

А.В. Москалев, Б.Ю. Гумилевский,
А.В. Апчел, В.Н. Цыган

Т-лимфоциты — «цензорные» клетки иммунной системы

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Представлена характеристика популяции Т-лимфоцитов. Многообразие эффектов этих клеток связано с наличием многих субпопуляций, которые называют малыми субпопуляциями Т-хелперов: Th1, Th2, Th3, Th9, Th17, Th22. Описаны механизмы активации этих клеток и их роль в развитии механизмов адаптивного иммунного ответа, а также возможные варианты развития иммунных дисфункций и иммунной патологии. Однако ведущая роль отведена характеристике регуляторных Т-лимфоцитов. Из всех субпопуляций регуляторных лимфоцитов наиболее хорошо изучена субпопуляция $CD4^+CD25^{+high}$ -Т-лимфоцитов. Регуляторная функция аутоиммунитета со стороны этих клеток проявляется уже в раннем возрасте. Данная субпопуляция Т-лимфоцитов способна оказывать супрессорное влияние на различные типы иммунокомпетентных клеток, обеспечивающих функционирование как врожденного, так и приобретенного иммунитета. Очень важная роль в функционировании $CD4^+CD25^{+high}$ -Т-лимфоцитов принадлежит транскрипционному фактору – FoxP3. Установлено, что FoxP3 оказывает негативный эффект на активацию Т-клеток, вероятно, вследствие угнетения эффекторных функций интерлейкина 2. Супрессорный эффект этих клеток не ограничивается Т-клетками, специфичными к аутоантигенам. Их влияние распространяется на все микроокружение лимфоцитов. Регуляторная функция $CD4^+CD25^{+high}$ -Т-лимфоцитов осуществляется посредством оказания цитотоксического эффекта на клетку-мишень при помощи перфорины, гранзима А и CD18 без участия Fas-рецептора. $CD4^+CD25^{+high}$ -Т-лимфоциты могут оказывать супрессорный эффект через продукцию трансформирующего ростового фактора β и его экспрессию на мембране клетки. Кроме этих клеток, описаны Th3-лимфоциты и индуцибельные регуляторные клетки. Эффекты, которые они вызывают, связаны с продукцией трансформирующего ростового фактора β , интерлейкинов 4 и 10. Данные биологические функции приводят к угнетению продукции иммуноглобулинов плазмócитами и модулируют антигенпрезентирующую активность макрофагов и дендритных клеток.

Ключевые слова: лимфоциты, Т-хелперы, цитокины, хемокины, транскрипционные факторы, регуляторные лимфоциты, рецепторы, макрофаги, дендритные клетки, плазмócиты.

При изучении популяций лимфоцитов исторически практически всегда приоритет отдавался Т-лимфоцитам как ведущей популяции по сравнению с другими клетками. До введения в практику моноклональных антител это были теофиллинрезистентные и теофиллинчувствительные лимфоциты. Затем в популяции Т-лимфоцитов выделили субпопуляции хелперов-индукторов ($CD4^+$) и цитотоксические Т-лимфоциты ($CD8^+$). Популяция Т-лимфоцитов получила свое название в связи с их дифференцировкой в тимусе. Маркером Т-лимфоцитов служит Т-клеточный рецептор (TCR). Существуют два типа клеточных рецепторов: 1) гетеродимер из полипептидных цепей α и β , соединенных дисульфидными связями; 2) сходный гетеродимер, но образованный γ - и δ -цепями.

Оба рецептора ассоциированы с полипептидами CD3-комплекса, образуя с ним рецепторный комплекс Т-клетки. Примерно 90–95% Т-лимфоцитов в периферической крови – это $\alpha\beta$ Т-лимфоциты, и только 5–10% – $\gamma\delta$ Т-клетки. $\gamma\delta$ Т-лимфоциты являются филогенетически более древними клетками. Основное место локализации $\gamma\delta$ Т-клеток – эпителий слизистых оболочек. Почти все внутриэпителиальные лимфоциты экспрессируют $CD8^+$ -рецептор, а большинство циркулирующих в периферической крови $\gamma\delta$ Т-клеток

этого маркера не имеют. Они способны распознавать низкомолекулярные продукты бактериальных и вирусных агентов из-за особого репертуара Т-клеточного рецептора, а также играют важную роль в защите слизистых оболочек макроорганизма от инфекционных агентов любой природы. Они способны различать антигены без участия молекул главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) [1, 6, 7].

В то же время $\alpha\beta$ Т-клетки разделяются на две основные субпопуляции: 1-я – $CD4^+$ обеспечивают развитие Т-клеточного иммунного ответа и называются Т-хелперами, 2-я – $CD8^+$ являются преимущественно цитотоксическими. При интенсивном изучении профилей цитокинов было установлено, что неактивированные («наивные») $CD4^+$ -лимфоциты могут дифференцироваться на следующие малые субпопуляции Т-хелперов: Т-хелперы 1 (Th1) (опосредующие развитие клеточного иммунного ответа вследствие секреции интерлейкинов (IL-2, 12), интерферона γ (IFN- γ)) или в Th2 (опосредующие развитие гуморального иммунного ответа за счет синтеза и секреции IL-4, 5, 6, 10, 13, трансформирующего ростового фактора β (TGF β)). Th 2-го типа способны активировать специфические В-лимфоциты к продукции соответствующих по специфичности антител-иммуноглобулинов [3, 7].

