

## Разнообразие субпопуляций регуляторных Т-клеток

Куприянов С.В., Синицкий А.И., Долгушин И.И.

Южно-Уральский государственный медицинский университет (ЮУГМУ)  
Россия, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

### РЕЗЮМЕ

Регуляторные Т-лимфоциты являются центральными клетками системы иммунологической толерантности. В настоящее время описано существование множества различных субпопуляций регуляторных Т-клеток (Treg), однако большое количество вопросов, касающихся функционального назначения, путей дифференцировки и гомеостаза этих субпопуляций в организме, остаются неизученными. Продемонстрированные ранее пары хелперов и соответствующих им регуляторных Т-лимфоцитов требуют дальнейшего изучения их взаимодействий друг с другом. Актуальной темой является идентификация и установление функций клеток регуляторной памяти. Тканевая миграция активированных регуляторных Т-лимфоцитов также является перспективным направлением. В этом обзоре собраны и систематизированы данные о различных субпопуляциях регуляторных Т-лимфоцитов, выделены актуальные вопросы данной тематики, требующие дальнейшего изучения, а также затронуты пути развития области в клинической медицине.

**Ключевые слова:** регуляторные Т-лимфоциты, иммунологическая толерантность, Treg памяти, эффекторные Treg, тканеспецифичные Treg.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

**Для цитирования:** Куприянов С.В., Синицкий А.И., Долгушин И.И. Разнообразие субпопуляций регуляторных Т-клеток. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19 (3): 144–155. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-3-144-155>.

---

## Multiple subsets of regulatory T-cells

Kupriyanov S.V., Sinitsky A.I., Dolgushin I.I.

South-Ural State Medical University  
64, Vorovskogo Str., Chelyabinsk, 454092, Russian Federation

### ABSTRACT

Regulatory T-lymphocytes play a central role in the immunological tolerance system. To date, existence of many different subpopulations of regulatory T-cells have been described. However, a number of questions related to the function, differentiation, and homeostasis of these subpopulations in a body remain unclear. Interactions between the previously discovered pairs of helper and regulatory T-lymphocytes require further study. The main topic is identification and establishment of the functions of regulatory memory cells. Interstitial migration of activated regulatory T-lymphocytes is also a promising direction. In this review, we summarized the main findings in

---

✉ Куприянов Семен Вадимович, e-mail: pfft@mail.ru.

multiple subsets of regulatory T-lymphocytes, discussed unclear data that will require further studies, and showed an application for regulatory T-lymphocytes in medicine.

**Key words:** regulatory T-lymphocytes, immunological tolerance, memory Treg, effector Treg, central Treg, tissue-specific Treg.

**Conflict of interest.** The authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

**Source of financing.** The authors claim that there is no funding.

**For citation:** Kupriyanov S.V., Sinitsky A.I., Dolgushin I.I. Multiple subsets of regulatory T-cells. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020; 19 (3): 144–155. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-3-144-155>.

## ВВЕДЕНИЕ

Иммунная система является сложной и многообразной структурой, нацеленной на поддержание гомеостаза. Наряду с элиминацией инфекционных агентов и опухолевых клеток, одним из важных аспектов деятельности иммунной системы является иммунорегуляция. Система иммунологической толерантности, обеспечивающая защиту собственных тканей организма от целенаправленной атаки со стороны иммунных клеток, включает в себя множество различных клеток – от антигенпредставляющих толерогенных клеток [1] до регуляторных Т- и В-клеток [2].

Ранее полагалось, что популяция регуляторных Т-клеток (Treg) однородна, однако со временем стало накапливаться все больше данных, противоречащих этому. В настоящее время можно говорить о существовании различных субпопуляций Treg [3]. Однако, несмотря на многочисленные исследования, данная область иммунологии остается недостаточно разработанной. Мало известно о дифференцировке Treg, формировании различных субпопуляций этих клеток и их взаимодействии с другими клетками. Более того, несмотря на то, что основные механизмы реализации толерогенного действия были описаны (контактное подавление за счет супрессивных молекул CTLA-4 [4], PD-1 [5], секреция противовоспалительных цитокинов TGF $\beta$  [2], IL-10 и IL-35 [6]; секвестрация факторов роста IL-2, необходимых для активации эффекторных клеток [7], метаболическая активность, например расщепление АТФ до аденозина с ограничением провоспалительного действия иммунных клеток [8]), неизвестно, как и при каких ситуациях эти механизмы реализуются *in vivo*.

