

РЕЗИДЕНТНЫЕ Т-КЛЕТКИ ПАМЯТИ: РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПСОРИАЗА И НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ТЕРАПИИ

TISSUE-RESIDENT MEMORY T CELLS IN THE PATHOGENESIS AND TREATMENT OF PSORIASIS

**P. Lazareva
E. Trapeznikova
V. Stupin
E. Silina**

Summary. Psoriasis is one of the most common autoimmune diseases that mainly affects the skin. The presented review of the world literature discusses the role of tissue resident memory T-cells (TRM) in the pathogenetic pathways of development of plaque psoriasis, and potential success in finding a new effective and safe method of its treatment or improvement of existing therapies. TRMs are a pool of non-circulating lymphocytes that can reside indefinitely in peripheral tissues, including the skin in psoriasis. They can induce an adaptive immune response and, as a result, the development of psoriatic inflammation. TRMs are sources of cytokines IL-17 and IL-22, leading to the development and maintenance of psoriatic inflammation. TRMs are present and functional in psoriasis-affected areas of the skin even after complete remission of the disease. However, to date, there are no drugs that completely inhibit the pathological activity of TRM, which is presumably the main cause of the psoriasis recurrence after therapy.

Keywords: memory resident T cells, TRM, lymphocytes, cytokines, psoriasis, skin.

Лазарева Полина Игоревна

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский университет)
(г. Москва)

Трапезникова Екатерина Сергеевна

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский университет)
(г. Москва)

Ступин Виктор Александрович

Д.м.н., профессор, ФГБАУ ВО «РНИМУ им.
Н.И. Пирогова» Минздрава России (г. Москва)

Силина Екатерина Владимировна

Д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им.
И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский
университет) (г. Москва)
silinaekaterina@mail.ru

Аннотация. Псориаз является одной из самых распространенных аутоиммунных заболеваний, поражающее в основном кожу. В представленном обзоре мировой литературы обсуждается роль резидентных Т-клеток памяти (сокр. TRM, от англ. tissue-resident memory T-cells) в патогенетических путях развития бляшечного псориаза, и потенциальные успехи в поиске нового эффективного и безопасного метода его лечения или усовершенствования уже имеющихся способов терапии. TRM представляют собой пул нециркулирующих лимфоцитов, способных неопределенно долго находиться в периферических тканях, в том числе в коже при псориазе. Они могут вызывать адаптивный иммунный ответ и, как следствие, развитие псориатического воспаления. TRM являются источниками IL-17 и IL-22 — цитокинов, ведущих к развитию и поддержанию псориатического воспаления. Было доказано, что TRM присутствуют и функционируют в пораженных псориазом участках кожи даже после полной ремиссии заболевания. Однако на сегодняшний день нет препаратов, полностью ингибирующих патологическую активность TRM, что предположительно является основной причиной рецидивирования псориаза после терапии.

Ключевые слова: резидентные Т-клетки памяти, TRM, лимфоциты, цитокины, псориаз, кожа.

Псориаз — это иммуноопосредованное мультифакториальное хроническое воспалительное заболевание, поражающее преимущественно кожу и характеризующееся дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, ускоренной пролиферацией кератиноцитов и нарушением их дифференцировки [1–4]. На сегодняшний день псориаз относится к одному из самых распространенных заболеваний кожи, им страдают около 2% населения (приблизительно 125 миллионов человек по дан-

ным консорциума Всемирного дня борьбы с псориазом [5]). Псориазом чаще страдают взрослые (0,5–11,4%), а не дети (0–1,4%), при этом заболевание чаще встречается в странах с высоким уровнем дохода и в регионах с пожилым населением (по данным глобальной эпидемиологии псориаза, наименьшая распространенность данной патологии регистрируется в восточной Азии, а самая высокая — в Северной Америке и Западной Европе) [2,6–8]. Согласно официальной статистике в Российской Федерации распространенность псориаза

в 2018 году составляла 242,4 заболевания на 100 тысяч населения; заболеваемость — 66,5 на 100 тысяч населения [3]. При этом у 73% больных псориазом наблюдается лёгкая или средняя степени заболевания, а 27% имеют более серьёзные поражения кожи [9].

