

## РОЛЬ СУБПОПУЛЯЦИИ ЕСТЕСТВЕННЫХ РЕГУЛЯТОРНЫХ CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Т-КЛЕТОК В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

АКИНФИЕВА О. В., БУБНОВА Л. Н.

ФГУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии»,  
Санкт-Петербург

**Акинфиева О. В., Бубнова Л. Н.** Роль субпопуляции естественных регуляторных CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Т-клеток в норме и при патологии // Мед. академ. журн. 2010. Т. 10. № 2. Р. 5–16. ФГУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии», Санкт-Петербург, 193024, ул. 2-я Советская, 16.

Естественные регуляторные CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Т-лимфоциты (T<sub>рег</sub>-клетки) играют ключевую роль в поддержании нормального иммунного гомеостаза. T<sub>рег</sub>-клетки ингибируют активность эффекторных Т-лимфоцитов, участвуя в предотвращении развития аутоиммунных процессов, тогда как подавление их активности может приводить к возникновению тяжелых или фатальных аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваний. Показана роль CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T<sub>рег</sub>-клеток в супрессии реакции трансплантат против хозяина, предотвращении развития аллергических реакций, а также подавлении иммунного ответа при поражении организма патогенами. В организме пациентов со злокачественными новообразованиями T<sub>рег</sub>-клетки подавляют противоопухолевый иммунный ответ.

**Ключевые слова:** CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T<sub>рег</sub>-клетки, аутоиммунные заболевания, эффекторные Т-лимфоциты, аллергические реакции, противоопухолевый иммунный ответ.

**Akinfieva O. V., Bubnova L. N.** The role of naturally occurring regulatory CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T-cell subpopulation in the normal state and in various diseases // Med. Acad. Journ. 2010. Vol. 10. № 2. P. 5–16. Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg, 193024.

Naturally occurring regulatory CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T cells (Treg cells) play a crucial role in the maintenance of normal immunohomeostasis. T<sub>рег</sub> cells suppress the activity of effector T cells thus taking part in the prevention of the development of autoimmune processes, whereas the inhibition of Treg cells activity can lead to the manifestation of severe or even fatal autoimmune and lymphoproliferative diseases. It has been shown that CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Treg cells play an important role in the suppression of graft-versus-host reaction, in the prevention of the development of allergic disorders and in the suppression of immune response to opportunistic pathogens. In patients with malignant neoplasms T<sub>рег</sub> cells inhibit the productive immune response against tumor.

**Key words:** CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Treg cells, autoimmune diseases, effector T cells, allergic disorders, immune response against tumor.

Для корреспонденции: Акинфиева Ольга Викторовна, тел. 717-08-90, факс 717-20-87, тел. 8-911-187-19-38, e-mail: olgaakinf@yandex.ru

### ВВЕДЕНИЕ

Естественные регуляторные Т-лимфоциты (T<sub>рег</sub>-клетки) специализируются на подавлении излишней активности иммунной системы. В середине 90-х гг. S. Sakaguchi и соавт. установили, что субпопуляция Т-лимфоцитов, экспрессирующих поверхностные клеточные маркеры CD4 и CD25 (α-цепь рецептора IL-2), предотвращает развитие аутоиммунных заболеваний у мышей. Эти клетки формируются в процессе нормальной дифференцировки в тимусе, а не под действием антигенной стимуляции, и поэтому они получили название естественных регуляторных Т-клеток [44, 61, 62].

В процессе нормального постэмбрионального развития CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T<sub>рег</sub>-клетки формируются в тимусе и на 4–5-й день после рождения расселяются в периферические лимфоидные ткани. Перенос популяции сингенных Т-клеток бестимульным мышам линии nude, из которых путем обработки моноклональными антителами были удалены CD25<sup>+</sup>-лимфо-

циты, приводит не только к восстановлению аутоиммунной реактивности, но и к сопутствующему развитию тяжелого аутоиммунного поражения ряда органов (желудка, половых, слюнных, щитовидной и поджелудочной желез). Добавление к вводимой суспензии CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Т-клеток предотвращает развитие аутоиммунного процесса [2, 61].

В норме CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Т-клетки составляют около 5–10% общей популяции CD4<sup>+</sup> Т-клеток периферической крови у взрослых мышей. У человека функции регуляторных Т-лимфоцитов выполняют не все CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Т-клетки, а только их фракция с высоким уровнем экспрессии CD25 (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>(high)-клетки). Содержание этих клеток 2–6% относительно популяции лимфоцитов в норме. В тимусе человека содержание CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Т-клеток составляет около 5%. При старении организма уровень T<sub>рег</sub>-клеток в крови несколько повышается, однако существенных изменений их функциональной активности не происходит [16, 27].

$T_{reg}$ -клетки играют ключевую роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний, в развитии толерантности к трансплантационным антигенам, участвуют в формировании иммунологической толерантности к опухолевым антигенам, отвечают за развитие аллергических реакций, участвуют в ответе иммунной системы на проникшие в организм инфекционные агенты, а также влияют на иммунологические механизмы вынашивания плода [28, 61].

## ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РЕГУЛЯТОРНЫХ Т-КЛЕТОК

Один из наиболее важных маркеров  $T_{reg}$ -клеток – антиген CD25, альфа-цепь рецептора IL-2, который является основным индуктором этих клеток. Необходимость CD25 для поддержания функциональной активности  $T_{reg}$ -клеток была показана в ряде исследований на трансгенных мышах, дефицитных по IL-2, альфа-цепи IL-2 (CD25) или бета-цепи IL-2 (CD122). Пониженное количество  $CD4^+CD25^+$  Т-клеток в тимусе и в периферических лимфоидных органах мышей вызывало гиперпролиферацию Т-лимфоцитов и развитие аутоиммунных расстройств [57].

Другими молекулами, экспрессируемыми  $T_{reg}$ -клетками, являются CD5, CD152 (цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген-4, CTLA-4), GITR (индуцируемый глюкокортикоидами TNF-подобный рецептор) [27]. Следует отметить, что литературные источники не всегда согласуются между собой по наличию других маркеров  $CD4^+CD25^+$  Т-клеток. Ряд авторов указывает на набор молекул, характерных для наивных Т-клеток: CD45RA (у мышей CD45RB), CD62L (L-селектин), тогда как в других работах сообщается, что  $T_{reg}$ -клетки экспрессируют молекулы, свойственные активированным Т-лимфоцитам и клеткам памяти, – CD103 ( $\alpha E\beta$  – интегрин), CD69, CD54 (ICAM-1). По-видимому, данные разночтения связаны с активационным статусом  $CD4^+CD25^+$  Т-лимфоцитов [18, 22]. С молекулой CTLA-4 связывают реализацию супрессорной функции  $T_{reg}$ -клеток [40].  $CD4^+CD25^+$  Т-лимфоциты экспрессируют также ряд толл-подобных рецепторов: TLR-4, TLR-5, TLR-7 и TLR-8 экспрессируются на  $T_{reg}$ -клетках селективно, тогда как TLR-1, TLR-2 и TLR-6 определяются и на других субпопуляциях  $CD4^+$  Т-клеток [60].

Одним из наиболее значимых маркеров субпопуляции  $T_{reg}$ -клеток является Foxp3 – транскрипционный фактор, локализующийся внутриклеточно [5, 29, 37]. Белок Foxp3 (скурфин) обладает ДНК-связывающим доменом winged helix или forkhead box (FOX). Было установлено, что мутация гена Foxp3 у мышей, сцепленная с хромосомой X, вызывает образование функционально неактивного белка скурфина с укороченным ДНК-связывающим доме-

ном. При этом у мышей развивается полиорганная лимфоидная инфильтрация (увеличение селезенки, лимфатических узлов, печени), гиперактивация  $CD4^+$  Т-клеток, гиперпродукция провоспалительных цитокинов, что приводит к гибели особей при гомозиготном наследовании через 3–4 нед после рождения [28, 33, 41, 61].

У человека мутация гена FOXP3 приводит к возникновению IPЕХ-синдрома (Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked syndrome), который проявляется развитием аутоиммунного поражения органов эндокринной системы, кожных покровов и ЖКТ [32]. Исследования показали, что мутации гена Foxp3 сопровождаются подавлением супрессорной активности  $T_{reg}$ -клеток, что приводит к гиперактивации и гиперпролиферации Т-лимфоцитов и развитию аутоиммунных заболеваний. При трансдукции гена Foxp3 в Т-лимфоциты, последние начинают экспрессировать антигены CD25, CTLA-4, GITR, CD103 и проявлять супрессорную активность [29]. Таким образом, результаты исследований  $T_{reg}$ -клеток мышей позволили авторам сделать следующий вывод: транскрипционный фактор Foxp3 определяет функциональную активность  $T_{reg}$ -клеток как иммунорегуляторов [5, 32, 34, 37].