Нерешенные вопросы данной области нуждаются в изучении, так как их практическое применение может внести большой вклад в решение множества клинических проблем. В настоящий момент терапия

аутоиммунной патологии является несовершенной и в ряде случаев не способна привести к компенсации больных, а также сопряжена с серьезными побочными эффектами: инфекционными осложнениями, риском развития злокачественных новообразований [9]. Установление роли отдельных субпопуляций Treg в контроле над аутоиммунными процессами может дать важную информацию о новых мишенях для терапевтического вмешательства и создания новых эффективных и безопасных средств терапии аутоиммунных заболеваний.

## МНОГООБРАЗИЕ СУБПОПУЛЯЦИЙ Treg

Клетки Treg можно классифицировать как наивные и активированные, которые прошли распознавание антигена и пролиферацию в периферических лимфоидных органах. Наивные Treg можно обозначить как клетки тимусного происхождения (tTreg) [10], которые не прошли активацию Т-клеточного рецептора (TCR). Их можно распознать по экспрессируемой изоформе CD45RA, в то время как клетки, прошедшие активацию, имеют изоформу CD45R0 [11]. Клетки Treg, дифференцировавшиеся из Th0 (наивные Т-лимфоциты, но не клетки Treg), обозначаются в литературе как периферические (pTreg), так как они дифференцируются в периферических лимфоидных органах после активации TCR; эти клетки принадлежат к активированным Treg [10].

Было предложено разделение групп tTreg и pTreg на основании экспрессии транскрипционного фактора Helios [12], который активируется клетками Treg тимусного происхождения. Показано, что уровень Helios в tTreg возрастал при активации, что позволяет выделять в группе регуляторных Т-клеток тимусного происхождения как наивные (CD45RA+), так и активированные клетки (CD45R0+) [12]. Наивные тимические клетки экспрессируют CCR7 и CD62L, что позволяет им мигрировать в лимфатические узлы, в

связи с чем эта популяция обозначалась в литературе как центральные Treg (сTreg) [3]. Эти клетки содержат большое количество CD25 (альфа-цепи высокоаффинного рецептора IL-2), что позволяет им лишать окружающие Т-клетки IL-2, ограничивая их пролиферацию [3]. Активированные клетки (CD45R0+) обладают иными функциональными особенностями, такими как экспрессия супрессивных молекул IL-10, CTLA-4, ICOS, TGIT, CD39 [13–15] и хемокиновых рецепторов, позволяющих им мигрировать в различные ткани [3]. Также в настоящее время в отдельную группу выделяют индуцированные *in vitro* Treg (iTreg) [10], которые получают путем культивации Т-лимфоцитов вне организма; эти клетки могут существенно отличаться от клеток Treg *in vivo*. Среди активированных Treg были найдены отличия между активированными клетками Treg, образовавшимися из tTreg, и клетками pTreg. Отмечено, что активированные Helios+ Treg (tTreg) и Helios- Treg (pTreg) могут отличаться по профилю цитокинов [16] (подробнее описано ниже, в разделе «Пары Th-Treg»).

По тропности можно разделить клетки Treg на тропные к лимфоидным образованиям (периферическим лимфатическим узлам) и тропные к нелимфоидным тканям [3]. В настоящее время есть данные, позволяющие выделять резидентные тканеспецифичные Treg (раздел «Тканеспецифичные Treg»). Эти клетки тропны к микроокружению определенных тканей, однако они не являются циркулирующими (мигрирующими) или рециркулирующими клетками, в связи с чем можно было бы дополнительно разделить популяцию Treg на циркулирующие (рециркулирующие) и резидентные.

Однако в настоящий момент сложно с точностью сказать, какие клетки подвергаются рециркуляции, т.е. выходу из одной ткани и перемещению через кровеносное русло в другую ткань. Также нельзя с точностью говорить о том, что резидентные клетки не могут при каких-либо обстоятельствах покинуть ткани и рециркулировать. Клетки Treg, исследуемые в периферической крови (т.е. циркулирующие популяции), также нельзя с точностью определить как мигрирующие в одном направлении либо же рециркулирующие из одной ткани в другую.