В настоящее время установлено, что IL-1 и IL-6 способствуют дифференцировке CD4⁺-Т-клеток в Th17, а IL-2 и IL-23 модулируют дифференцировку Th17, которые продуцируют IL-17, 21, 22. Th17 обеспечивают защиту хозяина от внеклеточно паразитирующих микроорганизмов, поддерживают механизмы воспаления и аутоиммунитет. Выделяют также фолликулярные Т-хелперы (Tfh), имеющие хемокиновые рецепторы – CXCR5, их генерацию индуцируют IL-6, 11, 21. Tfh с транскрипционным фактором Bcl6 секретируют цитокины – IL-21, 6, 10, они участвуют в развитии аутоиммунных реакций, взаимодействуют с Th2. К лимфоцитам с фенотипом CD4⁺ относятся и Th9, их генерацию обеспечивают IL-4, TGFβ. Th9 имеют транскрипционные факторы PU1, IRF4, хемокиновые рецепторы у них не установлены. Th9 секретируют следующие цитокины – IL-9, 10, CCL17, CCL22. Существует 4 семейства хемокинов (на основе гомологии цепей), которым соответствуют соответствующие рецепторы (вместо L подставляется R; C – цистеин в белковой цепи хемокина, а X – любая другая аминокислота). Их клеточные мишени – тучные клетки, эозинофилы, эпителиоциты, Т-лимфоциты. Th9 участвуют в развитии противопаразитарного иммунного ответа и нивелируют развитие опухолеассоциированных процессов. С ними связано развитие аутоиммунных реакций и аллергии, они взаимодействуют с Th2 и Tfh. К малым популяциям Т-хелперов относятся и Th22. Последние имеют хемокиновые рецепторы CCR10. Их генерацию индуцируют IL-6, TNFα, PDGF. У них транскрипционный фактор – AHR. Их ключевые цитокины – IL-22, 13, FGF, CCL15, CCL17. Клетками мишенями Th22 являются Т- и В-лимфоциты, фибробласты, гепатоциты, нейроны. Основные физиологические эффекты Th22 связаны с развитием преимущественно противовоспалительных реакций на слизистых и в коже, они участвуют в регенерации тканей. С Th22 связаны такие патологические эффекты, как хроническое воспаление, аутоиммунные расстройства. Они взаимодействуют с Th2, Th9, Th17 [8, 19].

CD4⁺-Т-лимфоциты распознают специфические антигены в ассоциации с молекулами ГКГ II класса, а CD8⁺ – в ассоциации с молекулами ГКГ I класса. CD4⁺-лимфоциты отвечают активацией и пролиферацией практически на все белковые антигены, которые представляются антигенпрезентирующими клетками (АПК). Специализированные АПК имеются во всех тканях организма, через которые антигены могут попасть в организм – в дыхательных путях, желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), коже, а также в лимфоидных органах. Основными АПК являются дендритные клетки (ДК), В-лимфоциты и макрофаги, хотя функцию презентации может выполнять любая клетка, но эта функция для них является вспомогательной [5, 10].

Взаимодействие антигена с ДК способствует ее созреванию. Инфекты, их компоненты (продукты жизнедеятельности, дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК), рибонуклеиновая кислота (РНК), липопротеин, липополисахарид (ЛПС)) взаимодействуют с толл-

подобными рецепторами. Белковые компоненты бактерий расщепляются до пептидов в вакуолях и попадают в сайты ГКГ II класса. На поверхности АПК появляется большое количество костимулирующих молекул (CD80/CD86), концентрация молекул ГКГ II класса также возрастает. Этот процесс сопровождается продукцией большого количества провоспалительных цитокинов (IL-1β, TNFα, IL-12) и хемокинов (IL-8). В Т-клеточной области лимфатического узла ДК презентуют пептиды в сайте молекулы ГКГ II класса наивной CD4⁺-клетки, экспрессирующей Т-клеточный рецептор, соответствующий комплексу ГКГ-пептид. Это взаимодействие называют первым сигналом Т-клеточной активации. Оно необходимо, но недостаточно для Т-клеточной активации, однако это повышает способность Т-лимфоцита отвечать на антиген. Экспрессированные костимуляторные молекулы на поверхности АПК усиливают взаимодействие ГКГ-пептид-TCR. Наиболее важны в этом процессе молекулы семейства B7 (CD80, CD86, они экспрессируются на ДК, макрофагах и активированных В-лимфоцитах) и CD28 (конstitutивно экспрессируются на Т-клетках), которые взаимодействуют между собой. CD80, CD86 также взаимодействуют с другой молекулой на поверхности Т-лимфоцита – CD152 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 – CTLA-4), которая индуцируется при Т-клеточной активации. Взаимодействие комплекса ГКГ-пептид с TCR усиливает экспрессию молекулы CD154 на Т-лимфоците. CD154 взаимодействует с CD40, которая постоянно экспрессируется АПК [11, 13].