У человека ген FOXP3 располагается в сегменте p11.23-q13.3 хромосомы X. Ген FOXP3 имеет 11 экзонов. Установлено, что данный ген гомологичен соответствующему гену мыши на 86%. Ген FOXP3 экспрессируется в клетках тимуса, селезенки и лимфатических узлов. Транскрипционный фактор, кодируемый данным геном, содержит 431 аминокислотный остаток. В состав белка Foxp3 входят следующие домены (от N-конца к С-концу): домен, богатый пролином (proline-rich domain), домен «цинковых пальцев» (zinc finger domain), домен лейциновой «застежки» (Zip-domain), а также домен «вилочатой головки» (forkhead domain). Последний домен связывается с промоторными участками некоторых генов, определяя функциональную активность скурфина как транскрипционного фактора [32, 37].

Практически во всех клетках с высоким уровнем экспрессии CD25 обнаружен транскрипционный фактор Foxp3, тогда как в  $CD4^+$  Т-лимфоцитах с низким уровнем экспрессии CD25 белок Foxp3 идентифицируется не всегда [33]. Кроме того, Foxp3 экспрессируется небольшой фракцией  $CD25^-$ -клеток человека (клеток с фенотипом  $Foxp3^+CD4^+CD25^-CTLA-4^+GITR^+$ ), а также клетками с фенотипом  $CD8^+CD28^-$  [68, 84]. Обнаружены клетки с фенотипом  $CD8^+CD25^+CD69^+CTLA-4^+Foxp3^+$ , обладающие регуляторной активностью. Несмотря на отсутствие прямой корреляции между экспрессией кластеров дифференцировки CD4 и CD25 на  $T_{reg}$ -клетках и экспрессией транскрипционного фактора Foxp3, иссле-

дователи в настоящее время склонны считать Foxp3 наиболее значимым фактором, определяющим супрессорную активность T<sub>reg</sub>-клеток [29].

### ОНТОГЕНЕЗ И РАЗВИТИЕ ЕСТЕСТВЕННЫХ РЕГУЛЯТОРНЫХ Т-КЛЕТОК В ТИМУСЕ И В ПЕРИФЕРИЧЕСКОМ ОТДЕЛЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Развитие T<sub>reg</sub>-клеток происходит преимущественно в тимусе. Необходимым элементом развития T<sub>reg</sub>-клеток является взаимодействие их TCR-рецептора с комплексами МНС-аутоантигены; нокаут гена α-цепи TCR мышей приводит к нарушению развития CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T<sub>reg</sub>-клеток. При отрицательной селекции допустимый порог аффинности рецептора TCR этих клеток к аутоантигенам выше, чем для других тимоцитов. Поскольку основной функцией T<sub>reg</sub>-клеток является подавление активности Т-эффекторных клеток, достаточно высокое сродство к аутоантигенам T<sub>reg</sub>-клеток не приводит к аутоагрессии, а напротив, позволяет ингибировать возможную активность, проявляемую аутоагрессивными эффекторными клетками [16, 27].

Для развития T<sub>reg</sub>-клеток из CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов необходимо участие костимулирующей молекулы CD28, а также IL-2. Некоторыми исследователями получены данные, согласно которым CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>CD25<sup>-</sup> тимоциты могут превращаться в T<sub>reg</sub>-лимфоциты под влиянием дендритных клеток и телец Гассалья медуллярной зоны тимуса. При этом

эпителиальные клетки телец Гассалья вырабатывают цитокин TSLP (тимический стромальный лимфопоэтин), функция которого заключается в индукции экспрессии дендритными клетками костимулирующих молекул CD80 и CD86 [77].

Последние этапы развития T<sub>reg</sub>-лимфоциты проходят в периферическом отделе иммунной системы. В тимусе CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Т-лимфоциты, успешно прошедшие селекцию, экспрессируют молекулу CD69. T<sub>reg</sub>-лимфоциты появляются в тимусе на 13-й нед внутриутробного развития. На 14-й нед они обнаруживаются в периферических лимфоидных органах плода, где проявляют супрессорную активность [15, 27].

Согласно результатам ряда исследований, наивные CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> Т-лимфоциты при контакте с аутоантигенами на периферии начинают экспрессировать CD25 и приобретают супрессорную активность. Показана ключевая роль трансформирующего фактора роста TGF-β и IL-2 в генерации, а также поддержании уровня T<sub>reg</sub>-лимфоцитов на периферии [27] (рис. 1).

У мышей с нокаутом гена TGF-β1 наблюдается снижение содержания CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>-клеток, обладающих супрессорной активностью, в периферическом отделе иммунной системы, но не в тимусе. Сильная костимуляция через CD28, а также действие IL-4 предотвращает образование T<sub>reg</sub>-лимфоцитов из наивных Т-клеток [27].

Аутоантигены, распознаваемые наивными Т-лимфоцитами на периферии, презентуются Т-клеткам незрелыми дендритными клетками. Обра-

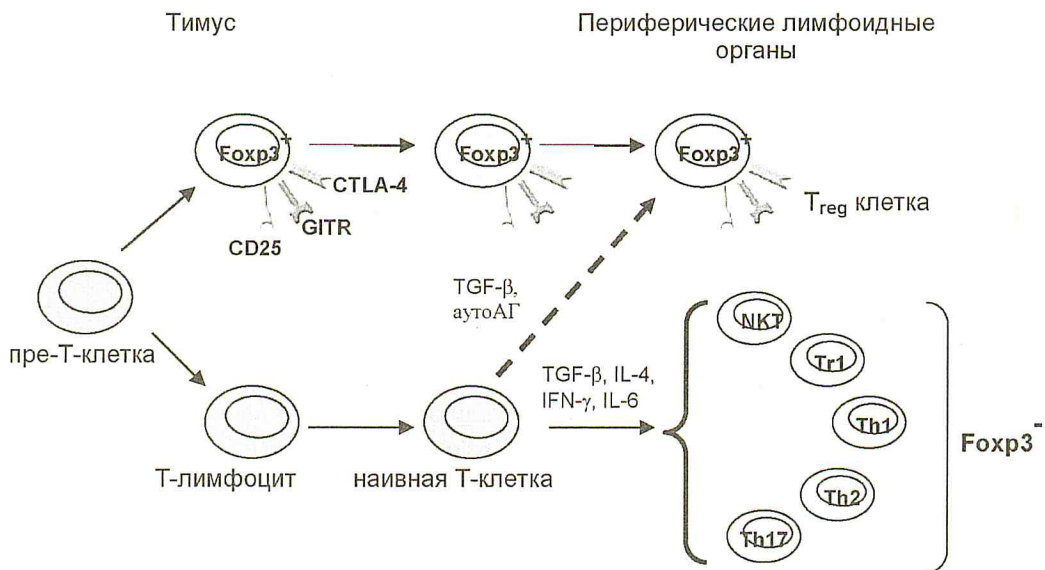


Рис. 1. Развитие естественных регуляторных Т-клеток в тимусе и в периферическом отделе иммунной системы. Образование и первые этапы развития T<sub>reg</sub>-клеток происходят в тимусе; на периферии T<sub>reg</sub>-клетки проходят заключительные этапы развития. Показана возможность образования T<sub>reg</sub>-лимфоцитов из наивных Т-клеток на периферии. Образование эффекторных Т-лимфоцитов (Th1, Th2, NK1 и др.) происходит в периферических лимфоидных органах и включает влияние целого спектра регуляторных факторов (TGF-β, IL-4, IFN-γ и др.) [27]

ботка незрелых дендритных АПК супрессорными цитокинами (IL-10, TGF- $\beta$ ), блокада сигнального пути, приводящего к формированию транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B, а также другие факторы усиливают способность этих клеток индуцировать развитие T<sub>reg</sub>-лимфоцитов. Основным цитокином, стимулирующим пролиферацию T<sub>reg</sub>-лимфоцитов, является IL-7 [61].