Вероятно, эти процессы достаточно динамичны, и в зависимости от контекста клетки с одинаковым происхождением и функциональным статусом могут стать как тканерезидентными, так и рециркулирующими популяциями. Тем не менее изучение этой области может дать многое для понимания функционирования толерогенной системы в целом, так как циркулирующие и резидентные клетки обладают разными свойствами (подробнее описано

в последующих разделах). Тропность клеток может устанавливаться по наличию соответствующих специфичных для тканей хемокиновых рецепторов. К центральным (тропным к лимфоидным образованиям) популяциям относят наивные тимические клетки Treg, однако в последнее время появились данные, позволяющие расширить эту группу. Согласно исследованию X. Wei и соавт. [6], у мышей существует две субпопуляции активированных клеток Treg: IL-10+Bcl-6+Treg и IL-35+Ebi-35+Treg. IL-35+Treg демонстрируют тропность ко вторичным лимфоидным органам (локализуются в периферических лимфатических узлах/белой пульпе селезенки и экспрессируют CCR7 и CD62L), что позволяет называть эту субпопуляцию центральной. Согласно предположениям авторов, данная субпопуляция дифференцируется из тимических Treg [6], которые после активации остаются тропными к лимфоидным органам. Стоит отметить также схожесть функций тимических наивных клеток Treg и IL-35+Treg. Располагаясь в лимфатических узлах, эти две субпопуляции способны подавлять инициацию иммунного ответа. IL-35 способствует дифференцировке клеток pTreg из наивных Т-лимфоцитов [17]. Более того, упоминалось, что дифференцировавшиеся клетки сами способны синтезировать IL-35 [17]. Это позволяет предположить, что поддержание постоянства IL-35+Treg может происходить в том числе и за счет превращения наивных клеток в IL-35 продуцирующие.

Группу активированных Treg в литературе обозначают как эффекторные Treg [3]. Эти клетки представляют собой подмножество CD45R0+CD45RA-FoxP3<sup>high</sup> и являются тропными к нелимфоидным тканям. IL-35+ Treg клетки являются исключением из этого условия. Кроме того, в настоящее время имеются убедительные доказательства существования Treg памяти (раздел «Treg памяти»), которые также относятся к активированным клеткам. Активированные нерегуляторные Т-лимфоциты в настоящее время делятся на различные группы, в которые входят Т-клетки центральной памяти, Т-клетки эффекторной памяти и терминально дифференцированные Т-клетки памяти (TEMRA) [18].

Основываясь на этих данных, рационально разграничить группу эффекторных Treg клеток и клеток Treg памяти на основании ряда особенностей (подробно в разделе «Treg памяти»). Помимо этого, можно разделить активированные клетки на тканеспецифичные и по их специфичности к субпопуляциям хелперных Т-лимфоцитов. Таким образом, описывая активированные клетки Treg, можно выделить тканеспецифичные, хелпероспецифичные Treg и обозначить эффекторные клетки Treg и Treg памяти.

## ТКАНЕСПЕЦИФИЧНЫЕ Treg

Группа тканевых Treg представляет собой подмножество регуляторных клеток, которые подавляют локальное тканевое воспаление и обеспечивают гомеостаз в периферических тканях. Функции данных клеток отличаются в зависимости от типа ткани. Так, клетки Treg мышечной ткани влияют на репарацию мышечных волокон, накапливаясь в ткани при повреждении [19]. В жировой ткани Treg обеспечивают подавление местного воспаления, которое проявляется нарушением толерантности к глюкозе [20]. Кишечные клетки Treg регулируют толерантность к антигенам пищи и комменсальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта [21]. Таким образом, разные группы тканевых Treg выполняют различные функции по поддержанию гомеостаза в ткани, а не только осуществляют надзор за деятельностью других иммунных клеток.

Стоит отметить, что в некоторых тканях, таких как мышцы или ЦНС, присутствие резидентных Treg ограничено, и только при повреждении происходит их накопление [3]. Однако для таких тканей значительную роль могут играть клетки Treg в регионарных лимфоузлах, которые быстро делятся и мигрируют в эти ткани при повреждении. Можно предполагать существование таких резидентных клеток Treg для лимфатических узлов тканей, в которых присутствие Treg ограничено. Показано, что часть T-клеток памяти присутствует в периферических лимфатических узлах [22].