Взаимодействие CD40-CD154 усиливает экспрессию молекул B7 на поверхности АПК и тем самым увеличивает аффинность взаимодействия между АПК и Т-клеткой. Это является вторым сигналом активации, который стабилизируют и усиливают другие адгезионные молекулы. Так, CD54 (молекула межклеточной адгезии 1; intercellular adhesion molecule 1 – ICAM-1), экспрессируемая на АПК, взаимодействует с интегрином CD11a/CD18 (антиген, связанный с функционированием лейкоцитов 1; leukocyte function-associated antigen-1 – LFA-1) на Т-клетке. Второе взаимодействие осуществляется между CD58 (LFA-3), экспрессируемой на АПК, и CD2, экспрессируемой на Т-клетке. Считается, что это взаимодействие увеличивает время контакта между АПК и Т-лимфоцитом и тем самым способствует качественному сканированию TCR комплекса ГКГ-пептид. Взаимодействие АПК и антигена с CD4⁺-Т-лимфоцитом за счет комплекса ГКГ-пептид, Т-клеточного рецептора и адгезионных молекул формирует иммунологический синапс. Это взаимодействие продолжается около 8 ч, причем адгезионные молекулы появляются на поверхности взаимодействующих клеток в разное время от момента первичного контакта. Важную роль играет взаимодействие B7-CD28 и B7-CD152 в активации Т-лимфоцитов. Это способствует формированию высокоаффинного рецептора для IL-2 на активированном Т-лимфоците и способствует пролифериро-

ванию Т-лимфоцитов и увеличению их количества. Некоторые из этих клеток становятся CD4⁺-клетками памяти. При отсутствии такого костимулирующего взаимодействия наивная CD4⁺-Т-клетка остается анергичной [2, 9].

Взаимодействие B7-CD28 приводит к полной активации Т-лимфоцитов. Одним из важнейших путей этого процесса является увеличение периода жизни некоторых информационных РНК (иРНК IL-2). Сигнал через CD28 увеличивает жизнеспособность Т-лимфоцитов в результате синтеза белка Bcl-x, который угнетает апоптоз. Имеются особенности и в экспрессии адгезионных молекул. Так, CD28 экспрессируется на покое Т-клетках, а экспрессия CD152 осуществляется активированными Т-лимфоцитами. Взаимодействие B7 и CD152 приводит к передаче негативного сигнала в активированный Т-лимфоцит и к выключению синтеза IL-2, являющегося фактором роста Т-лимфоцитов [10, 12].

Активированные Т-лимфоциты и клетки памяти покидают лимфатический узел и направляются в участки воспаления или в те, которые были контаминированы патогенными микроорганизмами. Миграция сопровождается сменой экспрессии поверхностных молекул. Это в первую очередь касается снижения экспрессии CD64L (L-селектина), рецептора хоминга наивных Т-клеток. Активированные Т-клетки увеличивают экспрессию других молекул клеточной поверхности, в частности интегрина – CD49dCD29 (very late activation antigen – антиген поздней стадии активации - VLA-4). Лиганды к этим молекулам экспрессируются за пределами лимфатического узла – в коже, в очагах воспаления. Также активированные Т-лимфоциты отличаются от наивных и по экспрессии хемокиновых рецепторов [15, 18].

К вспомогательным Т-клеткам относятся NKT-лимфоциты (Т-лимфоциты киллеры), которые инициируют Т-клеточный ответ, действуют как средство связи между врожденным и адаптивным иммунитетом. Считается, что NKT-лимфоциты способны регулировать иммунный ответ (функции дендритных клеток) посредством продуцируемых цитокинов (в частности, IL-10). К основным характеристикам NKT-клеток необходимо отнести то, что они совмещают маркеры и свойства Т- и NK-клеток. Они экспрессируют рецепторные молекулы Т- и NK-клеток. Мембранный фенотип NKT-клеток выглядит следующим образом: CD3-TCR $\alpha\beta$ ⁺CD4⁺/CD8-K1.1(CD161c)*NKG2/CD94⁺NKG2D⁺CD56⁺ [12, 17].

Разнообразие TCR в NKT-клетках ограничено. NKT-клетки развиваются в тимусе. На их долю приходится 0,5% числа тимоцитов и 5% числа эмигрантов из тимуса. В периферическом отделе иммунной системы мышей их распределение таково: кровь, лимфатические узлы – 0,5%, селезенка – 2,5%, печень – 30%. У человека все цифры ниже почти в 10 раз. Распределение NKT-клеток обусловлено особенностями экспрессии хемокиновых рецепторов: они слабо экспрессируют CCR7 и сильно CXCR6 (его лиганд CXCL16 секретируется клетками синусоидов печени) [15, 19].

Функция NKT-клеток реализуется через цитотоксический перфорин и секретацию IFN γ , IL-4, IL-13. Показана эффекторная функция NKT-клеток в антибактериальной защите. Предполагается их участие в противовирусной и противоопухолевой защите. Обосновано участие NKT-клеток (в качестве регуляторных клеток) в ограничении иммунных, воспалительных процессов и аутоиммунной патологии [13, 21].