Псориаз — это не только косметическая проблема. Это системное заболевание, по отношению к которому все чаще стали применять термин «псориазическая болезнь» ввиду поражения им не только кожи, но и опорно-двигательного аппарата (псориазический артрит) [10], эндокринной и сердечно-сосудистой систем [11,12]. Более 60% пациентов сообщают, что болезнь представляет собой большую проблему для их повседневной жизни [13–15]. Она оказывает значительное влияние на качество жизни, вызывая не только физические, но и психические расстройства, в том числе — депрессию [16]. Было показано, что псориаз увеличивает общую смертность и сокращает ожидаемую продолжительность жизни на 3,5 года у мужчин и на 4,4 года у женщин, по сравнению с теми, у кого его нет [17]. Наиболее распространёнными специфическими причинами смерти больных псориазом являются сердечно-сосудистые заболевания, за которыми следуют инфекции, злокачественные новообразования, заболевания печени, почек, органов дыхания и пищеварения [18].

До сих пор нет лекарства, излечивающего пациента от псориаза [19–21]. В настоящее время существует три основных направления терапии: местная — крема и мази, фототерапия — воздействие определенных типов ультрафиолетового излучения на кожу, системная — пероральные и инъекционные препараты [22]. На сегодняшний день основными методами остаются местная терапия, фототерапия (ПУВА- и УФВ-терапия), и все более распространёнными становятся биологические способы лечения (моноклональные антитела) [23]. Несмотря на активное применение препаратов с высокой доказательной базой по всем правилам доказательной медицины, таких как апремиласт [24], инфликсимаб [25], секукинумаб [26] (одобрены FDA и EMA), многие больные отмечают, что нынешние методы лечения не обеспечивают долгосрочного эффекта в связи с рецидивирующим течением (краткосрочная ремиссия наблюдается лишь в 40% случаев) [9,27]. Это связано с тем, что до сих пор механизм псориаза до конца не изучен и является предметом дискуссий среди ученых и врачей.

Самым распространённым типом псориаза является бляшечный, им страдают порядка 80% пациентов [28]. Одной из особенностей течения заболевания является появление новых бляшек на месте прежних, регрессировавших после терапии, что прогрессивно утяжеляет состояние пациентов. И все больше достоверных

публикаций подтверждают одну из ключевых ролей в этом процессе резидентных Т-клеток (TRM от англ. tissue-resident memory T cells) [29]. Именно поэтому мы посвятили данную публикацию изучению резидентных Т-клеток в надежде на поиск патогенетических путей развития псориаза для последующей возможной разработки алгоритма эффективного и безопасного лечения.

Роль TRM-клеток в патогенезе псориаза

TRM транскрипционно, фенотипически и функционально отличаются от традиционных клеток центральной памяти и эффекторных Т-клеток памяти. Они встречаются среди клеток крови, Т-клеточных зон вторичных лимфоидных органов, и нелимфоидных тканей, таких как кожа, где они действуют как цитотоксические Т-лимфоциты, в норме отвечая за защиту от вирусных и бактериальных инфекций. TRM неоднородны в зависимости от происхождения, но отмечается, что при псориазе все они экспрессируют провоспалительные цитокины, которые играют непосредственную роль в его патогенезе [30–32].

Предположения о том, что псориазическая кожа может сама по себе служить источником антиген-специфических Т-клеток, появились в ходе проведения экспериментальных исследований, когда неповрежденные образцы кожи, в прошлом пораженные псориазом, ксеротрансплантировались гуманизированным иммунодефицитным мышам, при этом на участках кожи мышей спонтанно развивались псориазические бляшки [33]. Это позволяет предположить наличие клеток, находящихся в неповрежденной, но ранее пораженной коже, которых достаточно для развития псориазического заболевания.