## ПАРЫ TH-Treg (ХЕЛПЕРОСПЕЦИФИЧНЫЕ Treg)

Существуют подгруппы Treg, специфичные к определенным группам хелперных T-лимфоцитов [16]. Данные клетки специализируются на подавлении определенной популяции клеток Th. Было установлено существование Treg, специфичных для Th1, Th2, Th17 [16] и Tfh [23]. Хелпероспецифичные Treg характеризуются определенным набором хемокинов и транскрипционных факторов. Например, клетки Treg, которые подавляют Th1, экспрессируют фактор транскрипции T-bet (который также экспрессируется в Th1), и зависят от цитокинов, ассоциированных с Th1: интерфероном гамма (IFN $\gamma$ ) и IL-27 [3, 16]. Для развития специфичных к Th2 лимфоцитам клеток Treg необходима экспрессия фактора транскрипции Th2-клеток GATA3 [24]. Между тем для подавления ответов герминативного центра лимфатического узла, которые обеспечиваются Tfh, необходимы клетки Treg, называемые T-фолликулярными регуляторами (Tfr) [23].

Данная клеточная популяция экспрессирует Blimp-1 в отличие от клеток Tfh, развитие которых ингибируется Blimp-1 [25]. Необходимо дальнейшее исследование хелпероспецифичных субпопуляций Treg и их транскрипционной программы. Следует также отметить, что данные клетки обладают схожими с хелперами функциональными чертами, продуцируя вместе с супрессивными цитокинами провоспалительные цитокины, соответствующие их эффекторным аналогам (IL-17 для Th17, IL-4 для Th2, IFN $\gamma$  для Th1) [16]. Данное обстоятельство может способствовать нарушению толерогенных механизмов хелпероспецифичных регуляторных T-клеток за счет провоспалительных эффектов этих цитокинов. Показан переход клеток Treg в Th17 под влиянием различных стимулов [26], что может свидетельствовать об их функциональной нестабильности. Также было показано увеличение подобных субпопуляций при аутоиммунных патологиях, таких как рассеянный склероз [27] и сахарный диабет 1-го типа [28]. Однако, как справедливо отмечено в работе T. Duhon и соавт. [16], продукция провоспалительных цитокинов у клеток Treg может существенно отличаться от их эффекторных аналогов.

Так, IL-22 часто совместно продуцировался с IL-17 в клетках Th17, чего не наблюдалось в Th17-подобной популяции Treg [16]. Более того, все эти цитокины продуцируются совместно с IL-10; также установлено, что IFN $\gamma$  и IL-17 при определенных условиях могут оказывать иммунорегулирующее действие [29, 30]. Можно предположить, что для таких субпопуляций Treg характерны определенные программы установления толерантности за счет сочетания про- и противовоспалительных цитокинов, механизмы которых еще предстоит выяснить. В связи с этим возможно, что повышение количества подобных Treg при рассеянном склерозе может быть компенсаторной реакцией организма на аутоиммунное воспаление [16].

В настоящий момент нельзя однозначно говорить о том, что хелпероспецифичные Treg, существующие в норме, и подобные клетки, увеличивающиеся во время аутоиммунных патологий, идентичны. Хелпероспецифичные Treg неоднородны по происхождению. Являясь активированными (CD45R0+) клетками, большинство таких Treg экспрессировало Helios [16], что может означать их появление из группы тимических Treg. Однако среди CD25hi CD127lo Th1- и Th17-подобных Treg была обнаружена также и группа клеток Helios-, вероятно pTreg [16]. Эти клетки производили IL-10 в больших количествах, чем клетки Helios+ [16]. Таким образом, уровень различных по происхождению хелпероспецифичных



Treg клеток может повышаться при аутоиммунных заболеваниях. Возможно, что экспрессия фактора Helios подавляется, что сопряжено с изменением функционирования клеток. Более глубокий анализ и сравнение разных групп хелперспецифичных Treg в норме и при патологиях позволят лучше понять роль этих клеток в иммунной системе.

## Treg ПАМЯТИ

В настоящее время выделяют клетки регуляторной памяти – memory Treg [22]. Данные клетки могут сохранять жизнеспособность в отсутствие стимуляции антигеном (аутоантигеном) в течение длительного времени, а также эффективно подавлять иммунный ответ при активации. Memory Treg характеризуются повышенной способностью к подавлению эффекторных клеток [22]. Существование клеток memory Treg являлось достаточно спорным, так как сложно доказать то, что Treg памяти сохраняются в отсутствие постоянной стимуляции антигеном, при условии, что аутоантигены в норме постоянно презентуются в организме [22]. Биологический смысл существования таких клеток может складываться из следующих моментов.