Незначительная часть $\alpha\beta$ Т-лимфоцитов не экспрессирует ни CD4⁺ ни CD8⁺, такие клетки выполняют регуляторные функции [14, 23].

В настоящее время особый интерес в структуре Т-лимфоцитов вызывают естественные регуляторные Т-лимфоциты – Th3, обладающие важнейшими регуляторными характеристиками коррекции развития иммунного ответа. Они поддерживают толерантность к аутоантигенам, подавляют иммунный ответ против опухолевых клеток, трансплантационных антигенов, инфекционных патогенов. Их избыток приводит к росту опухоли, персистенции инфекции; недостаток – к аутоиммунным и аллергическим заболеваниям, развитию трансплантационных реакций, патологии беременности. Прямых взаимосвязей дисфункций регуляторных Т-лимфоцитов и развития аутоиммунной патологии не установлено, однако выявлено, что делеция 22-й хромосомы приводит к развитию некоторых врожденных дефектов, включая развитие полиартрита в детстве или раннем юношеском возрасте [10]. Свой супрессивный эффект они обеспечивают за счет продукции цитокинов TGF β и IL-10 [22].

Основные маркеры фенотипа регуляторных Т-лимфоцитов – CD4⁺CD25⁺. Кроме них, на поверхности CD4⁺CD25⁺-Т-лимфоцитов экспрессируются рецептор фактора некроза опухолей, индуцированный глюкокортикоидами (glucocorticoid-induced tumour necrosis factor receptor – GITR), белок, ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 – CTLA-4 (CD152), галектин-1 (galectin-1), CD38, CD62L, OX-40L, CD103, TNF-R2, CD5, L-selectin, CD45RO, CD45RC, они секретируют изоформу transforming growth factor beta 1 – TGF- β 1, которая имеет важнейшее значение для регуляции роста и развития [22].

Выявлены и новые маркеры данной субпопуляции: фактор транскрипции P3 (forkhead transcription factor – FoxP3) и ген активации лимфоцитов (lymphocyte activation gene 3 – LAG-3). Регуляторная функция CD4⁺CD25⁺-Т-клеток осуществляется посредством оказания цитотоксического эффекта на клетку-мишень при помощи белка-перфорина и CD18 (является рецептором для молекул клеточной адгезии Inter-cellular Adhesion Molecule (ICAM1, ICAM2, ICAM3 и ICAM4) без участия Fas-рецептора (CD95) [14, 16].

Количественное содержание CD4⁺CD25⁺ регуляторных Т-клеток в периферической крови здоровых доноров следующее: CD4⁺CD25⁺ – 5–10%; CD4⁺CD25^{high} – 0,5–3%; CD4⁺Foxp3 – 0,5–3,5%. Выявленная функциональная активность регуляторных Т-клеток *in vitro*: они анергичны (не отвечают проли-

ферацией на стимуляцию антигенами и митогенами); обладают супрессорной активностью – ингибируют пролиферацию $CD4^+CD25^-$ и $CD8^+$ -Т-клеток и продукцию Th1/Th2-цитокинов; удаление этих клеток приводит к усилению пролиферативного ответа Т-лимфоцитов. Они реализуют супрессорную активность при активации через TCR [20, 22].

Так, в частности, у больных с прогрессирующим течением туберкулеза легких с реактивным течением сохраняется пролиферация мононуклеаров крови на очищенный туберкулин, а с анергичным течением выявлено снижение пролиферации мононуклеаров на очищенный туберкулин в 2 и более раз. При беременности количество $CD4^+CD25^+$ -клеток и особенно $CD4^+CD25^{high+}$ -клеток адекватно отражает изменения регуляторных Т-клеток и может быть использовано в качестве иммунологического критерия благоприятного и осложненного течения беременности. При инфекционно-воспалительных заболеваниях $CD4^+CD25^+$ - и $CD4^+CD25^{high+}$ -клетки могут включать активированные Т-лимфоциты, поэтому дополнительными критериями увеличения регуляторных Т-клеток служит снижение пролиферативной активности мононуклеаров крови и наличие обратной зависимости между пролиферацией и количеством $CD4^+CD25^+$ - и $CD4^+CD25^{high+}$ -клеток. Для выявления регуляторных Т-клеток при онкологической патологии, а также в культуре *in vitro* оптимальным подходом является определение $CD4^+$ -Т-клеток с внутриклеточной экспрессией фактора транскрипции Foxp3 [15, 24].

В настоящий момент выделяют следующие основные субпопуляции регуляторных Т-клеток: $CD4^+CD25^{high+}$ -Т-лимфоциты, их называют натуральными регуляторными клетками (T_{nr}), Th3 и Tr1, или индуцибельные регуляторные клетки (T_{ir}), $CD4-CD8^-$ – регуляторные Т-клетки.