Принято считать, что эффекторные Т-клетки дифференцируются в лимфатических узлах, а затем мигрируют в кожу [34], однако наблюдения, связанные с TRM, подтверждают их способность пролиферировать и активироваться при рецидиве без участия Т-хелперов, и тем самым ставят под сомнение исключительную роль лимфатических узлов в пролиферации и дифференцировке Т-лимфоцитов [35]. Также обращает на себя внимание тот факт, что бляшки, затрагивающие даже обширные участки кожи, регрессируют бесследно, не оставляя, например, рубцов или участков нарушения пигментации, но после прекращения лечения обычно быстро рецидивируют на том же месте, где были ранее. Это говорит о наличии «спящих» внутрикожных клеток, ответственных за патогенез псориаза и за рецидивирование на участках ранее регрессированных поражений, которыми являются TRM.

Недавние исследования этиопатогенеза псориаза показали, что после исчезновения псориазных бляшек в участках уже здоровой кожи все еще можно найти след воспаления в виде наличия внутрикожных нециркулирующих Т-клеток памяти — TRM [29]. Они способны инициировать воспалительный каскад в коже в период ремиссии, в том числе в одних и тех же анатомических участках, так как являются источниками необходимых для развития псориазных бляшек воспалительных цитокинов — IL-17 и IL-22 [32,36,37].

Достоверно неизвестно, как происходит дифференцировка TRM. Наивные Т-клетки CD45RA+ после активации антигеном приобретают фенотип CD45RO+, образуют клон и делятся на два пула: эффекторные Т-клетки (киллеры и хелперы) и Т-клетки памяти. Т-клетки памяти делятся на два пула: центральные клетки памяти (TCM), экспрессирующие L-селектин и CCR7 (C–C chemokine receptor type 7), и эффекторные клетки памяти (TEM), которые секретируют цитокины, такие как IFN- γ и IL-4. Предполагается, что резидентные клетки ткани — это потомки эффекторной субпопуляции Т-клеток памяти, которые потеряли способность рециркулировать по организму. Об этом свидетельствует то, что TRM, как и другие эффекторные клетки крови, синтезируют маркер активированных клеток CD69 (участвует в пролиферации лимфоцитов и в процессах воспаления [38] и препятствует синтезу рецептора S1PR1 (sphingosine-1-phosphate receptor 1) на поверхности TRM, связывание с которым позволяет клеткам покидать ткани для циркуляции) [39]. При этом от других эффекторных клеток их отличает наличие CD103 (локализован с CD69), который необходим для формирования TRM [30] и прикреплению TRM к эпителию кожи с помощью связывания их с E-кадерином, вырабатываемым кератиноцитами [39]. При этом есть данные о пулах клеток TRM, которые не имеют экспрессии либо CD69 [40], либо CD103 [41], что говорит о неуниверсальности этих молекул. Это необходимо иметь в виду при выборе мишени TRM при таргетной терапии.

Использование данных о TRM-клетках для разработки новых методов лечения псориаза

Изучение роли подмножеств лимфоцитов, хемоаттрактантов, механизмов иммунитета в патофизиологии псориаза за последние 30 лет внесли решающий вклад в создание современных биологических методов его лечения: на сегодняшний день терапия моноклональными антителами — наиболее эффективный метод лечения псориаза. Препараты, например, инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, устекинумаб и др., работают по-разному, но объединяет их действие, нацеленное на подавление цитокинов, играющих основную роль

в патогенезе псориаза — IL-1b, IL-23, IL-12, IL-17, IL-22, TNF- α и др. [28]. Так как биологическая терапия является наиболее успешной, следует обратить внимание именно на молекулярные и иммунологические аспекты патогенеза псориаза для разработки новых эффективных способов лечения, связанных с ингибированием TRM-клеток.