Таким образом, по всей видимости, существует два основных процесса образования T<sub>reg</sub>-лимфоцитов в периферических отделах иммунной системы: с одной стороны, незрелые регуляторные Т-клетки проходят на периферии последние этапы дифференцировки, индуцированные в тимусе, с другой стороны, T<sub>reg</sub>-лимфоциты могут образовываться из наивных Т-лимфоцитов под влиянием незрелых дендритных клеток и регуляторных факторов [61, 62].

### ХАРАКТЕРИСТИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЕСТЕСТВЕННЫХ РЕГУЛЯТОРНЫХ Т-ЛИМФОЦИТОВ

Активация T<sub>reg</sub>-лимфоцитов осуществляется путем презентации им аутоантигенов незрелыми дендритными клетками. T<sub>reg</sub>-лимфоциты характеризуются более высоким сродством Т-клеточного рецептора к антигену, по сравнению с другими Т-клетками, так как дозы антигенного пептида, необходимые для активации T<sub>reg</sub>-лимфоцитов, оказываются в 10–100 раз меньше, чем те, которые требуются для активации эффекторных Т-клеток [75]. Для активации и пролиферации T<sub>reg</sub>-клеток также необходимо воздействие IL-2. У мышей с нокаутом гена IL-2, а также с мутациями генов, кодирующих факторы, ответственные за передачу сигнала с рецептора IL-2, наблюдается снижение содержания CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T<sub>reg</sub>-клеток. TGF- $\beta$  также способен индуцировать активность T<sub>reg</sub>-клеток. IL-4 предотвращает апоптоз T<sub>reg</sub>-лимфоцитов, усиливает их пролиферацию и повышает их супрессорную активность (данные свойства IL-4 проявляются в культуре T<sub>reg</sub>-клеток, их мишеней и АПК). Эффект IL-4 на изолированные T<sub>reg</sub>-лимфоциты заключается в ослаблении их супрессорной активности и экспрессии Foxp3 [75].

Основными клетками-мишенями T<sub>reg</sub>-клеток являются Т-эффекторы с фенотипом CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> и CD8<sup>+</sup>, отвечающие на аутоантиген, а также В-лимфоциты [53]. Наивные Т-лимфоциты отличаются большей чувствительностью к действию T<sub>reg</sub>-клеток, чем Т-хелперы 1 и 2 типа и Т-клетки памяти. Данные клеточные популяции находятся в прямом контакте в зародышевых центрах и в зонах смешанной локализации Т- и В-лимфоцитов [46].

По-видимому, при активации T<sub>reg</sub>-клеток механизм внутриклеточной сигнализации включает ак-

тивацию факторов Rap-1 и Akt, однако внутриклеточные каскады реакций с участием фактора Ras, а также киназы MEK1, MEK2, Erk1, Erk2 при этом не задействованы. Функция IL-2 заключается в стимуляции повышения экспрессии BCL-XL и активации киназы Erk1 и Erk2 [75].

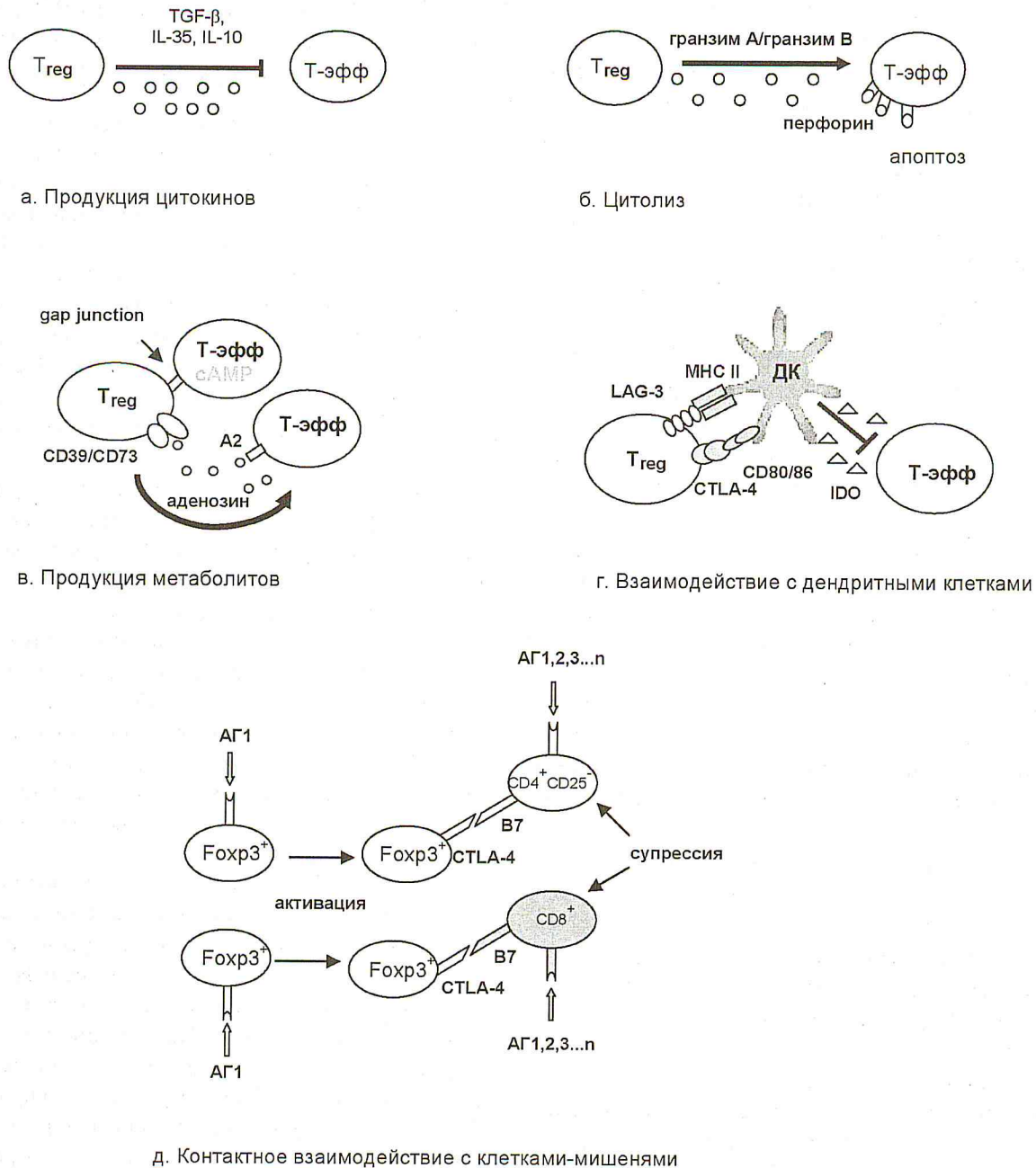
В осуществлении супрессорного эффекта T<sub>reg</sub>-клеток может участвовать несколько механизмов.

Во-первых, активированные T<sub>reg</sub>-клетки секретируют в значительном количестве IL-10 и TGF- $\beta$ , а также IL-2, IFN- $\gamma$ , IL-6 [75, 87]. Некоторыми исследователями получены данные, согласно которым IL-10 и TGF- $\beta$  способны опосредовать ингибирующий эффект T<sub>reg</sub>-клеток на Т-эффекторные клетки [39] (рис. 2а). Например, в моделях УФ-индуцированного возникновения злокачественных опухолей у мышей IL-10, продуцируемый T<sub>reg</sub>-клетками, играет важную роль в ингибировании механизмов противоопухолевого иммунитета [47].

TGF- $\beta$ , выделяемый T<sub>reg</sub>-клетками, участвует в подавлении аллергических реакций у человека [39]. Однако по вопросам о роли IL-10 и TGF- $\beta$ -опосредованного супрессорного действия T<sub>reg</sub>-лимфоцитов на Т-эффекторные клетки имеются определенные разногласия [65].

В качестве одного из механизмов реализации супрессорного эффекта рассматривается способность T<sub>reg</sub>-клеток секретировать гранзим А, гранзим В, а также перфорин, опосредующие апоптоз клеток-мишеней [75] (рис. 2б). T<sub>reg</sub>-клетки способны лизировать В-лимфоциты с помощью гранзима В и перфорина [86]. Получены данные, согласно которым T<sub>reg</sub>-лимфоциты подавляют способность NK-клеток лизировать опухолевые клетки путем лизиса самих NK-клеток посредством гранзима В и перфорина [13]. Согласно некоторым более ранним исследованиям, подавление пролиферации Т-эффекторных клеток с помощью гранзима В протекает перфорин-независимо [35].

