



Д.м.н., профессор  
А.Г. Дьяченко



К.м.н.  
П.А. Дьяченко

**А.Г. Дьяченко**, д.м.н., профессор  
Сумской государственной университет,

**П.А. Дьяченко**, к.м.н.  
ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней  
имени Л.В. Громашевского НАМН Украины», г. Киев

## Регуляторные клетки иммунной системы и их участие в воспалительных и аутоиммунных заболеваниях

**А**топическая (аллергическая) сенсibilизация определяется как продукция IgE в ответ на экологические антигены, такие как домашняя пыль, цветочная пыльца и животные белки, что может привести к ряду заболеваний, включая бронхиальную астму (БА), аллергический ринит и атопический дерматит (АД). От этих заболеваний в той или иной степени страдает 10–15% всей популяции; за последние 10–15 лет количество лиц с данной патологией удвоилось. При БА включение иммунного ответа через аллерген-специфические IgE на поверхности тучных клеток и базофилов может привести к возникновению острых симптомов вследствие высвобождения гистамина и других медиаторов, в то время как эозинофильное воспаление верхних дыхательных путей (ВДП) приводит к их гиперреактивности (ГР).

БА – специфическое заболевание ВДП, характеризующееся интенсивной тканевой инфильтрацией эозинофилами и лимфоцитами, мукозной гиперпродукцией и ГР бронхов малого и среднего диаметра. Полученные более 20 лет назад данные надолго закрепили представление о БА как о болезни, опосредованной Т-хелперами второго типа (Th2). Именно Th2-антиген-специфические клетки и продуцируемые ими цитокины, такие как интерлейкин-4 (IL-4), -5 и -13, играют важнейшую роль в индукции и усилении аллергического воспаления при БА, определяя ее основные патогномические черты.

Однако сравнительно недавно представления о дихотомической регуляции адаптивного иммунного ответа посредством двух наборов эффекторных Т-лимфоцитов (Th1/Th2) сменились пониманием того факта, что в этом процессе принимает участие значительно большее количество регуляторных субпопуляций Т-клеток, которые организуют и дирижируют множеством клеточных и растворимых компонентов воспалительного процесса, нарушение слаженной работы которых лежит в основе патогенеза большого количества воспалительных заболеваний с аллергическим компонентом, в том числе БА.

Один из обнаруженных субклонов Т-клеток, который отличается от Th-субпопуляции и способен индуцировать местное воспаление и аутоиммунитет, получил название Th17. Th17-клетки происходят из наивных CD4<sup>+</sup> Т-клеток в ответ на стимуляцию IL-6, -23, -1β и TGF-β (см. рисунок) [1]. IL-6 и IL-23 активируют STAT3, повышающий экспрессию транскрипционных факторов RORγ<sub>t</sub> и RORγ, которые в свою очередь усиливают экспрессию основных цитокинов этого клона IL-17A, -17F, -21, -22. Th17-клетки важны для защиты хозяина против внеклеточных бактерий, они играют ключевую роль в активации нейтрофилов. Эти клетки связаны с опухолями, аутоиммунными и воспалительными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит (РА), красная волчанка, множественный склероз и др. [2–5].