Существующих методов лечения псориаза недостаточно для осуществления терапии, нацеленной против TRM. Было показано, что успешное лечение с помощью биопрепаратов, подавляющих IL-17, приводит к снижению количества продуцирующих IL-17 TRM в пораженной коже, но в целом частота встречаемости этих клеток среди общего количества Т-лимфоцитов не изменяется [42]. В другом исследовании было обнаружено, что после использования биопрепаратов происходит снижение пролиферации кератиноцитов, однако процент CD103+TRM, продуцирующих IL-17, не был значительно снижен после лечения [43]. Также было установлено, что CD8+TRM, продуцирующие IL-17, и CD4+TRM, продуцирующие IL-22, остаются в псориазном эпидермисе в течение шести лет после начала успешной биологической терапии против TNF- α [17]. При этом ультрафиолетовое облучение приводит к уменьшению количества Т-клеток, продуцирующих IL-17, в коже, и эти субпопуляции Т-клеток включают TRM [44]. Также есть данные о том, что местные аналоги витамина D и кортикостероиды снижают количество TRM, продуцирующих IL-17, в пораженных псориазом местах [45,46]. Возможно, стоит учесть эти данные при разработке новых способов терапии, так как комплексный метод лечения, сочетающий местную, биологическую и фототерапию может оказаться самым эффективным.

Оптимальное время лечения для количественного подавления TRM неизвестно. Для полной ремиссии заболевания требуется снижение количества и угнетение патологических функций TRM. Клетки TRM долгоживущие и устойчивые к повреждающим факторам и апоптозу, что объясняет трудности в лечении псориаза и частые рецидивы в одних и тех же местах. Даже после разрешения клинических поражений они способны накапливаться в разрешившихся поражениях и продуцировать там IL-17, а эффективная терапия подавляет их активность, но не их количество [42]. Следует отметить, что активные эффекторные Т-клетки, участвующие в воспалительном процессе, могут развиваться в долгоживущие эпидермальные TRM-клетки по мере ослабления болезни [47]. Снижение количества и активности TRM могло бы гарантировать отсутствие рецидивов псориазных бляшек и пожизненную ремиссию.

Таким образом, открытие роли TRM в патогенезе псориаза позволяет лучше понять взаимоотношения

между медиаторами, клетками врожденной и адаптивной иммунной системы, кератиноцитами и эндотелиальными клетками. На сегодняшний день изучение TRM является одним из самых перспективных направлений в разработке новых стратегий лечения псориаза. Однако многие вопросы остаются открытыми, поэтому целесообразным является проведение дальнейших всесторонних исследований TRM-клеток. Понимание патогенетической связи псориаза и TRM позволит ответить на ряд вопросов: какова роль TRM в развитии толерантности при лечении, в появлении рецидивов

в одних и тех же анатомических областях, в патогенезе феномена Кебнера; как долго должно длиться лечение, чтобы популяция TRM в местах псориатических поражений снизилась и будет ли достаточно этого снижения для достижения длительной ремиссии; нужно ли полностью инактивировать патологические TRM и каким образом не затрагивать при этом непатогенные TRM и другие иммунные клетки кожи. Авторы надеются, что ответы на эти вопросы позволят таргетно, эффективно и безопасно исцелить миллионы пациентов во всем мире.