Т-регуляторные клетки также способны подавлять активность эффекторных Т-лимфоцитов по аденозин-зависимому пути [75] (рис. 2в). CD39 и CD73, экспрессируемые T<sub>reg</sub>-клетками, продуцируют во внеклеточное пространство аденозин, связывающийся с A2A-аденозиновым рецептором эффекторных Т-клеток и вызывающий супрессорный эффект [12, 20]. Кроме того, связывание аденозина с A2A-рецептором стимулирует образование адаптивных T<sub>reg</sub>-клеток путем подавления продукции IL-6 и стимуляции секреции TGF- $\beta$  клетками-мишенями [83]. В свою очередь, TGF- $\beta$  способствует дифференцировке T<sub>reg</sub>-клеток, тогда как IL-6 ингибирует образование T<sub>reg</sub>-лимфоцитов, стимулируя образование провоспалительных T17-клеток [56]. Некоторыми исследователями была показана возможность переноса молекулы вторично-



д. Контактное взаимодействие с клетками-мишенями

Рис. 2. Механизмы реализации супрессорного эффекта T<sub>reg</sub>-клеток:

а – продукция цитокинов, обладающих ингибирующими свойствами (IL-10, IL-35, TGFβ); б – цитотоксичность: включает образование T<sub>reg</sub>-клетками гранзима А, В и перфорина; в – продукция метаболитов, включающих аденозин и сАМР; г – взаимодействие с дендритными клетками: включает Lag3-МНС II-опосредованное подавление развития дендритных клеток, а также CTLA-4-CD80/CD86-зависимую индукцию образования IDO дендритными клетками; д – осуществление контактного взаимодействия T<sub>reg</sub>-клеток с клетками-мишенями требует взаимодействия CTLA-4- и B7-молекул. Регуляторные Т-клетки и Т-клетки-мишени могут не совпадать по активирующим антигенам (на схеме АГ1 активируют T<sub>reg</sub>-клетки; АГ 1,2,3...n активируют Т-клетки-мишени) [60, 75]

го мессенджера сАМР, обладающего ингибирующим действием, из T<sub>reg</sub>-клеток в эффекторные Т-лимфоциты посредством щелевых мембранных контактов gap junctions [11].

T<sub>reg</sub>-клетки могут не только напрямую влиять на активность эффекторных Т-клеток, но и действовать на них опосредованно, через дендритные клетки [75] (рис. 2г). T<sub>reg</sub>-лимфоциты стимулируют подавление

антигенпрезентирующими клетками активности Т-эффекторных клеток с помощью сигнальных молекул, обладающих ингибирующим действием. В основе данного механизма лежит, по-видимому, взаимодействие между цитотоксическим Т-лимфоцитарным антигеном CTLA-4 Т<sub>reg</sub>-клеток и молекулами CD80 и/или CD86, экспрессируемыми дендритными клетками [50]. Сигнал, передаваемый таким образом

$T_{reg}$ -лимфоцитами, стимулирует продукцию дендритными клетками иммуносупрессирующей молекулы индоламин 2,3-диоксигеназы (IDO). IDO связывается с соответствующими рецепторами Т-эффекторных клеток и индуцирует катаболизм триптофана с образованием про-апоптотических метаболитов [26, 50].

Согласно недавно проведенным исследованиям, ген активации лимфоцитов Lag3, кодирующий белок Lag3, так же известный, как CD223, блокирует процесс развития дендритных клеток и их способность стимулировать Т-эффекторные клетки [80]. Lag3 является гомологом антигена CD4, связывающегося с молекулами МНС класса II с очень высокой аффинностью, и играет важную роль в проявлении  $T_{reg}$ -клетками супрессорных свойств. Lag3, связываясь с молекулами МНС класса II дендритных клеток, запускает в этих клетках сигнальный каскад с участием мотива иммунорецептора, активируемого тирозином ITAM, а также молекул FcγRγ, ERK-киназы и тирозинфосфатазы SHP1, содержащей домен SH2, в результате чего дендритные клетки теряют способность активировать эффекторные Т-лимфоциты [38, 45].

Еще один механизм реализации супрессорного действия  $T_{reg}$ -лимфоцитов заключается в их контактом взаимодействии с клетками-мишенями [60, 70, 71] (рис. 2д). По-видимому, мембранные молекулы CTLA-4 регуляторных Т-лимфоцитов входят в прямой контакт с молекулами В7 клеток-мишеней, что способствует передаче ингибирующего сигнала [40]. Супрессорный эффект  $T_{reg}$ -клеток проявляется в ослаблении пролиферации Т-клеток-мишеней и в продукции ими цитокинов. При этом действие  $T_{reg}$ -клеток на субпопуляции Т-эффекторов различно: если реакция  $CD8^+$ -лимфоцитов заключается в замедлении процессов дифференцировки, уменьшении размеров клеток и ингибировании экспрессии α-цепи рецептора для IL-2, то  $CD4^+$ -Т-клетки сами приобретают супрессорный фенотип, т. е. способность секретировать TGF-β и IL-10, а также подавлять пролиферативную и секреторную активность «вторичных» клеток-мишеней [21]. Супрессорный эффект связан с ингибированием в клетках-мишенях сигнального пути, запускаемого с участием PI3-киназы и приводящего к формированию фактора Akt [43].

Супрессорное действие Т-регуляторных клеток реализуется с помощью различных механизмов, однако вопрос, какой именно механизм будет задействован этими клетками в текущий момент, остается открытым. Исследователи предполагают, что решающую роль в этом играет тип клетки-мишени, на которую направлено действие  $T_{reg}$ -клетки, кроме того, различные механизмы могут оказаться более эффективными при разных заболеваниях [75].

## РОЛЬ РЕГУЛЯТОРНЫХ Т-ЛИМФОЦИТОВ В РЕГУЛЯЦИИ ОСНОВНЫХ ИММУННЫХ ПРОЦЕССОВ ОРГАНИЗМА

**Формирование иммунологической толерантности.** Одно из главных свойств  $T_{reg}$ -клеток заключается в поддержании ими иммунологической толерантности к собственным антигенам и предотвращении аутоиммунных процессов [3, 60, 61, 69, 70]. Несмотря на то, что в тимусе аутоспецифические Т-лимфоциты погибают в процессе отрицательной селекции, часть аутоспецифических клонов, тем не менее, попадает в периферический отдел иммунной системы. Аутоагрессия предотвращается путем блокады клонов  $T_{reg}$ -клетками, распознающими те же аутоантигены [61].

В различных моделях инактивации  $T_{reg}$ -клеток у мышей развивается полиспецифическая органная аутоиммунная патология [4, 37]. В то же время иммунологическая толерантность к определенным аутоантигенам может быть индуцирована путем переноса  $T_{reg}$ -клеток, специфичных в отношении этих антигенов [15]. Иммунологическая толерантность особенно важна в слизистой оболочке кишечника, где  $T_{reg}$ -клетки предотвращают повышенную реакцию эффекторных Т-клеток на пищевые антигены и антигены симбиотических микроорганизмов. Удаление  $T_{reg}$ -клеток приводит к развитию воспалительных заболеваний кишечника [67].

**Участие  $T_{reg}$ -клеток в подавлении реакции трансплантат против хозяина.** При иммунном ответе на чужеродные антигены  $T_{reg}$ -клетки также активируются [61]. При этом спектр специфичностей активированных  $T_{reg}$ -клеток не отличается от такового эффекторных Т-клеток. Презентация антигена дендритными клетками  $T_{reg}$ -лимфоцитам происходит в регионарных лимфатических узлах. Активированные  $T_{reg}$ -клетки ингибируют формирование антигенспецифической реакции, тем самым подавляя реакцию трансплантат против хозяина [15, 17, 23]. Снижение уровня  $T_{reg}$ -клеток может приводить к усилению реакции трансплантат против хозяина [76].

**Подавление противои инфекционного иммунитета.**  $T_{reg}$ -клетки препятствуют развитию слишком сильного иммунного ответа на инфекционные антигены и снижают иммунопатологию, сопровождающую инфекционные процессы [2, 44]. Однако активация  $T_{reg}$ -клеток может быть причиной подавления иммунного ответа на какой-либо патоген и, как следствие, приводить к хронической инфекции. Получены данные, согласно которым при удалении у мышей  $T_{reg}$ -клеток удавалось значительно повысить количество и цитотоксическую активность  $CD8^+$  Т-клеток животных, инфицированных вирусом герпеса, а также вирусом гепатита В [31, 72].  $T_{reg}$ -клетки ингибируют иммунный ответ клеток Th1 на мембранные

протеины вируса Эпштейн-Барр (ВЭБ), способствуют персистенции вируса и индукции опухолей, ассоциированных с вирусом ВЭБ [49].