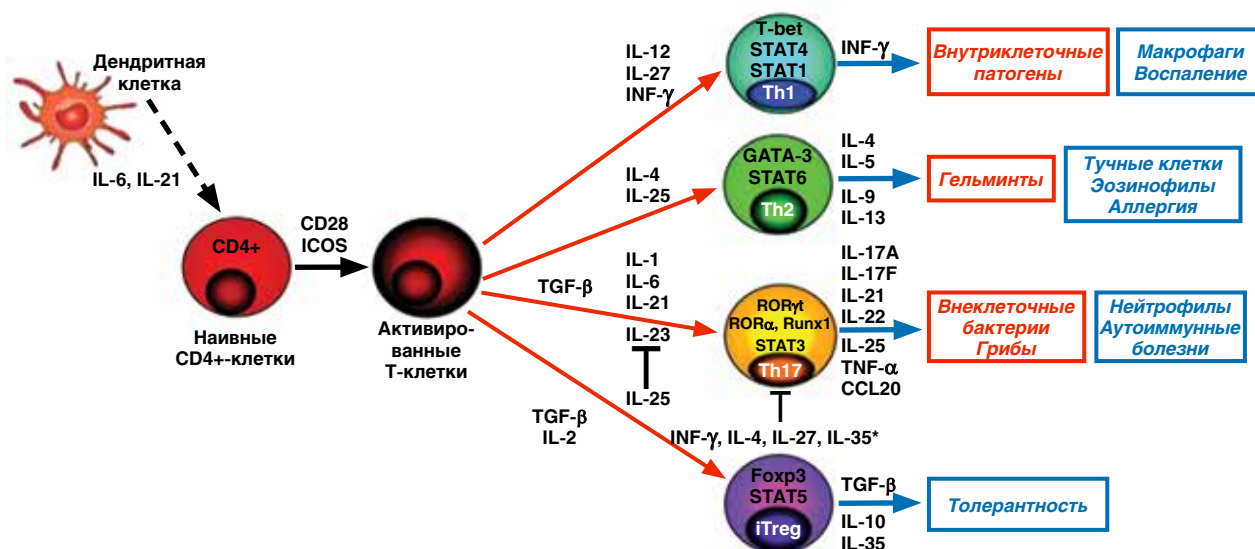


Схема дифференцировки Т-хелперных и Т-регуляторных клеток из наивных CD4+-Т-клеток

Развитие человеческих Th17-клеток требует присутствия TGF-β и IL-6 [6–8], причем первый цитокин играет критическую роль в дифференцировке наивных Т-клеток памяти [9]. Показано, что при очень низкой концентрации TGF-β (<25 пкг/мл) начинается развитие клона Th17-клеток, в то время как более высокие концентрации цитокина (≥2 нг/мл) благоприятствуют развитию регуляторных CD4+CD25+ Т-клеток, независимо от присутствия IL-6 [6–9]. Таким образом, дифференцировка Т-хелперов осуществляется в результате координированной активности цитокинов и транскрипционных факторов. При этом продуцируемый дендритными клетками (ДК) и макрофагами TGF-β может направлять дифференцировку наивных Т-клеток как в сторону регуляторных CD4+CD25+Foxp3+ клеток, так и в сторону Th17-клеток, продуцирующих IL-17. Происходит это в результате экспрессии транскрипционных факторов Foxp3 и RORγt, важных для дифференцировки регуляторных Т-клеток (Treg) или Th17-клеток соответственно.

Высокие концентрации TGF-β стимулируют продукцию Foxp3, который блокирует экспрессию генов, связанных с RORγt, результатом чего является дифференцировка наивных CD4+-Т-клеток в Treg-клетки. При низкой концентрации TGF-β вместе с одним или несколькими провоспалительными цитокинами (IL-6, -21, -23 или -1) индуцирует экспрессию RORγt, что приводит к дифференцировке Th17-клеток и экспрессии IL-17 [9, 10]. Полагают, что Foxp3 конкурирует с RORγt путем физического взаимодействия, в то время как воспалительные медиаторы IL-6 и IL-21 осуществляют ингибирующий эффект на посттрансляционном уровне [10].

Описанные процессы определяют первый этап становления нового Т-клеточного фенотипа. Для окончательной дифференцировки Th17-клеток обязательно участие IL-23, хотя его точная функция в индукции этих клеток еще не установлена. Отчасти это является следствием отсутствия рецепторов к IL-23 на поверхности наивных Т-клеток. Только активированные Т-клетки памяти становятся восприимчивыми к действию IL-23 и способными к дифференцировке в Th17-клетки [11].

IL-23 является димером, состоящим из субъединиц IL-12p40 и IL-23p19. Первая субъединица является об-

щей для IL-12 и IL-23, вторая – содержится только в IL-23. Клинические испытания показали, что именно IL-23, а не IL-12 является важнейшим элементом в развитии аутоиммунитета: антитела против субъединицы IL-12p40 оказались эффективными в лечении болезни Крона, рассеянного склероза и псориаза [12–14]. В реальности процесс представляется чрезвычайно сложным. Так, недавно было показано, что продуцирующие IL-17 клетки в присутствии TGF-β и IL-6 не обладают патогенными свойствами *in vivo* даже при высоком уровне продукции IL-17. Оказалось, что поведение этих клеток *in vivo* зависит от способности продуцировать IL-10, который модулирует эффекты IL-17. Однако стимулированные в присутствии IL-23 Th17-клетки повышают экспрессию провоспалительного IL-17 и хемокинов, но не продукцию IL-10. Таким образом, TGF-β и IL-6 иницируют поляризацию наивных клеток в сторону Th17-клона, но эти клетки не обладают патогенными потенциальными *in vivo* до тех пор, пока под воздействием IL-23 не приобретают воспалительных свойств [15].