Из всех субпопуляций регуляторных лимфоцитов наиболее хорошо изучена субпопуляция $CD4^+CD25^{high+}$ -Т-лимфоцитов. Она присутствует в организме человека уже к моменту рождения, составляет до 5% лимфоцитов мозгового вещества тимуса [12]. Регуляторная функция аутоиммунитета со стороны этих клеток проявляется уже в раннем возрасте. Так, на моделях мышей было показано, что отсутствие данной субпопуляции лимфоцитов достаточно для индукции аутоиммунных процессов в период новорожденности, т.е. еще до того, как организм подвергается экспозиции чужеродных антигенов [24]. Аутоиммунные расстройства, аналогичные аутоиммунным заболеваниям человека, могут быть получены в эксперименте путем снижения количества или нарушения функции $CD4^+CD25^{high+}$ -Т-лимфоцитов. Это может включать тимэктомию в неонатальном периоде, когда множество новых антигенов проходят через тимус [12], а тимические $CD4^+CD25^{high+}$ -Т-лимфоциты еще не поступили в системную циркуляцию. Вероятно, что данная субпопуляция Т-лимфоцитов способна оказывать супрессорное влияние на различные типы иммунокомпетентных клеток, обеспечивающих функ-

ционирование как врожденного, так и приобретенного иммунитета [14, 24].

Наиболее широко используемый для идентификации T_{nr}-лимфоцитов маркер – CD25, экспрессированный на данных клетках с высокой плотностью, и эта плотность возрастает еще более в ответ на повторную экспозицию антигена [22]. Однако известно, что все активированные Т-клетки и не только они могут транзиторно экспрессировать низкие уровни CD25, свидетельствующие об их активации, а это примерно 40% всех циркулирующих лимфоцитов [24].

T_{nr}-лимфоциты продуцируются и созревают в тимусе. Для созревания этих лимфоцитов необходима высокоаффинная связь между TCR и экспрессируемой стромой тимуса ГКГ-II в комплексе с собственными пептидами [5, 7]. Исследования на knock out мышцах показали, что для развития и выживания $CD4^+CD25^{high+}$ -Т-лимфоцитов необходимы взаимодействие TCR со специфичным антигеном, межмолекулярный контакт CD28 и CD40, а также присутствие в микроокружении IL-2 [24]. Очень важная роль в функционировании $CD4^+CD25^{high+}$ -Т-лимфоцитов принадлежит молекуле FoxP3. Разрушение эквивалента этой молекулы у мышей приводит к развитию аутоиммунных заболеваний и неконтролируемой лимфоидной пролиферации [13]. Установлено, что FoxP3 оказывает негативный эффект на активацию Т-клеток, вероятно, вследствие угнетения эффекторных функций IL-2 [19, 21].

Получены данные о том, что Т-лимфоциты, активированные ретровирусами, проявляли супрессорную функцию, экспрессировали FoxP3 и маркеры, аналогичные $CD4^+CD25^{high+}$ -Т-лимфоцитам [14]. Супрессорный эффект $CD4^+CD25^{high+}$ -Т-лимфоцитов развивается после предварительного контакта их TCR с соответствующим антигеном, который, как правило, является аутоантигеном [8, 16]. Будучи однажды активированными, T_{nr} не зависят ни от природы антигена, ни от клетки, на которую они оказывают воздействие. Гистосовместимость между $CD4^+CD25^{high+}$ -Т-лимфоцитами и клеткой-мишенью также не является абсолютно обязательной для оказания на нее супрессорного влияния. Для активации супрессорной функции $CD4^+CD25^{high+}$ -Т-лимфоцитов необходимы распознавание антигена, а также наличие в микроокружении IL-2 [22, 24].

Супрессорный эффект T_{nr} не ограничивается Т-клетками, специфичными к аутоантигенам. Влияние распространяется на все микроокружение лимфоцитов, взаимодействующих с APC, с которыми активированные $CD4^+CD25^{high+}$ -Т-лимфоциты вступили в контакт [17, 19]. Так, лимфоциты, распознавшие чужеродные антигены (патогены, аллергены, антигены пищи), подвергаются супрессии [24]. Одновременно с этим возрастает риск развития инфекционных заболеваний, поскольку супрессорный эффект распространяется как на $CD4^+$ -, так и на $CD8^+$ -лимфоциты, что приводит к снижению продукции ими IFN- γ [24], а также на ДК и моноциты [8].

Регуляторная функция $CD4^+CD25^{high}$ -Т-лимфоцитов осуществляется посредством оказания цитотоксического эффекта на клетку-мишень при помощи перфорина, гранзима А и CD18 без участия Fas. Мишенями цитотоксичности могут быть рядом расположенные $CD4^+$ -, $CD8^+$ -Т-клетки, моноциты, ДК, антигенпрезентирующие В-клетки [6, 8, 24].

Еще один механизм супрессии периферических Т-клеток, используемый T_{nr}, – связывание молекул B7 на клетках-мишенях, через которые идет негативный сигнал. Клетки-мишени с низким уровнем экспрессии B7 устойчивы к супрессорным влияниям $CD4^+CD25^{high}$ -Т-лимфоцитов [13, 23]. $CD4^+CD25^{high}$ -Т-лимфоциты могут оказывать супрессорный эффект через продукцию TGF- β и экспрессию его на мембране клетки. T_{nr} подавляют экспрессию костимулирующих молекул на APC, что блокирует их функциональную активность [5, 13].