ЛИТЕРАТУРА

1. Marzano A.V., Derlino F., Berti E.F. Pathogenesis of Psoriasis: Focus on Autoinflammation // *Dermatopathology*. 2018. Vol. 5, № 1. P. 14–15.
2. Parisi R. et al. Global Epidemiology of Psoriasis: A Systematic Review of Incidence and Prevalence // *Journal of Investigative Dermatology*. 2013. Vol. 133, № 2. P. 377–385.
3. «Клинические рекомендации “Псориаз” (утв. Минздравом России) [Electronic resource]. URL: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-psoriaz-utv-minzdravom-rossii/> (accessed: 30.05.2022).
4. Молочков В. et al. Псориаз и псориатический артрит. Т-во научных изданий КМК; Авторская академия, 2007. Vol. 1. 298 p.
5. Get the facts about psoriasis and psoriatic arthritis: National Psoriasis Foundation [Electronic resource]. URL: <https://www.psoriasis.org/psoriasis-statistics/> (accessed: 30.05.2022).
6. Michalek I.M., Loring B., John S.M. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017. Vol. 31, № 2. P. 205–212.
7. AlQassimi S. et al. Global burden of psoriasis — comparison of regional and global epidemiology, 1990 to 2017 // *Int J Dermatol*. 2020. Vol. 59, № 5. P. 566–571.
8. Iskandar I.Y.K. et al. Systematic review examining changes over time and variation in the incidence and prevalence of psoriasis by age and gender // *Br J Dermatol*. 2021. Vol. 184, № 2. P. 243–258.
9. Lebwohl M.G. et al. Patient perspectives in the management of psoriasis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey // *J Am Acad Dermatol*. 2014. Vol. 70, № 5. P. 871–881.e1–30.
10. Mease P.J. et al. Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics // *J Am Acad Dermatol*. 2013. Vol. 69, № 5. P. 729–735.
11. Лыкова С.Г., Спицына А.В., Моржанаева М.А. Метаболический синдром и псориаз как коморбидные состояния // *Дальневосточный медицинский журнал*. 2017. № 1. P. 93–98.
12. Кузьмина О.А., Миронова О.Ю., Фомин В.В. Сосудистые заболевания у пациентов с псориазом в клинической практике: клинический случай // *Евразийский кардиологический журнал*. 2022. № 1. P. 94–99.
13. Stern R.S. et al. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction // *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2004. Vol. 9, № 2. P. 136–139.
14. World Health Organization. Global report on psoriasis. World Health Organization, 2016.
15. Бакулев А.Л. Псориаз: клинические особенности, факторы риска и ассоциированные коморбидные состояния // *CPT*. 2019. Vol. 27, № 1. P. 35–39.
16. Dowlatshahi E.A. et al. The Prevalence and Odds of Depressive Symptoms and Clinical Depression in Psoriasis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Journal of Investigative Dermatology*. 2014. Vol. 134, № 6. P. 1542–1551.
17. Severe Psoriasis May Up Risk of Death [Electronic resource]. URL: <https://www.webmd.com/skin-problems-and-treatments/psoriasis/news/20071217/severe-psoriasis-may-up-risk-of-death> (accessed: 13.04.2022).
18. Gorbachev A.V., Fairchild R.L. CD4+CD25+ regulatory T cells utilize FasL as a mechanism to restrict DC priming functions in cutaneous immune responses // *Eur. J. Immunol*. 2010. Vol. 40, № 7. P. 2006–2015.
19. Balak D.M.W. et al. Long-term Safety of Oral Systemic Therapies for Psoriasis: A Comprehensive Review of the Literature // *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020. Vol. 10, № 4. P. 589–613.
20. Reid C., Griffiths C.E.M. Psoriasis and Treatment: Past, Present and Future Aspects // *Acta Derm Venereol*. 2020. Vol. 100, № 3. P. adv00032.
21. Sbidian E. et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis // *Cochrane Database of Systematic Reviews* / ed. Cochrane Skin Group. 2021. Vol. 2021, № 12.
22. Greaves M.W., Weinstein G.D. Treatment of Psoriasis // *N Engl J Med* / ed. Wood A.J.J. 1995. Vol. 332, № 9. P. 581–589.
23. Ходот Е.Н. et al. Исследование фототоксического эффекта новых замещенных производных фуридогидрохинолина — потенциальных средств для фототерапии псориаза // *Биоорган. химия*. 2020. Vol. 46, № 2. P. 189–200.
24. Papp K. et al. Efficacy of apremilast in the treatment of moderate to severe psoriasis: a randomised controlled trial // *The Lancet*. 2012. Vol. 380, № 9843. P. 738–746.