Ряд других цитокинов также принимают участие в развитии и пролиферации Th17-клеток. Нейтрализация Th1- и Th2-цитокинов, таких как INF-γ и IL-4, увеличивает число активированных IL-23 клеток, которые продуцируют IL-17 [16]. Другие цитокины (IL-13, -25, -27) тормозят развитие Th17-клеток. Отсутствие этих цитокинов обостряет воспалительный процесс и повышает число Th17-клеток в очаге воспаления [17, 18]. Помимо вышеупомянутых факторов для поляризации Th17 в присутствии IL-23 необходимы дополнительные координирующие молекулы CD80, CD86, OX40 и ICOS [16].

CD4+-Т-хелперные лимфоциты являются важнейшими регуляторами иммунных ответов и воспалительных процессов. Th2-клетки медируют гуморальный иммунитет и аллергические реакции. В дополнение к Th2 Th17-клетки и IL-17 вовлечены в аллергические воспалительные реакции.

Семейство цитокинов IL-17 участвует также в миграции и активации воспалительных клеток, что характерно для БА, многих воспалительных и аутоиммунных болезней [19, 20]. IL-17, который сек-

ретируют инфильтрирующие ткани Th17 и другие лимфоциты, представляет собой гликозилированный гомодимер размером 20–30 кДа, имеющий 72% гомологию по аминокислотам с открытой рамкой считывания (ORF) Т-лимфотропного *Herpesvirus saimiri* и 63% гомологию с мышинным CTLA-8. IL-17 усиливает экспрессию внутриклеточных адгезивных молекул (ICAM-1) в человеческих фибробlastах и стимулирует секрецию IL-6, IL-8, G-CSF и PGE-2 многими другими клетками. Однако главной мишенью Th17 являются нейтрофилы.

В присутствии IL-17 фибробласты могут поддерживать пролиферацию CD34+-гемопоэтических предшественников и индуцировать их созревание в нейтрофилы. Этот цитокин активирует фермент MMP-3, который привлекает нейтрофилы в очаг воспаления. Вызываемая нейтрофилами активация ряда протеаз и желатиназ при определенных условиях (персистирующая инфекция, врожденный иммунодефицит, лекарственная и иная иммуносупрессия) может приводить к аутоиммунному повреждению тканей в зоне воспаления, например, повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), результатом чего является разрушение миелина и повреждение аксонов с образованием дефектов в мозговой ткани.

Чрезвычайно важным представляется то обстоятельство, что продуцируемый ДК IL-6 действует как регулятор, не только способствуя осуществлению Th2- и Th17-клеточных ответов, но и подавляя Th1-ответы [21–23]. Секретируя IL-6, ДК включаются в дифференцировку Т-хелперов на Th2- и Th17-субклоны, хотя еще не все детали этого процесса установлены.

На сегодняшний день известно, что некоторые патогены и аллергены (например домашняя пыль) одновременно с секрецией IL-6 индуцируют экспрессию на клеточной поверхности рецептора С-KIT и его лиганда, фактора стволовых клеток (SCF) [24]. Показано, что оба участника этой пары необходимы для индукции IL-6 и активации Th2- и Th17-клеток. Связывание С-KIT с его лигандом активирует сигнальный путь, включающий киназу PI3, которая стимулирует продукцию IL-6. Секреция этого цитокина является конечным этапом индукции Th2- и Th17-клеток, приводящей в ряде случаев к развитию аллергии и некоторых аутоиммунных заболеваний. Из этого следует, что блокирование связывания С-KIT со своим лигандом или подавление продукции IL-6, например при помощи моноклональных антител, может иметь хорошую клиническую перспективу в лечении ряда аллергических и аутоиммунных заболеваний [24].

### Участие Th17-лимфоцитов в аутоиммунных нарушениях

Клетки линии Th17 играют важную роль в защите против ряда микроорганизмов, принимая участие в воспалительных процессах. Th17 эффективно рекрутируют и контролируют активацию нейтрофилов, поэтому их ответ важен для уничтожения внеклеточных патогенов. В то же время они индуцируют разрушение тканей при различных аутоиммунных расстройствах. При инфек-

циях, вызванных бактериями и грибами, Th17-ответ является важным детерминантом защиты слизистой оболочки хозяина, повышая ее барьерные функции.