$T_{reg}$ -клетки подавляют ВИЧ-специфический ответ  $CD4^+$  и  $CD8^+$  Т-клеток у ВИЧ-инфицированных пациентов [24, 73, 78]. Установлено, что уровень  $T_{reg}$ -клеток в крови ВИЧ-инфицированных повышен по сравнению с таковым у здоровых людей. Несмотря на то, что функциональная активность  $T_{reg}$ -клеток у ВИЧ-инфицированных лиц подавлена, удаление этих лимфоцитов из общего пула мононуклеарных клеток больных усиливает ответ эффекторных Т-клеток на антигенную стимуляцию [78].

Активация и пролиферация  $T_{reg}$ -клеток происходят как системно, во вторичных лимфоидных органах, так и локально – в очагах инфекции и воспаления.  $T_{reg}$ -клетки, мигрирующие в органы и ткани, экспрессируют соответствующие хемокиновые рецепторы и молекулы адгезии. Подавление активности  $T_{reg}$ -клеток стимулирует элиминацию патогенов из организма, однако при этом может ослабляться образование клеток памяти вследствие уменьшения длительности персистирования патогенов [60].

$T_{reg}$ -клетки способны подавлять протективный иммунный ответ против контагиозных микроорганизмов, включая бактерии, вирусы, грибы и внутриклеточные паразиты [2]. Так, в слизистой оболочке желудка лиц, инфицированных *Helicobacter pylori*, наблюдается повышенное количество  $T_{reg}$ -клеток, тогда как функциональная активность эффекторных клеток подавлена [48]. В серии экспериментов на мышьях показано, что удаление  $CD4^+CD25^+$   $T_{reg}$ -клеток после введения *Plasmodium yoelii* защищает животных от гибели или замедляет рост паразитии, вызванной летальной дозой паразита [6]. С другой стороны, удаление  $T_{reg}$ -клеток стимулирует слишком сильный иммунный ответ на микробные антигены, вызывая развитие иммунопатологии. Было показано, что компонент клеточной стенки грамотрицательных бактерий, липополисахарид (ЛПС), связывается с толл-подобным рецептором TLR-4  $T_{reg}$ -клеток, усиливая их пролиферацию, пролонгируя выживаемость этих клеток, а также повышая их супрессивную активность в 10 раз даже в отсутствие антигенпрезентирующих клеток [14]. С другой стороны, ЛПС стимулирует созревание дендритных клеток, усиливает экспрессию МНС и костимулирующих молекул, миграцию дендритных клеток в лимфоидные органы, секрецию провоспалительных цитокинов и хемокинов, что вызывает активацию, экспансию и дифференцировку микробспецифических наивных Т-клеток в эффекторные Т-лимфоциты. Предположительно, баланс между активацией Т-клеток-эффекторов и  $T_{reg}$ -клеток зависит от концентрации ЛПС. При повышенном содержании ЛПС активированные  $T_{reg}$ -

клетки препятствуют распространению локальной или системной иммунопатологии [14].

Ряд возбудителей микотических инфекций, таких, как, например, *Candida albicans*, также способны связываться с толл-подобными рецепторами  $T_{reg}$ -клеток, индуцируя их супрессорную активность, и, как следствие, подавлять иммунный ответ [52].

**Значение регуляторных Т-клеток в протекании беременности.** В ранний период беременности количество  $T_{reg}$ -клеток, циркулирующих в крови женщин, а также в децидуальной оболочке плаценты, повышается [63]. Максимум содержания регуляторных Т-лимфоцитов приходится на II триместр беременности.  $T_{reg}$ -клетки подавляют пролиферацию Т-эффекторных лимфоцитов и ответ аутоспецифичных клонов на соответствующие аутоантигены. После родов содержание этих клеток не отличается от нормы. Предположительно, роль  $T_{reg}$ -клеток при беременности заключается в предотвращении отторжения несовместимого плода [63]. Перенос  $CD4^+CD25^+$   $T_{reg}$ -клеток беременным мышам, генетически предрасположенным к развитию спонтанных аборт, от нормальных сингенных животных предотвращает развитие аборт [85].

## РОЛЬ ЕСТЕСТВЕННЫХ РЕГУЛЯТОРНЫХ КЛЕТОК В ПАТОЛОГИИ

Нарушение содержания  $T_{reg}$ -клеток и их соотношения с Т-эффекторами может быть обусловлено как различными генетическими нарушениями (мутации генов, кодирующих Foxp3, или молекул, экспрессируемых на клеточной поверхности), так и воздействием внешних повреждающих факторов (показана чувствительность  $T_{reg}$ -клеток к импульсному рентгеновскому облучению, повреждающему эти клетки сильнее, чем другие Т-лимфоциты) [27].

**Аутоиммунные процессы.** Наиболее тяжелые аутоиммунные патологии проявляются при генетических дефектах, затрагивающих развитие  $T_{reg}$ -клеток: при IPЕХ-синдроме, при генетически обусловленном дефиците IL-2, а также при нарушении экспрессии функционально значимых молекул  $T_{reg}$ -клеток [32, 33, 61, 62, 44]. Течение заболеваний, вызванных данными дефектами, характеризуется тяжелым аутоиммунным поражением ряда органов, гиперактивацией  $CD4^+$ Т-клеток и гиперпродукцией провоспалительных цитокинов. Предположительно, при системной красной волчанке резко понижена чувствительность эффекторных Т-клеток к  $T_{reg}$ -лимфоцитам [51]. При снижении содержания  $T_{reg}$ -клеток развиваются тяжелые воспалительные заболевания кишечника: болезнь Крона и язвенный колит – из-за срыва толерантности к антигенам симбиотических микроорганизмов кишечника. Описана также про-

тективная роль  $T_{reg}$ -клеток при аутоиммунном тиреоидите, ревматоидном артрите и других аутоиммунных заболеваниях [67].

**Развитие аллергических реакций.** Возникновение таких алергопатологий, как атопический дерматит, пищевая аллергия у больных с ИРЕХ-синдромом или с другими функциональными дефектами  $T_{reg}$ -клеток, позволило исследователям предположить, что  $T_{reg}$ -клетки сдерживают развитие аллергических процессов [16]. Действительно, введение  $CD4^+CD25^+$   $T_{reg}$ -клеток мышам с экспериментальной моделью бронхиальной астмы предотвращает развитие патологии. Наоборот, при уменьшении уровня  $T_{reg}$ -клеток в периферической крови, происходит накопление  $Th2$ -лимфоцитов, способствующих развитию воспаления дыхательных путей [44]. Количество  $T_{reg}$ -клеток повышено при таких заболеваниях, как атопический дерматит, контактный дерматит, при обострении атопической формы бронхиальной астмы [55, 66]. В ряде случаев при данных заболеваниях отмечается подавление пролиферации  $CD4^+CD25^-$  Т-эффекторных клеток и секреции ими цитокинов, что, по всей видимости, отражает реакцию иммунной системы, направленной на ограничение и предотвращение алергопатологии [16].

**Злокачественные новообразования.** Согласно результатам многочисленных исследований, регуляторные Т-лимфоциты способствуют супрессии противоопухолевого иммунного ответа [54, 59]. При росте опухоли  $T_{reg}$ -клетки появляются в опухолевой ткани и регионарных лимфатических узлах, их содержание повышается в Т-зависимых зонах этих узлов в прямом контакте с миелоидными дендритными клетками и активированными  $CD4^+$ -лимфоцитами или  $CD8^+$ -лимфоцитами [7].

В недавно проведенных исследованиях показана роль инфильтрирующих опухоль  $T_{reg}$ -клеток в супрессии противоопухолевого иммунного ответа [9, 25, 36, 74, 81, 82]. Исследователями было показано, что  $T_{reg}$ -клетки из карциномы яичника [19] или легочной ткани при раке легкого [79] подавляют активность эффекторных Т-лимфоцитов и способствуют опухолевому росту [81].