Регуляторная активность может быть индуцирована у наивных Т-клеток рядом факторов микроокружения. Так, показано вовлечение в процессы супрессии клеток, активированных в процессе культивирования. Это индуцибельные регуляторные клетки – Tr1- и Th3-лимфоциты. В отличие от выделенных из тимуса $CD4^+CD25^{high}$ -Т-лимфоцитов большинство T_{ir} оказывают супрессорное влияние посредством секреции цитокинов [4, 13].

$CD4^+$ -Т-лимфоциты, продуцирующие TGF- β , – уникальная субпопуляция Т-клеток – Th3 [22]. Активирование Th3 происходит в присутствии TGF- β , IL-4, 10. Необходимым фактором активации является экспрессия на поверхности клетки молекул CD86 и CTLA-4, а также угнетение активности IL-12 [24]. Клоны Th3 возникают в основном после поступления в организм чужеродных антигенов *per os* и находятся в слизистой оболочке кишечника. На развитие данной субпопуляции влияет цитокиновое микроокружение, а именно высокие уровни TGF- β и присутствие ДК в состоянии активации, которое отличается от активации, необходимой для дифференцировки Т-лимфоцитов в Th1 или Th2 [21]. Th3 быстрее, чем эффекторные Т-клетки, взаимодействуют с APC, с которыми должны вступить в контакт эффекторные лимфоциты, и оказывают на них супрессорное влияние паракринно, выделяя TGF- β [24].

Th3 экспрессируют на своей поверхности CTLA-4. Связывание данной адгезивной молекулы приводит к секреции TGF- β . Кроме того, Th3 несут на своей поверхности молекулы FoxP3 и CD25, экспрессия которых усиливается после обработки клеток данной субпопуляции TGF- β . Основной супрессорный механизм Th3 – продукция TGF- β , подавляющего пролиферацию Th1 и Th2 [17, 19].

Еще одна субпопуляция регуляторных Т-лимфоцитов – T_{ir} – Т-регуляторы 1. Продукция IL-10 – отличительная черта данных Т-лимфоцитов. Эти клетки, специфичные к различным антигенам, в том числе к аутоантигенам, могут быть обнаружены преимущественно в слизистой оболочке ЖКТ. Развитие

Tr1 определяется активацией лимфоцита через TCR и присутствием в микроокружении значительных концентраций TGF- β и IL-10. Кроме того, необходимыми условиями являются наличие небольших доз антигена и повторный контакт между APC и $CD4^+$ -Т-клеткой [24].

Продуцирующие IL-10 Tr1 могут быть индуцированы *in vitro* при дифференцировке наивных $CD4^+$ -клеток в присутствии IL-10 (при взаимодействии с TNF- α), повторной стимуляцией незрелыми ДК, активацией анти-CD3- или анти-CD46-антителами, но наиболее часто $CD4^+CD25^{high}$ -Т-лимфоцитами, экспрессирующими $\alpha 4\beta 7$ -интегрин [22].

In vitro Tr1, как и T_{nr}, находятся в состоянии анергии и экспрессируют CD152 [21]. Однако в отличие от $CD4^+CD25^{high}$ -Т-лимфоцитов Tr1 не экспрессируют с высокой плотностью CD25 или FoxP3 и не проявляют супрессорную активность посредством межклеточных взаимодействий [4]. В то же время установлено, что в присутствии анти-CD3/CD46-антител Tr1 проявляли цитотоксическую активность, индуцируя в клетке-мишени апоптоз путем синтеза гранзима В и перфорина [14].

Цитокиновый профиль Tr1 включает продукцию IL-10, в меньшей степени TGF- β и IFN- γ [22]. IL-10 и, вероятно, TGF- β являются основными факторами реализации супрессорного влияния на пролиферацию и цитокиновую продукцию Th1, Th2, $CD4^+CD25^{high}$ -Т-лимфоцитов [24]. Показано, что Tr1 способны угнетать продукцию иммуноглобулинов плазмочитами и модулировать антигенпрезентирующую активность макрофагов и ДК [7].

Tr1 имеют ограниченный ростовой потенциал (вследствие продукции значительной концентрации IL-10), хотя они могут пролиферировать под влиянием IL-15. Избыток данной субпопуляции лимфоцитов может провоцировать развитие инфекционных заболеваний, таких как туберкулез [23] и болезнь Лайма [19]. Некоторые инфекционные агенты (например, вирус Эпштейна – Барр и цитомегаловирус) используют этот феномен, продуцируя молекулы, аналогичные IL-10 [13, 20].

Также к субпопуляции лимфоцитов, обладающих регуляторными функциями, относят подмножество двойных отрицательных лимфоцитов $CD4^-CD8^-$ – регуляторные Т-клетки. Они не экспрессируют ни CD4, ни CD8, но экспрессируют CD3 и $\alpha\beta$ -клеточный рецептор. Эта субпопуляция лимфоцитов способна ингибировать антигенспецифический иммунный ответ, опосредованный эффекторными $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-клетками. В частности, показана их способность подавлять иммунологическое отторжение трансплантата. Такие регуляторные Т-клетки используют различные механизмы, чтобы обеспечить супрессию иммунного ответа. Например, они приводят к гибели Т-лимфоцитов через проапоптотический путь CD95-CD95L, также они подавляют экспрессию костимулирующих молекул CD80 и CD86 на ДК [19, 24].