Секретируемый этими и отчасти  $\gamma\delta$ -Т-клетками, IL-17 способствует экспансии и рекрутированию клеток врожденного иммунитета, таких как нейтрофилы, и в кооперации с TLR-лигандами, IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  усиливает воспалительные реакции. Этот цитокин стимулирует продукцию  $\beta$ -дефензинов и других антимикробных пептидов. Его рецептор, IL-17RA, убиквитарно экспрессирует и имеет общие характеристики с классическими врожденными иммунными рецепторами. Его внутриклеточный хвостовой домен обеспечивает передачу сигнала по общему воспалительному сигнальному пути, связывая тем самым врожденный и адаптивный иммунный ответы [25]. IL-17 и близкие к нему IL-17A и IL-17F обладают сильным провоспалительным действием на множество клеток-мишеней, включая фибробласты, эпителиальные клетки, эндотелиальные клетки, моноциты/макрофаги, кератиноциты, остеокласты [26].

Однако при вирусных и паразитарных инфекциях роль Th17-клеток не столь однозначна. Установлено, что Th17-ответы ингибируют апоптоз инфицированных вирусом клеток, что способствует персистенции вируса. Показано, что при хроническом воспалении ткани инфильтрированы активированными высокодифференцированными Th17-лимфоцитами, продуцирующими значительные количества IL-17, -26, -21, -22, TNF- $\alpha$  и лимфотоксин- $\beta$  [27]. Продукция этих цитокинов находится в обратной корреляции с продукцией Th1- и Th2-цитокинов [27]. Для уточнения патогенетической роли Th1-, Th2- и Th17-лимфоцитов при аутоиммунных заболеваниях был проведен адоптивный перенос этих эффекторных клеток от животных с аутоиммунным гастритом, индуцированным АТФазой [28].

Обнаружено, что все использованные клоны Т-лимфоцитов индуцируют гастрит, однако наиболее драматические патологические изменения наблюдаются в результате переноса Th17-клеток. Через 4 нед после введения Th17 у 80% реципиентов был обнаружен аутоиммунный гастрит (после введения Th1 и Th2 – лишь у 20 и 60% животных соответственно). Одновременный перенос Treg, продуцирующих IL-10 и TGF- $\beta$  и супрессирующих иммунный ответ, резко уменьшал частоту и тяжесть аутоиммунного патологического процесса, вызванного адоптивным переносом Th1- и Th2-, но не Th17-клеток.

Для установления роли Th17-клеток в аутоиммунных заболеваниях особое значение имело изучение РА, патогенез которого ранее связывали исключительно с Th1-клетками. Оказалось, что продукты Th17-клеток, такие как IL-17 и IL-23, присутствуют в сыворотке, синовиальной жидкости и тканях большинства пациентов с РА, но отсутствуют при остеоартрите и у здоровых людей [29]. Из синовиальных тканей пациентов с РА удается выделять эффекторные Т-клетки, часть клонов которых продуцирует IL-17 [30]. При культивировании периферических Т-клеток пациентов с РА с синовиальными фибробластами в присутствии коллагена II типа стимулируется продукция синовиальными клетками IL-15, TNF- $\alpha$  и IL-18. В ответ на эти цитокины Т-клетки синтезируют значительные количества IL-17 и INF- $\gamma$  [29].

IL-17 индуцирует секрецию IL-6, который вызывает разрушение хряща, ингибирует синтез коллагена и стимулирует резорбцию кости у пациентов с РА [31, 32]. Синовиальные фибробласты, полученные от пациентов с РА, обработанные *in vitro* IL-17, продуцируют IL-6 и IL-8 и повышают экспрессию генов хемокинов и металлопротеиназ. Эти клетки участвуют в хронизации воспаления суставов. У пациентов в начальной фазе артрита, прогрессирующего в РА, наблюдается особый транзитный цитокиновый профиль, характеризующийся присутствием в синовиальной жидкости IL-2, -4, -13, -17 и -5. Этот смешанный Th2/Th17 цитокиновый профиль не наблюдается в более поздних стадиях болезни, когда отмечается преимущественно Th1-опосредованный воспалительный ответ [33].