Феномен отмены иммунологической толерантности к опухолевым клеткам при удалении  $T_{reg}$ -клеток из организма может быть использован в иммунотерапии опухолей. Например, в экспериментальной модели В-клеточной лимфомы мышей особи, лишённые  $T_{reg}$ -лимфоцитов, характеризовались замедленным ростом опухолей, повышенной активностью  $CD8^+$ -Т-лимфоцитов, а также повышенным уровнем сывороточного IgG и, соответственно, повышенной выживаемостью по сравнению с группой контроля, в организме которых  $T_{reg}$ -клетки были активны [59].

**Т-клеточные лимфопролиферативные заболевания.** Т-клеточный лимфолейкоз взрослых, индуцируемый вирусом HTLV-1, и Т-клеточная лимфома кожи являются формами Т-клеточных лимфопролиферативных заболеваний, субстратом которых является клон  $T_{reg}$ -лимфоцитов. Лейкозные клетки при Т-клеточном лимфолейкозе взрослых подавляют пролиферацию нормальных Т-клеток [42]. Экспрессия мембранной молекулы GITR на  $T_{reg}$ -клетках индуцируется вирусным трансактиватором Tax и связана с прогрессией лейкозного процесса. Опухолевые клетки при Т-клеточной лимфоме кожи экспрессируют комплекс мембранных молекул, характерных для  $T_{reg}$ -лимфоцитов, секретируют IL-10 и TGF- $\beta$ , подавляют митогениндуцированную пролиферацию Т-клеток и секрецию ими IL-2 и IFN- $\gamma$ . При данном заболевании пролиферация злокачественных  $T_{reg}$ -клеток индуцируется незрелыми дендритными клетками, презентующими аутоантигены, которые поступают в них из аутологичных апоптотических клеток [8].

**В-клеточные лимфопролиферативные заболевания.** В образцах тканей, полученных при биопсии у пациентов с разными типами В-клеточных неходжкинских лимфом, инфильтрирующие опухоль  $CD4^+CD25^-$  Т-клетки экспрессируют транскрипционный фактор Foxp3 и способны ингибировать пролиферацию  $CD8^+$  Т-лимфоцитов и подавлять продукцию этими клетками перфорина и гранзима В [81]. Более того, опухолевый клон В-клеток, по видимому, участвует в стимуляции экспрессии Foxp3  $CD4^+CD25^-$  Т-клетками. В-лимфоциты опухолевого клона, в отличие от нормальных В-клеток, экспрессируют на своей поверхности молекулу CD70, которая взаимодействует с маркером CD27, экспрессируемым  $CD4^+CD25^-$  Т-клетками, посредством чего происходит передача сигнала запуска дифференцировки  $CD4^+CD25^-$  Т-клеток в  $T_{reg}$ -клетки. Исследователи предполагают, что CD70 представляет определенный интерес в качестве терапевтической мишени для лечения пациентов с В-клеточными лимфомами при помощи моноклональных антител [82].

Уровень нетрансформированных  $T_{reg}$ -клеток в периферической крови повышается при хроническом В-клеточном лимфолейкозе, что коррелирует с неблагоприятным течением лейкоза. Эти клетки ингибируют пролиферативный ответ Т-лимфоцитов больного на собственные лейкозные В-клетки. Супрессия пролиферации отменяется при обработке  $T_{reg}$ -клеток антителами к CTLA-4. Применение циклофосфида и флударабина в терапии больных В-ХЛЛ приводит к снижению содержания  $T_{reg}$ -клеток [9].

Стоит отметить, однако, что роль  $T_{reg}$ -клеток в организме пациентов со злокачественными новообразованиями не может трактоваться однозначно как роль клеток, благоприятствующих росту опухолей.



Исследование, проведенное Tzankov и соавт. [74], показало, что плотность  $T_{reg}$ -клеток, инфильтрирующих опухоль, имеет определенные различия у пациентов с разными типами В-клеточных лимфом и определенное количество этих клеток может служить важным прогностическим признаком исхода таких заболеваний, как диффузная В-крупноклеточная лимфома, фолликулярная лимфома и классическая ходжкинская лимфома. Как оказалось, повышенное содержание  $T_{reg}$ -клеток (более 88,6 клеток/мм<sup>2</sup>) у пациентов с указанными заболеваниями коррелировало с более благоприятным прогнозом выживаемости пациентов. Исследователи полагают, что  $T_{reg}$ -клетки способны взаимодействовать с В-лимфоцитами опухолевого клона, стимулируя индукцию апоптоза в этих клетках, а также оказывать супрессорное воздействие на фолликулярные CD4<sup>+</sup>-Т-клетки и подавлять активацию ими В-лимфоцитов [74].

Согласно исследованию Elpek и соавт. [25], вовлечение  $T_{reg}$ -клеток в механизм супрессии противоопухолевого иммунитета имеет наибольшее значение в ранней фазе развития заболевания. Так, удаление  $T_{reg}$ -клеток из организма мышей с экспериментальной моделью В-клеточной лимфомы на ранних этапах развития заболевания приводит к повышению выживаемости особей на 70%, тогда как на более поздних стадиях развития лимфомы элиминация  $T_{reg}$ -клеток не имела эффекта. Предположительно, на более поздних фазах развития заболевания включаются другие механизмы формирования иммунологической толерантности на опухолевые антигены, в частности, продукция опухолевыми клетками TGF $\beta$  и IL-10, индуцирующих энергию Т-эффекторных клеток, их элиминацию посредством апоптоза, и другие механизмы, компенсирующие отсутствие Т-регуляторных клеток.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в настоящем обзоре сведения о фенотипических и функциональных особенностях естественных регуляторных Т-лимфоцитов свидетельствуют о том, что данная субпопуляция Т-лимфоцитов играет важную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний, рецидивирующих и персистирующих инфекций, аллергических болезней, а также злокачественных новообразований. Дальнейшее исследование основных факторов, оказывающих влияние на дифференцировку и функционирование естественных регуляторных Т-клеток, открывает возможности к разработке новых подходов в терапевтической тактике при различных вариантах иммунопатологии. Исследования, посвященные изучению функциональной активности данных клеток в организме пациентов с онкогематологическими заболеваниями, в частности с неходжкинскими В-клеточными лим-

фомами, позволяют надеяться на получение новых подходов к терапии больных и повышению их выживаемости.

## Литература

1. Быковская С.Н., Насонов Е.Л. Роль дефектов иммуносупрессии в развитии аутоиммунных заболеваний // Науч. практ. ревматол. 2005. № 4. С. 81–84.
2. Воробьев А.А., Быковская С.Н., Пашков Е.П. и др. Роль клеток-регуляторов CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> в развитии хронических инфекционных заболеваний // Вестн. РАМН. 2006. № 9–10. С. 24–29.
3. Свиридова В.С., Кологривова Е.Н., Пронина Н.А. и др. Т-лимфоциты – ключевые иммунорегуляторные клетки // Бюл. сиб. мед. 2007. № 1. С. 83–88.
4. Asano M., Toda M., Sakaguchi N. et al. Autoimmune disease as a consequence of developmental abnormality of a cell subpopulation // J. Exp. Med. 1996. Vol. 184. P. 387–396.
5. Baecher-Allan C., Viglietta V., Hafler D.A. Human CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells // Semin. Immunol. 2004. Vol. 16. P. 89–98.
6. Belkaid Y., Piccirillo C.A., Mendez S., Shevach E.M., Sacks D.L. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells control *Leishmania major* persistence and immunity // Nature. 2002. Vol. 420. P. 502–507.
7. Bennett C.L., Brunkow M.E., Ramsdell F. A rare polyadenylation signal mutation of the FOXP3 gene (AAUAAA – AAUGAA) leads to the IPEX syndrome // Immunogenetics. 2001. Vol. 53. P. 435–439.
8. Berger C.L., Tigelaar R., Cohen J. Cutaneous T-cell lymphoma: malignant proliferation of T-regulatory cells // Blood. 2005. Vol. 105. P. 1640–1647.
9. Beyer C.L., Kochanek M., Darabi K. Reduced frequencies and suppressive function of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup> regulatory T cells in patients with chronic lymphocytic leukemia after therapy with fludarabine // Blood. 2005. Vol. 106. P. 2018–2025.
10. Boettler T., Spangenberg H.C., Neumann-Haefelin C. T cells with a CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory phenotype suppress in vitro proliferation of virus-specific CD8<sup>+</sup> T cells during chronic hepatitis C virus infection // J. Virol. 2005. Vol. 79. P. 7860–7867.
11. Bopp T. Cyclic adenosine monophosphate is a key component of regulatory T cell-mediated suppression // J. Exp. Med. 2007. Vol. 204. P. 1303–1310.
12. Borsellino G. Expression of ectonucleotidase CD39 by Foxp3<sup>+</sup> Treg cells: hydrolysis of extracellular ATP and immune suppression // Blood. 2007. Vol. 110. P. 1225–1232.
13. Cao X. Granzyme B and perforin are important for regulatory T cell-mediated suppression of tumor clearance // Immunity. 2007. Vol. 27. P. 635–646.
14. Caramalho I., Lopex-Carvalho T., Ostler D. Regulatory T cells selectively express toll-like receptors and are activated by lipopolysaccharide // J. Exp. Med. 2003. Vol. 197. P. 403–411.

