpha24 Vbeta11 natural killer T cells in corticosteroid-naïve sarcoidosis patients. *Respir. Med.*, 104(4): 571–577.
- Kulpranteet M., Sukwit S., Sumransurp K. et al.** (2007) Cytokine production in NK and NKT cells from Mycobacterium tuberculosis infected patients. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*, 38(2): 370–375.
- Lee S.J., Cho Y.N., Kim T.J. et al.** (2012) Natural killer T cell deficiency in active adult-onset Still's Disease: correlation of deficiency of natural killer T cells with dysfunction of natural killer cells. *Med. Genet.*, 64(9): 2868–2877.
- Levy O., Orange J.S., Hibberd P. et al.** (2003) Disseminated varicella infection due to the vaccine strain of varicella-zoster virus, in a patient with a novel deficiency in natural killer T cells. *J. Infect. Dis.*, 188(7): 948–953.
- Lindh E., Rosmaraki E., Berg L. et al.** (2010) AIRE deficiency leads to impaired iNKT cell development. *J. Autoimmun.*, 34(1): 66–72.
- Lorenzi L., Tabellini G., Vermi W. et al.** (2013) Occurrence of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma in hermansky-pudlak type 2 syndrome is associated to natural killer and natural killer T cell defects. *PLoS One*, 8(11): e80131.
- Macedo M.F., Quinta R., Pereira C.S., Sa Miranda M.C.** (2012) Enzyme replacement therapy partially prevents invariant Natural Killer T cell deficiency in the Fabry disease mouse model. *Mol. Genet. Metab.*, 106(1): 83–91.
- Matsuda H., Takeda K., Koya T. et al.** (2010) Plasticity of invariant NKT cell regulation of allergic airway disease is dependent on IFN-gamma production. *J. Immunol.*, 185(1): 253–262.
- Mattner J., Donhauser N., Werner-Felmayer G., Bogdan C.** (2006) NKT cells mediate organ-specific resistance against Leishmania major infection. *Microbes Infect.*, 8(2): 354–362.
- Moll M., Kuylenstierna C., Gonzalez V.D. et al.** (2009) Severe functional impairment and elevated PD-1 expression in CD1d-restricted NKT cells retained during chronic HIV-1 infection. *Eur. J. Immunol.*, 39(3): 902–911.
- Molling J.W., Langius J.A., Langendijk J.A. et al.** (2007) Low levels of circulating invariant natural killer T cells predict poor clinical outcome in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.*, 25(7): 862–868.
- Montoya C.J., Cataño J.C., Ramirez Z. et al.** (2008) Invariant NKT cells from HIV-1 or Mycobacterium tuberculosis-infected patients express an activated phenotype. *Clin. Immunol.*, 127(1): 1–6.
- Naoe M., Ogawa Y., Takeshita K. et al.** (2007) Bacillus Calmette-Guérin-pulsed dendritic cells stimulate natural killer T cells and gammadeltaT cells. *Int. J. Urol.*, 14(6): 532–538.
- Ng W.F., Tudhope S.J., von Delwig A., Lilic D.** (2011) Invariant natural killer T (iNKT) cell deficiency in chronic mucocutaneous candidiasis – a consequence or a cause? *Immunol. Lett.*, 135(1–2): 180–183.
- Novakova L., Lehuen A., Novak J.** (2011) Low numbers and altered phenotype of invariant natural killer T cells in recurrent varicella zoster virus infection. *Cell. Immunol.*, 269(2): 78–81.
- O'Keeffe J., Gately C.M., Counihan T. et al.** (2008) T-cells expressing natural killer (NK) receptors are altered in multiple sclerosis and responses to alpha-galactosylceramide are impaired. *J. Neurol. Sci.*, 275(1–2): 22–28.
- Okumura A., Ishikawa T., Maeno T. et al.** (2005) Changes in natural killer T cells subsets during therapy in type C hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Hepatol. Res.*, 32(4): 213–217.
- Oosterling S.J., van der Bij G.J., Mels A.K. et al.** (2006) Perioperative IFN-alpha to avoid surgically induced immune suppression in colorectal cancer patients. *Histol. Histopathol.*, 21(7): 753–760.
- Osolnik K., Rijavec M., Korosec P.** (2014) Disposal of iNKT cell deficiency and an increase in expression of SLAM signaling factors characterizes sarcoidosis remission: a 4-year longitudinal study. *Respir. Res.*, 15: 91.
- Oya H., Kawamura T., Shimizu T. et al.** (2000) The differential effect of stress on natural killer T (NKT) and NK cell function. *Clin. Exp. Immunol.*, 121(2): 384–390.
- Papakosta D., Manika K., Gounari E. et al.** (2014) Bronchoalveolar lavage fluid and blood natural killer and natural killer T-like cells in cryptogenic organizing pneumonia. *Respirology*, 19(5): 748–754.
- Pereira C.S., Azevedo O., Main M.L. et al.** (2013) Invariant natural killer T cells are phenotypically and functionally altered in Fabry disease. *Mol. Genet. Metab.*, 108(4): 241–248.
- Snyder-Cappione J.E., Nixon D.F., Loo C.P. et al.** (2007) Individuals with pulmonary tuberculosis have lower levels of circulating CD1d-restricted NKT cells. *J. Infect. Dis.*, 195(9): 1361–1364.
- Sugahara S., Ichida T., Yamagawa S. et al.** (2002) Thymosin-alpha1 increases intrahepatic NKT cells and CTLs in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol. Res.*, 24(4): 346–354.
- Sutherland J.S., Jeffries D.J., Donkor S. et al.** (2009) High granulocyte/lymphocyte ratio and paucity of NKT cells defines TB disease in a TB-endemic setting. *Tuberculosis (Edinb)*, 89(6): 398–404.
- Tao D., Shangwu L., Qun W. et al.** (2005) CD226 expression deficiency causes high sensitivity to apoptosis in NK T cells from patients with systemic lupus erythematosus. *J. Immunol.*, 174(3): 1281–1290.
- Tudhope S.J., von Delwig A., Falconer J. et al.** (2010) Profound invariant natural killer T-cell deficiency in inflammatory arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 69(10): 1873–1879.
- Tupin E., Benhnia M.R., Kinjo Y. et al.** (2008) NKT cells prevent chronic joint inflammation after infection with *Borrelia burgdorferi*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 105(50): 19863–19868.
- Wei B., Wingender G., Fujiwara D. et al.** (2010) Commensal microbiota and CD8+ T cells shape the formation of invariant NKT cells. *J. Immunol.*, 184(3): 1218–1226.
- Wingender G., Hiss M., Engel I.** (2012) Neutrophilic granulocytes modulate invariant NKT cell function in mice and humans. *J. Immunol.*, 188(7): 3000–3008.
- Wither J., Cai Y.C., Lim S. et al.** (2008) Reduced proportions of natural killer T cells are present in the relatives of lupus patients and are associated with autoimmunity. *Arthritis Res. Ther.*, 10(5): R108.
- Wu J., Shin J., Xie D. et al.** (2014) Tuberous sclerosis 1 promotes invariant NKT cell anergy and inhibits invariant NKT cell-mediated antitumor immunity. *J. Immunol.*, 192(6): 2643–2650.
- Xiao W., Li L., Zhou R. et al.** (2009) EBV-induced human CD8(+) NKT cells synergise CD4(+) NKT cells suppressing EBV-associated tumours upon induction of Th1-bias. *Cell. Mol. Immunol.*, 6(5): 367–379.
- Yamagawa S., Matsuda Y., Ichida T. et al.** (2008) Sustained response to interferon-alpha plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C is closely associated with increased dynamism of intrahepatic natural killer and natural killer T cells. *Hepatol. Res.*, 38(7): 664–672.
- Yang J.Q., Wen X., Kim P.J., Singh R.R.** (2011) Invariant NKT cells inhibit autoreactive B cells in a contact- and CD1d-dependent manner. *J. Immunol.*, 186(3): 1512–1520.
- Yan-ming L., Lan-fang C., Chen L. et al.** (2012) The effect of specific immunotherapy on natural killer T cells in peripheral blood of house dust mite-sensitized children with asthma. *Clin. Dev. Immunol.*, 2012: 148262.
- Zeissig S., Dougan S.K., Barral D.C. et al.** (2010) Primary deficiency of microsomal triglyceride transfer protein in human abetalipoproteinemia is associated with loss of CD1 function. *J. Clin. Invest.*, 120(8): 2889–2899.
- Zeng W., Maciejewski J.P., Chen G. et al.** (2002) Selective reduction of natural killer T cells in the bone marrow of aplastic anaemia. *Br. J. Haematol.*, 119(3): 803–809.