Таким образом, Th17 является уникальной субпопуляцией Т-хелперов, путь развития которой отличается от путей дифференцировки Th1- и Th2-клеток. Основные эффекторные молекулы этих клеток, INF- $\gamma$  и IL-4, негативно регулируют дифференцировку Th17-клеток. Как и другие эффекторные CD4+-Т-клетки, Th17-лимфоциты принимают участие в защите организма от инфекций. Продуцируемый этим клоном цитокин IL-17 является важнейшим элементом защиты хозяина от внеклеточных патогенов. Особенно велика роль Th17-клеток в мукозном иммунитете. Однако при внутриклеточных инфекциях Th17-ответы носят скорее патологический, чем протективный характер. Они ингибируют апоптоз инфицированных клеток, способствуя установлению персистирующей инфекции. Индуцированные патогеном хроническое воспаление и хронический Th17-ответ приводят к развитию иммунопатологических реакций организма и аутоиммунного повреждения тканей в очаге воспаления. Поскольку общий путь реализации патологических потенциалов Th17 и отдельные его звенья установлены, уже сейчас появились реальные возможности воздействия на протекающие при аутоиммунитете процессы с целью их коррекции. При этом терапия должна быть четко персонализирована с учетом спектров продуцируемых цитокинов, которые включают INF- $\gamma$  (Th1), IL-4, -5, -13 (Th2) и IL-17 (Th17). Целью терапии может быть модуляция эффектов, вызываемых отдельными цитокинами и факторами трансляции.

### Т-регуляторные клетки и аллергические заболевания

Общепринято, что переключение В-клеток на синтез IgE и накопление эозинофилов контролируется Th2-лимфоцитами через синтез IL-4 и IL-5. Эти же клетки продуцируют IL-9 и IL-13, которые инициируют ГР ВДП.

В настоящее время четко установлено, что популяция CD4+CD25+ регуляторных или супрессорных клеток критически важна для иммунной толерантности и гомеостаза. Высказанное еще в 1970 г. Gershon и Kondo предположение, что тимоциты содержат популяцию супрессорных Т-клеток, было подтверждено Sakaguchi и соавт. [34], показавшими, что неонатальная тимэктомия мышей ведет к органоспецифической аутоиммунной патологии, которая подавляет-

ся переносом CD4+CD25+-Т-клеток от необлученных мышей. Важно отметить также, что мышинные CD4+CD25+-Т-клетки не пролиферируют в ответ на стимуляцию антигеном или анти-CD3-антителами. Более того, они могут ингибировать пролиферативный ответ CD4+CD25--Т-клеток [35].

Таким образом, эта субпопуляция клеток тимусного происхождения обладает иммуносупрессивной активностью и обозначается ныне как регуляторные Т-клетки (Treg) или природные регуляторные Т-клетки (nTreg). Несколько популяций Т-клеток, индуцированных *in vitro* или *in vivo*, принято называть адаптивными/индуцированными iTreg [36]. Следует отметить, что в пределах CD4+CD25--Т-клеточной популяции также имеются nTreg [37]. Сейчас интенсивно изучается взаимодействие природных и индуцированных CD4+CD25+-Т-клеток, IL-10-продуцирующих Treg и других регуляторных субпопуляций, таких как Th3, связанных, как полагают, с пероральной толерантностью (табл. 1) [38].

CD4+CD25+-клеточная популяция имеется у человека, она содержит несколько субклонов и пока лишь один из них обнаружил иммунный супрессивный эффект. Проблема заключается в том, что CD25 является также активационным маркером лимфоцитов. Таким образом, использование экспрессии CD25 в качестве маркера Treg-клеток ограничено, поскольку он не дискриминирует между активированными Т-эффекторными клетками (Teff) и Treg. Гораздо более специфическим маркером для Treg является ядерный транскрипционный фактор Foxp3, который критически важен для развития и функционирования Treg [39]. Впрочем, недавно полученные данные о том, что Foxp3 может активно экспрессировать на человеческих Teff-клетках, ставят под сомнение его способность быть специфическим молекулярным маркером для идентификации человеческих Treg [40].

Имеется много доказательств *pro* и *contra* уменьшения числа CD4+CD25+-клеток и CD4+Foxp3+-клеток у пациентов с различными аутоиммунными заболеваниями [41, 42]. Это противоречие отражает, несомненно, тот факт, что CD25 и Foxp3 классифицируются также как активационные маркеры.