Биологические эффекты, осуществляемые регуляторными Т-лимфоцитами, схематично можно представить следующим образом (рисунок).

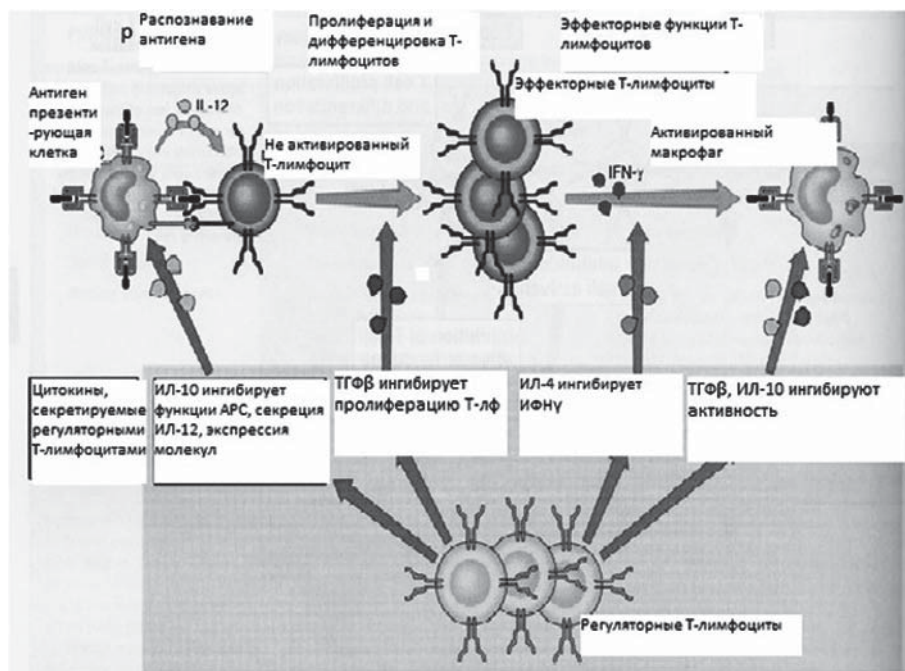


Рис. Физиологические функции Т-лимфоцитов

Заключение. Показано, что Т-лимфоциты являются клетками, контролирующими развитие адаптивного иммунного ответа. Именно они обеспечивают динамическое равновесие эффектов клеточных и гуморальных факторов иммунной системы. Особо сложными механизмами, обеспечивающими поддержание иммунного гомеостаза, обладают популяции регуляторных Т-лимфоцитов. Данные клетки отличаются как фенотипически, так и функциональной гетерогенностью. Однако, несмотря на то, что известны многие тонкие механизмы регуляции ими иммунных процессов, окончательное понимание этих механизмов еще не достигнуто. Очевидно, что регуляторные клетки с супрессорной активностью играют особо важную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний, рецидивирующих и персистирующих инфекций, аллергических реакций, опухолеассоциированных процессов. Вероятно, что дальнейшие исследования, которые позволят выявить новые механизмы регуляции иммунологических процессов, откроют перспективы как понимания развития и функционирования этих клеточных субпопуляций, так и выработки новых подходов в терапии иммунопатологии.

Литература

- Москалев, А.В. Общая иммунология с основами клинической иммунологии / А.В. Москалев, В.Б. Сбойчаков, А.С. Рудой. – М.: Гэотар-Медиа, 2015. – 351 с.
- Москалев, А.В. Роль нейтрофильных гранулоцитов в иммунновоспалительном процессе / А.В. Москалев [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2016. – № 4 (56). – С. 191–195.
- Москалев, А.В. Аутоиммунные заболевания. Диагностика и лечение / А.В. Москалев [и др.]. – М.: Гэотар-Медиа, 2017. – 218 с.
- Москалев, А.В. Роль хемокинов в развитии противовирусного иммунного ответа / А.В. Москалев, А.С. Рудой, В.Я. Апчел // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2017. – № 3 (59). – С. 183–189.
- Тотоян, А.А. Клетки иммунной системы / А.А. Тотоян, И.С. Фрейндлин. – СПб: Наука, 2000. – Т. 2. – 231 с.
- Хаитов, Р.М. Иммунология / Р.М. Хаитов, Г.А. Игнатъева, И.Г. Сидорович. – М.: Медицина, 2000. – 432 с.
- Ярилин, А.А. Иммунология / А.А. Ярилин. – Гэотар-Медиа, М.: 2010. – 749 с.
- Abbas, A.K. Cellular and Molecular Immunology. – 9-th edition / A.K. Abbas, A.H. Lichtman, S. Pillai. – Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company, 2018. – 565 p.
- Beck, L.A. Functional analysis of the chemokine receptor CCR3 on airway epithelial cells / L.A. Beck [et al.] // J. Immunol. – 2006. – Vol. 177, № 5. – P. 3344–3354.
- Belkaid, Y. Natural regulatory T cells in infectious disease / Y. Belkaid, B.T. Rose // Nature Immunol. – 2005. – Vol. 6, № 4. – P. 353–360.
- Cao, D. Isolation and functional characterization of regulatory CD25+CD4+ T cells from the target organ of patients with rheumatoid arthritis / D. Cao [et al.] // Eur. J. Immunol. – 2003. – Vol. 33, № 1. – P. 215–223.
- Cottrez, F. Specialization in tolerance: innate CD4+CD25+ versus acquired TR1 and TH3 regulatory T cells / F. Cottrez, H. Groux // Transplantation. – 2004. – Vol. 77, № 1. – P. 12–15.
- Fehervari, Z. CD4+ Tregs and immune control / Z. Fehervari, S. Sakaguchi // J. Clin. Invest. – 2004. – Vol. 114, № 9. – P. 1209–1217.
- Hori, S. Foxp3: a critical regulator of the development and function of regulatory T cells / S. Hori, S. Sakaguchi // Microbes Infect. – 2004. – Vol. 6, № 8. – P. 745–751.
- Gershwin, M.E. Liver immunology / M.E. Gershwin, J.M. Vierling, M.P. Manns. – Philadelphia: Hanley and Belfus, Inc., 2003. – 498 p.
- Kawashima, M. mRNA quantification of T-bet, GATA-3, IFN-γ, and IL-4 shows a defective Th1 immune response in the peripheral blood from rheumatoid arthritis patients: link with disease activity / M. Kawashima, P. Miossec // J. Clin. Immunol. – 2005. – Vol. 25, № 3. – P. 209–214.