15. Chai J.G., Xue S.A., Coe D., Addey C., Bartok I., Scott D. Regulatory T cells by in vitro Foxp3 gene transfer, can induce transplantation tolerance // *Transplantation*. 2005. Vol. 79. P. 1310–1316.
16. Chatila T.A. Role of regulatory T cells in human diseases // *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2005. Vol. 116. P. 949–959.
17. Cohen J.L., Trenado A., Vasey D. et al. CD4(+)CD25(+) immunoregulatory T cells: new therapeutics for graft-versus-host disease // *J. Exp. Med.* 2002. Vol. 196. P. 401–406.
18. Cupedo T., Nagasawa M., Weijer K. Development and activation of regulatory T cells in the human fetus // *Eur. J. Immunol.* 2005. Vol. 35. P. 389–390.
19. Curiel T.J., Coukos G., Zou L. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival // *Nat. Med.* 2004. Vol. 10. P. 942–949.
20. Deaglio S. Adenosine generation catalyzed by CD39 and CD73 expressed on regulatory T cells mediates immune suppression // *J. Exp. Med.* 2007. Vol. 204. P. 1257–1265.
21. Dieckmann D., Plottner H., Dotterweich S. et al. Activated CD4+CD25+ T cells suppress antigen-specific CD4+ and CD8+ T cells but induce a suppressive phenotype only in CD4+ T cells // *Immunology*. 2005. Vol. 115. P. 305–314.
22. Earle K.E., Tang Q., Zhou X. In vitro expanded human CD4+CD25+ regulatory T cells suppress effector T cell proliferation // *Clin. Immunol.* 2005. Vol. 115. P. 3–9.
23. Edinger M., Hoffmann P., Ermann J. CD4+CD25+ regulatory T cells preserve graft-versus-tumor activity while inhibiting graft-versus-host disease after bone marrow transplantation // *Nat. Med.* 2003. Vol. 9. P. 1144–1150.
24. Eggena M.P., Barugahare B., Jones N. Depletion of regulatory T cells in HIV infection is associated with immune activation // *J. Immunol.* 2005. Vol. 174. P. 4407–4414.
25. Elpek K.G., Lacelle Ch., Singh N.P. et al. CD4+CD25+ T regulatory cells dominate multiple immune evasion mechanisms in early but not late phases of tumor development in a B cell lymphoma model // *J. Immunol.* 2007. Vol. 178. P. 6840–6848.
26. Fallarino F. Modulation of tryptophan catabolism by regulatory T cells // *Nat. Immunol.* 2003. Vol. 4. P. 1206–1212.
27. Fehervari Zoltan and Shimon Sakaguchi. CD4+Tregs and immune control // *J. Clin. Invest.* 2004. Vol. 114. № 9. P. 1209–1217.
28. Fehervari Zoltan and Shimon Sakaguchi. Control of Foxp3+ CD25+CD4+ regulatory cell activation and function by dendritic cells // *Intern. Immunol.* 2004. Vol. 16 (12). P. 1769–1780.
29. Fontenot J.D., Rasmussen J.P., Williams L.M. et al. Regulatory T cell lineage specification by the forkhead transcription factor Foxp3 // *Science*. 2003. Vol. 299. P. 1057–1061.
30. Fontenot J.D., Rasmussen J.P., Williams L.M. et al. Regulatory T cell lineage specification by the forkhead transcription factor Foxp3 // *Immunity*. 2005. Vol. 22. P. 329–341.
31. Furuichi Y., Tokuyama H., Ueha S. Depletion of CD25+CD4+ T cells (Tregs) enhances the HBV-specific CD8+ T cell response primed by DNA immunization // *Wld. J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 11. P. 3772–3777.
32. Gambineri E., Torgerson T.R., Ochs H.D. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, and X-linked inheritance (IPEX), a syndrome of systemic autoimmunity caused by mutations of FOXP3, a critical regulator of T-cell homeostasis // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2003. Vol. 15. P. 430–435.
33. Gavin M.A., Rasmussen J.P., Fontenot J.D. et al. Foxp3-dependent programme of regulatory T-cell differentiation // *Nature*. 2007. Vol. 445. P. 771–775.
34. Gavin M., Rudensky A. Control of immune homeostasis by naturally arising regulatory CD4+ T cells // *Curr. Opin. Immunol.* 2003. Vol. 15. P. 690–696.
35. Gondek D.C., Lu L-F., Quezada S.A. et al. Cutting edge: contact-mediated suppression by CD4+CD25+ regulatory cells involves a granzyme B-dependent, perforin-independent mechanism // *J. Immunol.* 2005. Vol. 174. P. 1783–1786.
36. Heier I., Hofgaard P.O., Brandtzag P. et al. Depletion of CD25+CD4+ regulatory T cells inhibits local tumour growth in a mouse model of B cell lymphoma // *Clin. Exp. Immunol.* 2008. Vol. 152. P. 381–387.
37. Hori S., Nomura T., Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3 // *Science*. 2003. Vol. 299. P. 1057–1061.
38. Huang C.T. et al. Role of LAG-3 in regulatory T cells // *Immunity* 2004. Vol. 21. P. 503–513.
39. Joetham A. Naturally occurring lung CD4(+)CD25(+) T cell regulation of airway allergic responses depends on IL-10 induction of TGF-beta // *J. Immunol.* 2007. Vol. 178. P. 1433–1442.
40. Kelchtermans H., De Klerck B., Mitera T. Defective CD4+CD25+ regulatory T cell functioning in collagen-induced arthritis an important factor in pathogenesis, counter-regulated by endogenous IFN-gamma // *Arthr. Res. Ther.* 2005. Vol. 7. № 2. P. 402–415.
41. Khattri R., Cox T., Yasayko S.A. et al. An essential role for Scurfin in CD25+CD4+ T regulatory cells // *Nat. Immunol.* 2003. Vol. 4. P. 337–342.
42. Kohno T., Yamada Y., Akamatsu N. Possible origin of adult T-cell leukemia/lymphoma cells from human T lymphotropic virus type-1-infected regulatory T cells // *Cancer. Sci.* 2005. Vol. 96. P. 527–533.
43. Kojima H., Kanno Y., Hase H. et al. CD4+CD25+ regulatory T cells attenuate the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway in antigen-primed immature CD8+ CTLs during functional maturation // *J. Immunol.* 2005. Vol. 174. P. 5959–5967.
44. Levings M.K., Roncarolo M.G. T-regulatory cells: a novel subset of CD4 T cells with immunoregulatory