Miyaga и соавт. [43] сумели выявить среди человеческих Foxp3-клеток три субпопуляции: CD45RA+Foxp3<sup>low</sup>, CD45RA-Foxp3<sup>hi</sup> и CD45RA-Foxp3<sup>low</sup>. Функциональный анализ показал, что группа клеток CD45RA-Foxp3<sup>low</sup> не содержит супрессорных клеток, CD45RA+Foxp3<sup>low</sup> содержит покоящиеся Treg-клетки и лишь CD45RA-Foxp3<sup>hi</sup>-субпопуляция содержит активные Treg. Используя эту классификацию, удалось показать, что число Treg-клеток действительно умень-

Таблица 1. Различные типы регуляторных клеток, супрессирующих атопическую сенсibilизацию

Тип Treg-клеток	Механизм супрессии
CD4+CD25+ (природного происхождения, например из тимуса)	Foxp3-контактно-зависимые, IL-10, TGF- $\beta$ , CTLA4, PD-1
CD4+CD25+ (индуцированные)	IL-10, TGF- $\beta$
Tr1	IL-10, TGF- $\beta$
IL-10-Treg	Контактно-зависимые, IL-10 ( <i>in vivo</i> )
Th1-клетки	INF- $\gamma$ , IL-10

шается у пациентов с активным аутоиммунным процессом. Изменяться может не только частота, но и функциональная активность Treg. Так, при РА супрессивная активность CD4+CD25+-клеток значительно снижена [44]. При множественном склерозе число CD4+CD25+-клеток остается неизменным, однако способность этих клеток супрессировать Т-клеточный иммунный ответ, включая антиген-специфический, или неспецифическую стимуляцию также снижается [45].

Хотя большинство исследователей полагают, что CD4+CD25+-клетки в периферической крови принадлежат к nTreg, некоторые придерживаются иной точки зрения, согласно которой CD4+CD25+-клетки крови состоят как из тимических nTreg, так и периферических iTreg [46]. Однако отсутствие специфического маркера, способного отличить nTreg от iTreg, делает это предположение гипотетическим.

Хорошо известно, что адоптивный перенос nTreg предотвращает появление и развитие аутоиммунных заболеваний во многих животных моделях. В то же время терапевтический эффект nTreg, как правило, незначительный. Например, адоптивный перенос nTreg при установленном коллагениндуцированном артрите не способен остановить прогрессирование заболевания [47]. Известны и многие другие примеры, когда адоптивный перенос nTreg не приводил к супрессии Th17-медицированных аутоиммунных болезней [48].

Возможно несколько объяснений утраты супрессорной активности nTreg-клетками при установившихся аутоиммунных заболеваниях. Это прежде всего возможное действие провоспалительных цитокинов. Показано, например, что супрессивная активность Treg подавляется IL-6 и TNF- $\alpha$  [44, 49]. Во-вторых, Th17-клетки могут быть устойчивыми к супрессивным эффектам nTreg. Это может объяснять, почему nTreg способны предотвращать развитие болезни до появления Th17-клеток и не могут этого сделать после установления патологического симптомокомплекса. Наконец, nTreg врожденно нестабильны и могут превращаться в Th1-, Th2-, Th17- и Tfh-эффекторные клетки, находясь в воспалительном окружении [47]. Интересно, что пластичность nTreg в условиях воспалительного процесса может быть фиксирована при помощи цитокинов или других компонентов. Так, nTreg способны превращаться в Th17-клетки в присутствии IL-6. Предварительная обработка nTreg IL-2 в сочетании с TGF- $\beta$  позволяет клеткам сохранить супрессивную активность [47].

Сегодня общепризнано, что Treg является гетерогенным набором клеток, состоящим из CD4+CD25+Foxp3+-клеток, IL-10-продуцирующих CD4+Tr1-клеток, TGF- $\beta$ -продуцирующих Th3-клеток, CD8+-клеток, NK-Т-клеток, CD4-CD8--Т-клеток и  $\gamma\delta$ -Т-клеток [50]. CD4+-Treg-субклон клеток подразделяется на три основные субпопуляции: тимические естественные nTreg, эндогенные iTreg *in vivo* и iTreg, индуцированные *ex vivo* из CD25- предшественников (см. табл. 1). Хотя IL-10-индуцированные Tr1-клетки являются другой популяцией iTreg, они не экспрессируют Foxp3 и синтезируют значительные количества IL-10, который индуцирует аутоиммунный ответ посредством

активации В-клеток [51]. Остается неясным, как эти субтипы клеток взаимодействуют, являются ли CD4+CD25+-Т-клетки природными или адаптивными, какие субтипы индуцируются в результате той или иной иммунотерапии и т. д.