## Дефіцит естественних кіллерних Т-клеток

Д.В. Мальцев

**Резюме.** Изолированный дефицит NKT-клеток является потенциально распространенным и излечимым заболеванием иммунной системы. Этот иммунодефицит может быть первичным и вторичным, тотальным и парциальным, качественным и количественным, затрагивать только одну или несколько субпопуляций NKT-лимфоцитов. Для лечения при этой иммунной дисфункции предложены препараты интерферонов, колониестимулирующих факторов, тимозина- $\alpha_1$ .

**Ключевые слова:** естественные киллерные Т-лимфоциты, иммунодефицит, иммунотерапия.

## Natural killer T-cell deficiency

D.V. Maltsev

**Summary.** Isolated deficiency of NKT-cells is a potentially wide-spread and curable disease of the immune system. This immunodeficiency can be primary or secondary, total and partial, qualitative and quantitative, to affect only one or a few subpopulations of NKT-cells. For the treatment of this immune dysfunction offered interferons, colony-stimulating factor, thymosin  $\alpha_1$ .

**Key words:** natural killer T-lymphocytes, immunodeficiency, immunotherapy.

### Адреса для листування:

Мальцев Дмитро Валерійович

04080, Київ, вул. Туровська, 26

Інститут імунології та алергології

Національного медичного університету

імені О.О. Богомольця

E-mail: dmaltsev@ukr.net

Одержано 22.09.2014