25. Gall J.S., Kalb R.E. Infliximab for the treatment of plaque psoriasis // *Biologics*. 2008. Vol. 2, № 1. P. 115–124.
26. Langley R.G. et al. Secukinumab in Plaque Psoriasis — Results of Two Phase 3 Trials // *N Engl J Med*. 2014. Vol. 371, № 4. P. 326–338.
27. Gelfand J.M. et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States // *J Am Acad Dermatol*. 2005. Vol. 53, № 4. P. 573.
28. Armstrong A.W., Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review // *JAMA*. 2020. Vol. 323, № 19. P. 1945–1960.
29. Gallais S  r  zal I. et al. A skewed pool of resident T cells triggers psoriasis-associated tissue responses in never-lesional skin from patients with psoriasis // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019. Vol. 143, № 4. P. 1444–1454.
30. Wu H. et al. Pathogenic role of tissue-resident memory T cells in autoimmune diseases // *Autoimmunity Reviews*. 2018. Vol. 17, № 9. P. 906–911.
31. Casey K.A. et al. Antigen-Independent Differentiation and Maintenance of Effector-like Resident Memory T Cells in Tissues // *J.I.* 2012. Vol. 188, № 10. P. 4866–4875.
32. Diani M., Altomare G., Reali E. T Helper Cell Subsets in Clinical Manifestations of Psoriasis // *Journal of Immunology Research*. 2016. Vol. 2016. P. 1–7.
33. Guerrero-Aspizua S. et al. Development of a Bioengineered Skin-Humanized Mouse Model for Psoriasis // *The American Journal of Pathology*. 2010. Vol. 177, № 6. P. 3112–3124.
34. Shin H., Iwasaki A. Tissue-resident memory T cells // *Immunol Rev*. 2013. Vol. 255, № 1. P. 165–181.
35. Khairutdinov V.R. et al. The role of intradermal proliferation of T-cells in the pathogenesis of psoriasis // *An Bras Dermatol*. 2017. Vol. 92, № 1. P. 41–44.
36. Watanabe R. Protective and pathogenic roles of resident memory T cells in human skin disorders // *Journal of Dermatological Science*. 2019. Vol. 95, № 1. P. 2–7.
37. Vo S. et al. CD8 resident memory T cells with interleukin 17A-producing potential are accumulated in disease-na  ve nonlesional sites of psoriasis possibly in correlation with disease duration // *Br J Dermatol*. 2019. Vol. 181, № 2. P. 410–412.
38. Hasegawa A., Nakayama T. [Role of CD69 in the pathogenesis of inflammation] // *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 2010. Vol. 33, № 4. P. 189–195.
39. Owczarczyk-Saczonek A. et al. Immunological Memory of Psoriatic Lesions // *IJMS*. 2020. Vol. 21, № 2. P. 625.
40. Steinert E.M. et al. Quantifying Memory CD8 T Cells Reveals Regionalization of Immunosurveillance // *Cell*. 2015. Vol. 161, № 4. P. 737–749.
41. Bergsbaken T., Bevan M.J. Proinflammatory microenvironments within the intestine regulate the differentiation of tissue-resident CD8+ T cells responding to infection // *Nat Immunol*. 2015. Vol. 16, № 4. P. 406–414.
42. Fujiyama T. et al. Skin Infiltration of Pathogenic Migratory and Resident T Cells Is Decreased by Secukinumab Treatment in Psoriasis // *J Invest Dermatol*. 2020. Vol. 140, № 10. P. 2073–2076.e6.
43. Mashiko S. et al. Persistence of Inflammatory Phenotype in Residual Psoriatic Plaques in Patients on Effective Biologic Therapy // *Journal of Investigative Dermatology*. 2020. Vol. 140, № 5. P. 1015–1025.e4.
44. S  yland E. et al. Sun exposure induces rapid immunological changes in skin and peripheral blood in patients with psoriasis: Immunological changes in sun-exposed patients with psoriasis // *British Journal of Dermatology*. 2011. Vol. 164, № 2. P. 344–355.
45. Dyring-Andersen B. et al. The Vitamin D Analogue Calcipotriol Reduces the Frequency of CD8 + IL-17 + T Cells in Psoriasis Lesions // *Scand J Immunol*. 2015. Vol. 82, № 1. P. 84–91.
46. Fujiyama T. et al. Topical application of a vitamin D3 analogue and corticosteroid to psoriasis plaques decreases skin infiltration of TH17 cells and their ex vivo expansion // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016. Vol. 138, № 2. P. 517–528.e5.
47. Mackay L.K. et al. Long-lived epithelial immunity by tissue-resident memory T (T RM) cells in the absence of persisting local antigen presentation // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2012. Vol. 109, № 18. P. 7037–7042.

   Лазарева Полина Игоревна, Трапезникова Екатерина Сергеевна,
Ступин Виктор Александрович, Силина Екатерина Владимировна (silinaekaterina@mail.ru).
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»