Фенотипически как nTreg, так и iTreg экспрессируют сходный набор клеточных маркеров: CD25, CTLA-4, GITR, CCR4, CD62L, Foxp3, а также CD45RB<sup>low</sup> – у мышей и CD45RO – у людей. В периферической крови клетки CD4+CD25+Foxp3+ являются смешанной популяцией, состоящей из nTreg и iTreg. В то же время между этими клетками имеются определенные различия, суммированные в табл. 2. nTreg развиваются в тимусе, через распознавание аутоантигенов. Для этого требуется высоко-/среднеаффинное взаимодействие между аутопептидами, с одной стороны, и комплексом МНС и Т-клеточного рецептора, с другой. В этом процессе необходимо также костимулирующее участие CD28. А вот присутствие IL-2 и TGF- $\beta$  не является обязательным, хотя эти цитокины необходимы для сохранения пула nTreg. Напротив, появление iTreg зависит от присутствия TGF- $\beta$  и его рецептора. Блокирование рецепторного сигнала препятствует Foxp3-экспрессии и последующему супрессивному потенциалу [52].

Подобным образом IL-2 играет существенную роль в дифференцировке Foxp3+-iTreg. TGF- $\beta$  не способен самостоятельно индуцировать Foxp3+-iTreg из наивных CD4+CD25--клеток-предшественников [53]. Конверсия CD4+CD25--клеток в кровяном русле в CD25+-iTreg требует субоптимальной стимуляции TCR, в результате экологические антигены могут быть эффективными триггерами развития iTreg.

Недавно было установлено, что экспрессия TNF-R2 необходима для nTreg-опосредованной супрессии колита [54]. Если супрессивная активность nTreg реализуется через прямой клеточный контакт, ведущий к образованию сложных клеточных структур (эмпериполез, *emperipolesis*), то медиаторами супрессии iTreg являются растворимые цитокины [55]. Различия в условиях для развития Treg являются дополнительным свидетельством того факта, что nTreg и iTreg являются гетерогенными популяциями, наличие которых необходимо для поддержания нормального иммунного гомеостаза.

Более того, высказывается мнение, что nTreg и iTreg могут иметь разные роли в адаптивном иммунном ответе [56]. В ответ на микробную инфекцию nTreg обес-

Таблица 2. Различия между nTreg и iTreg

	nTreg	iTreg
Происхождение	Тимус	Периферия
TCR стимуляция:		
• антиген	Аутоантиген	Аутоантиген и экологический антиген
• аффинность	Высокая, средняя	Субоптимальная
Костимуляторы:		
• существенные	CD28	CTLA-4
• OX40/OX40L	Функционально дефицитные	
Цитокины:		
• Генерация:	(-) или TGF- $\beta$ ?	TGF- $\beta$
• существенные	(-) или IL-2?	IL-2
• Поддержка	IL-2	IL-2
Стабильность IL-6 или другие	Конверсия в Th17, Th1, Th2 и Tfh	Конверсии нет, возможна в Th1
Фенотип	Helios (+)	Helios (-)
Человеческие	Цитокины не продуцируют	Цитокины продуцируют

печивает первую линию защиты хозяина посредством дифференцировки в IL-17-продуцирующие клетки, которые обеспечивают мобилизацию нейтрофилов и провоспалительные эффекты. После эрадикации вторгшихся патогенов появляются TGF- $\beta$ -индуцированные iTreg, которые не только останавливают антиген-специфический ответ, но также препятствуют появлению неспецифически стимулированных или перекрестно реагирующих аутореактивных Т-клеток. Нарушение этого механизма обратной связи может приводить к аутоиммунным заболеваниям.

Механизм супрессии, используемый различными Treg, во многом остается еще загадкой. Огромную роль в нем играют иммуносупрессивные цитокины IL-10 и TGF- $\beta$ , включая связанные с мембраной формы, негативно костимулирующие молекулы CTLA-4 и PD-1 и индуцированный глюкокортикоидами рецептор TNF [35, 57].