- properties // *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2000. Vol. 106. P. 109–112.
45. Liang B. et al. Regulatory T cells inhibit dendritic cells by LAG-3 engagement of MHC class II // *J. Immunol.* 2008. Vol. 180. P. 5916–5926.
  46. Lim. H.W., Hillsamer P., Banhem A.H. et al. Cutting edge: direct suppression of B cells by CD4+CD25+ regulatory T cells in vivo requires B7 costimulation, but not the thymus // *J. Exp. Med.* 2005. Vol. 201. P. 127–137.
  47. Loser K. IL-10 controls ultraviolet-induced carcinogenesis in mice // *J. Immunol.* 2007. Vol. 179. P. 365–371.
  48. Lundgren A., Stromberg E., Sjolring A. Mucosal FOXP3-expressing CD4+CD25high regulatory T cells in *Helicobacter pylori*-infected patients // *Infect. and Immunol.* 2005. Vol. 73. P. 523–531.
  49. McGuirk P., Mills K.H. Pathogen-specific regulatory T cells provoke a shift in the Th1/Th2 paradigm in immunity to infectious diseases // *Trends Immunol.* 2002. Vol. 23. P. 450–455.
  50. Mellor A.L., Munn D.H. IDO expression by dendritic cells: tolerance and tryptophan catabolism // *Nat. Rev. Immunol.* 2004. Vol. 4. P. 762–774.
  51. Monk C.R., Spachidou M., Rovis F. MRL/Mp CD4+CD25- T cells show reduced sensitivity to suppression by CD4+CD25+ regulatory T cells in vitro: a novel T cell regulation in systemic lupus erythematosus // *Arthr. and Rheum.* 2005. Vol. 52. P. 1180–1184.
  52. Netea M.G., Van der Meer J.W., Kullberg B.J. Toll-like receptors as an escape mechanism from the host defense // *Trends. Microbiol.* 2004. Vol. 12. P. 484–488.
  53. Nishikawa H., Kato T., Tawara I. et al. Definition of target antigens for naturally occurring CD4+CD25+ regulatory T cells // *J. Exp. Med.* 2005. Vol. 201 № 5. P. 681–686.
  54. Nomura T., Sakaguchi S. Naturally arising CD25+CD4+ regulatory T cells in tumor immunity // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2005. Vol. 293. P. 287–302.
  55. Ou L.S., Goleva E., Hall C. T regulatory cells in atopic dermatitis and subversion of their activity by superantigens // *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2004. Vol. 113. P. 756–763.
  56. Oukka M. Interplay between pathogenic Th17 and regulatory T cells // *Ann. Rheum.* 2007. Vol. 66. P. 87–90.
  57. Papiernik M., de Moraes M.L., Pontoux C. Regulatory CD4 T cells: expression of IL-2R, resistance to clonal deletion and IL-2 dependency // *Int. Immunol.* 1998. Vol. 10. P. 371–378.
  58. Paust S., Cantor H. Regulatory T cells and autoimmune disease // *Immunol. Rev.* 2005. Vol. 204. P. 195–207.
  59. Peng G., Guo Z., Kinawa Y. Toll-like receptor 8-mediated reversal of CD4+ regulatory T cell function // *Science.* 2005. Vol. 309. P. 1380–1384.
  60. Sakaguchi S. Control of immune responses by naturally arising CD4+ regulatory T cells that express toll-like receptors // *J. Exp. Med.* 2003. Vol. 197. P. 397–401.
  61. Sakaguchi S. Naturally arising CD4+ regulatory T cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses // *Annu. Rev. Immunol.* 2004. Vol. 22. P. 531–562.
  62. Sakaguchi S., Sakaguchi N., Shimizu J. Immunologic tolerance maintained by CD25+CD4+ regulatory T cells: their common role in controlling autoimmunity, tumor immunity, and transplantation tolerance // *Immunol. Rev.* 2001. Vol. 182. P. 18–32.
  63. Sasaki Y., Sakai M., Miyazaki S. Decidual and peripheral blood CD4+CD25+ regulatory T cells in early pregnancy subjects and spontaneous abortion cases // *Mol. Hum. Reprod.* 2004. Vol. 10. P. 347–353.
  64. Shevach E.M. CD4+CD25+ suppressor T cells: more questions than answers // *Nat. Rev. Immunol.* 2002. Vol. 2. P. 389–400.
  65. Shevach E.M. From vanilla to 28 flavors: multiple varieties of T regulatory cells // *Immunity.* 2006. Vol. 25. P. 195–201.
  66. Shi H.Z., Li S., Xie Z.F. Regulatory CD4+CD25+ T lymphocytes in peripheral blood from patients with atopic asthma // *Clin. Immunol.* 2004. Vol. 113. P. 172–178.
  67. Singh B., Read S., Asseman C. Control of intestinal inflammation by regulatory T cells // *Immunol. Rev.* 2001. Vol. 18. P. 190–200.
  68. Suci-Foca N., Manavalan J.S., Scotto L. Molecular characterization of allospecific T suppressor and tolerogenic dendritic cells review // *Int. Immunopharmacol.* 2005. Vol. 5. P. 7–11.
  69. Takahashi T., Kuniyasu Y., Toda M. Immunologic self-tolerance maintained by CD25+CD4+ naturally anergic and suppressive T cells: induction of autoimmune disease by breaking their anergic/suppressive state // *Int. Immunol.* 1998. Vol. 10. P. 1969–1980.
  70. Takahashi T., Tagami T., Yamazaki S. Immunologic self-tolerance maintained by CD25(+)CD4(+) regulatory T cells constitutively expressing cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 // *J. Exp. Med.* 2000. Vol. 192. P. 303–310.
  71. Thornton A.M., Shevach E.M. CD4+CD25+ immunoregulatory T cells suppress polyclonal T cell activation in vitro by inhibiting interleukin 2 production // *J. Exp. Med.* 1998. Vol. 188. P. 287–296.
  72. Toka F.N., Suvas S., Rouse B.T. CD4+CD25+ T cells regulate vaccine-generated primary and memory CD8+ T-cell responses against herpes simplex virus type 1 // *J. Virol.* 2004. Vol. 78. P. 13082–13089.
  73. Tsunemi S., Iwasaki T., Imado T. Relationship of CD4+CD25+ regulatory T cells to immune status in HIV-infected patients // *AIDS.* 2005. Vol. 19. P. 879–886.
  74. Tzankov A., Meier C., Hirschmann P. et al. Correlation of high numbers of intratumoral FOXP3+ regulatory T cells with improved survival in germinal center-like diffuse large B-cell lymphoma, follicular lymphoma and classical Hodgkin's lymphoma // *Haematologica.* 2008. Vol. 93. № 2. P. 193–200.

75. Vignali A.A.D., Collison L.W., Workman C.J. How regulatory T cells work // *Nat. Rev. Immunol.* 2008. Vol. 8. № 7. P. 523–532.
76. Waldmann H., Graca L., Cobbold S. Regulatory T cells and organ transplantation // *Semin. Immunol.* 2004. Vol. 16. P. 119–126.
77. Watanabe N., Wang Y.H., Lee H.K. Hassal's corpuscles instruct dendritic cells to induce CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells in human thymus // *Nature.* 2005. Vol. 436. P. 1181–1185.
78. Weiss L., Donkova-Petrini V., Caccavelli L. Human immunodeficiency virus-driven expansion of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells, which suppress HIV-specific CD4 T-cell responses in HIV-infected patients // *Blood.* 2004. Vol. 104. P. 3249–3256.
79. Woo E.I., Yeh H., Chu C.S. Cutting edge: Regulatory T cells from lung cancer patients directly inhibit autologous T cell proliferation // *J. Immunol.* 2002. Vol. 168. P. 4272–4276.
80. Workman C.J., Vignali D.A.A. Negative regulation of T cell homeostasis by LAG-3 // *J. Immunol.* 2004. Vol. 174. P. 688–695.
81. Yang Z.-Z., Novak A.J., Ziesmer S.C. et al. Attenuation of CD8<sup>+</sup> T-cell function by CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells in B-cell non-Hodgkin's lymphoma // *Cancer. Res.* 2006. Vol. 66. № 20. P. 10145–10152
82. Yang Z.-Z., Novak A.J., Ziesmer S.C. et al. CD70<sup>+</sup> non-Hodgkin lymphoma B cells induce Foxp3 expression and regulatory function in intratumoral CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> T cells // *Blood.* 2007. Vol. 100. P. 2537–2544.
83. Zarek P.E. A2A receptor signaling promotes peripheral tolerance by inducing T-cell anergy and the generation of adaptive regulatory T cells // *Blood.* 2008. Vol. 111. P. 251–259.
84. Zelenay S., Lopez-Carvalho T., Caramalho I. Foxp3<sup>+</sup> CD25<sup>-</sup> cD4 T cells constitute a reservoir of committed regulatory cells that regain CD25 expression upon homeostatic expansion // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005. Vol. 102. P. 4091–4096.
85. Zencluzen A.C. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T regulatory cells in murine pregnancy // *J. Reprod. Immunol.* 2005. Vol. 102. P. 4091–4096.
86. Zhao D.M., Thornton A.M., DiPaolo R.J. et al. Activated CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T cells selectively kill B lymphocytes // *Blood.* 2006. Vol. 107. P. 3925–3932.
87. Zheng S.G., Wang J.H., Gray J.D. Natural and induced CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> cells educate CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> to develop suppressive activity: the role of IL-2, TGF-beta and IL-10 // *J. Immunol.* 2004. Vol. 172. P. 5213–5221.