17. Kidd, P. Th1/Th2 balance: the hypothesis, its limitations, and implications for health and disease / P. Kidd // *Altern. Med. Rev.* – 2003. – Vol. 8, № 3. – P. 223–246.
18. Lana, R.Y. Regulatory T cells: development, function and role in auto-immunity / R.Y. Lana // *Autoimmunity Reviews.* – 2005. – Vol. 4, № 6. – P. 351–363.
19. Mahon, C.R. Clinical laboratory immunology / C.R. Mahon, D. Tice // New Jersey: Upper Saddle River, 2006. – 325 p.
20. Marques, C.P. Interleukin-10 attenuates production of HSV-induced inflammatory mediators by human microglia / C.P. Marques [et al.] // *Glia.* – 2004. – Vol. 47, № 4. – P. 358–366.
21. Mercer, J. C. Natural killer T-cells: rapid responders controlling immunity and disease / J.C. Mercer, M.J. Ragin // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2005. – Vol. 37, № 7. – P. 1337–1343.
22. Mottonen, M. CD4+ CD25+ T cells with the phenotypic and functional characteristics of regulatory T cells are enriched in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis / M. Mottonen [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2005. – Vol. 140, № 2. – P. 360–367.
23. Rose, N.R. The autoimmune diseases. – fifth edition / N.R. Rose, I.R. Mackay. – Philadelphia, 2018. – 1265 p.
24. Zabriskie, J.B. Essential clinical immunology / J.B. Zabriskie – N.Y., 2009. – 362 p.

A.V. Moskalev, B.Yu. Gumilevskiy, A.V. Apchel, V.N. Tsygan

T- lymphocytes — «censorial» cells of immune system

Abstract. The characteristic of population T-lymphocytes is presented. The variety of effects of these cells is connected with presence of many subpopulations which name small subpopulations helper T-lymphocytes: Th1, Th2, Th3, Th9, Th17, Th22. Mechanisms of activation of these cells and their role in development of mechanisms of the adaptive immune answer, and also possible variants of development of immune dysfunctions and an immune pathology are described. However, the leading part is allocated to the characteristic regulatory T-lymphocytes. From all subpopulations regulatory lymphocytes subpopulation CD4+CD25+high-T-lymphocytes. Regulatory function autoimmunity a from these cells is most well investigated is shown already at early age. Given subpopulation T-lymphocytes is capable to render suppressor influence on various types immunocompetent the cells providing functioning both congenital, and got immunity. Very important role in functioning CD4+CD25+high-T-lymphocytes belongs transcriptional to factor FoxP3. It is established, that FoxP3 renders negative effect on activation of T-cells, possibly, owing to oppression efferent functions interleukin 2. Suppressor the effect of these cells is not limited to the T-cells specific to self-antigens. Their influence extends on all microenvironment lymphocytes. Regulatory function CD4+CD25+high-T-lymphocytes is carried out by means of rendering cytotoxic effect on a cell-target by means of perforins, granzyme A and CD18 without participation of a Fas-receptor. CD4+CD25+high-T-lymphocytes can render suppressor effect through production transforming growth the factor and expression him on a membrane of a cell. Except for these cells are described Th3-lymphocytes and inducible regulatory cells. Effects which they cause, are connected with production transforming growth the factor, interleukins 4 and 10. The given biological functions lead to oppression of production of antibodies plasmacytes and modulate presenter activity of macrophages and dendritic cells.

Key words: lymphocytes, helper T-lymphocytes, cytokines, chemokines, transcriptional factor, regulatory T-lymphocytes, receptor, macrophage, dendritic cells, plasmacytes.

Контактный телефон: 8-921-989-17-42; e-mail: vmeda-nio@mil.ru