Важным достижением в понимании биологии регуляции CD4+CD25+-Т-клетками стала демонстрация зависимости их супрессивного фенотипа от экспрессии фактора транскрипции Foxp3. Делеция в гене Foxp3 отменяет супрессию CD4+CD25+-Т-клетками, в то время как эктопическая экспрессия гена в CD25--Т-клетках сохраняет их супрессивный фенотип. К тому же приобретение регуляторного фенотипа CD4+CD25--Т-клетками через воздействие TGF- $\beta$  или в результате кокультивирования с CD4+CD25+-Treg связано с появлением экспрессии Foxp3 [58]. Экспрессия мРНК Foxp3 в человеческих CD4+CD25+-Т-клетках соответствует роли Foxp3 в регуляторном фенотипе этих клеток. Мутация в гене Foxp3 обнаружена у человека при IPEX-синдроме (иммунная дисрегуляция, полиэндокринопатия, энтеропатия и АД), что указывает на участие Foxp3-Treg в подавлении активации Т-клеток аллергенами и на то, что этот процесс может быть нарушен при атопии [59]. Предполагается, что Foxp3 действует как главный переключатель регуляторного фенотипа таким же образом, как GATA3 и T-bet – в установлении фенотипов Th2- и Th1-Т-клеток [60].

В дополнение к CD4+CD25+-Т-клеткам IL-10-продуцирующие Treg также принимают участие в предотвращении атопической сенсибилизации. Показано повышение содержания IL-10-продуцирующих CD4+-Т-клеток в крови здоровых доноров по сравнению с пациентами с атопией. Эти IL-10-продуцирующие Т-клетки специфически ингибируют активированные аллергеном IL-4-продуцирующие Т-клетки. Супрессию можно было подавить антителами к IL-10 и TGF- $\beta$  [61]. Неясно, однако, какая клеточная субпопуляция ответственна за этот эффект. Известно лишь, что изолированные после стимуляции аллергеном клетки имели CD25+-фенотип.

Th1-клетки также оказывают ингибирующий эффект на функцию Th2-клеток (частично через продукцию иммуномодулирующего цитокина IL-10) и, как показано, предотвращают или уменьшают воспаление, по крайней мере, на мышиной модели [62]. Показана также сверхэкспрессия ассоциированного с Th1-клетками транскрипционного фактора T-bet, который снижает экспрессию GATA3- и Th2-цитокинов в Th2-клетках и экспрессия которого ингибирована в ВДП при БА [63].

Таким образом, в контексте аллергических заболеваний Th1-клетки могут быть супрессорами, а переключение иммунного ответа с Th2 на Th1 может быть легитимной регуляторной стратегией лечения аллергических заболеваний, включая БА. Наконец, НК-Т-клетки и TCR- $\gamma\delta$ -несущие клетки также, как полагают, обладают регуляторными способностями [64].

Сегодня не ясно, какие факторы определяют выбор в пользу супрессивного ответа на аллерген или активации Th2-ответа с развитием аллергической реакции. Согласно одной из гипотез, «гигиенической», полагают, что всему виной является изменение условий и образа жизни современного человека, резко ограничившего контакты с микромиром. Микроорганизмы через Toll-like-рецепторы (TLR) могут модифицировать антиген-презентирующие клетки таким образом, что они могут индуцировать иммунный ответ по пути Th1-варианта или развития Treg-ответа на аллергены. Различная восприимчивость к таким факторам объясняет генетическую предрасположенность к атопическим болезням, связанную с определенным аллельным вариантом LPS-рецепторов CD14 и TLR2 [65]. Различные концентрации LPS могут благоприятствовать либо Th1-, либо Th2-ответу, а активация TLR4 через LPS приводит к подавлению регулятивной активности CD4+CD25+-Т-клеток [49].

Путь воздействия, доза и время экспозиции аллергена имеют значение для аллергенной сенсибилизации. Например, высокая экспозиция в детстве аллергена кошачьей шерсти индуцирует «модифицированный» Th2-ответ, характеризующийся высоким уровнем IL-10 и повышенной концентрацией аллерген-специфического IgG<sub>4</sub> [66]. В то же время контакт с высокой дозой домашней пыли не оказывал протективного эффекта. Полагают, что в основе толерантности, вызванной высокими дозами аллергенов, лежит действие IL-10-продуцирующих Treg [67]. Недавно было показано, что развивающаяся с возрастом у детей толерантность к молоку связана с потерей атопической сенсибилизации к аллергенам коровьего молока, которую вызывают как IL-10-продуцирующие Т-клетки, так и CD4+CD25+-Т-клетки [68].

*Список литературы находится в редакции*