С возрастом происходит угасание функции тимуса и производства наивных Т-лимфоцитов [2], что предполагает существование долгоживущих клеток памяти, поддерживающих лимфоидную популяцию в отсутствие постоянно обновляющегося пула наивных Т-лимфоцитов.

В отсутствие патологического процесса представление аутоантигенов осуществляется незрелыми дендритными клетками либо специализированными толерогенными клетками, которые содержат небольшое количество молекул костимуляторов, не производящих провоспалительные цитокины в достаточных количествах [1]. Такая презентация антигена вызывает анергию, апоптоз либо формирование регуляторного фенотипа у Т-лимфоцитов. При презентации же аутоантигенов с костимуляторными молекулами и провоспалительными цитокинами происходит активация аутореактивных Т-клеток, что может приводить к аутоиммунитету [2].

В данной ситуации существование Treg памяти, которые бы активировались параллельно с аутореактивными клетками, способствовало бы контролю над аутоиммунитетом. Таким образом, возможна ситуация, при которой представление аутоантигена в нормальных условиях не является достаточным для активации Treg памяти, а данные клетки могут активироваться только в провоспалительных условиях, когда представление аутоантигена может привести к экспансии аутореактивных клеток.

Доступ иммунных клеток в ткани, отделенные гистологическими барьерами от иммунной системы (иммунопривилегированные ткани), ограничен [2]. В случае повреждения барьеров в результате травмы либо воспаления, аутоантигены из этих тканей становятся доступными для распознавания иммунной системой, что может вызвать развитие аутоиммунного процесса [31]. Для предотвращения этого механизма могут существовать длительно персистирующие в отсутствие представления аутоантигена Treg (например, в регионарных лимфоузлах), которые при повторном эпизоде повреждения могут мигрировать вместе с эффекторными клетками в ткань для предотвращения аутоиммунного процесса.

Регуляторные клетки могут быть специфичны не только к аутоантигенам, но и чужеродным антигенам, которые не экспрессируются в организме. Было показано, что в модели острой инфекции гриппа количество вирусоспецифичных клеток Treg увеличилось в 50 раз во время первичного ответа [32]. В дальнейшем, как и в случае популяций эффекторных Т-клеток, количество вирусоспецифичных Treg клеток сокращалось после прекращения первичной инфекции.

Однако некоторая доля этих клеток Treg сохранялась в течение более 50 дней после заражения. При повторном заражении пул таких Treg подвергался 10-кратному расширению, что сопоставимо с увеличением популяции эффекторных Т-клеток памяти. Кроме того, Treg клетки памяти значительно подавляли клональную экспансию популяции эффекторных Т-клеток и продукцию их цитокинов. Более того, они уменьшали повреждение тканей без ущерба для клиренса вируса [32]. Эти результаты были воспроизведены другой группой с использованием сходной модели заражения [33]. Механизмы, которые позволяют клеткам Treg улучшать элиминацию патогенов, на данный момент неизвестны, но эти эксперименты демонстрируют необходимость взаимодействия различных звеньев иммунной системы для адекватного иммунного ответа, а также не только подавляющую, но и регуляторную функцию Treg.

Не все антигены могут экспрессироваться в тканях на постоянной основе; экспрессия некоторых молекул может активироваться при воспалении [34]. Treg, специфичные к таким маркерам, также могут являться клетками памяти.

Проведен ряд исследований, доказывающих существование Treg памяти [32, 33, 35]. Была создана экспериментальная модель, позволяющая подавлять или активировать экспрессию определенного антигена в коже [35]. Между тем экспрессия данного

антигена в тимусе не подавлялась. При презентации этого антигена в коже развивалась группа регуляторных Т-клеток, которая подавляла иммунный ответ на антиген. При выключении его экспрессии обнаруживалось существование специфичных к данному антигену регуляторных Т-лимфоцитов, которые сохранялись в коже длительное время в отсутствие презентации антигена и подавляли воспалительные реакции при повторной активации его экспрессии эффективнее, чем первичные клетки Treg [35].

Определение Treg памяти у человека несколько сложнее. Т-клетки человека экспрессируют изоформу CD45RO в тимусе и превращаются в CD45RA+ после миграции в периферические лимфатические узлы [36]. После распознавания антигена на периферии эти клетки переключаются обратно в форму CD45RO+. Почти все CD45RA+CD4+ Т-клетки *in vitro* теряют экспрессию CD45RA и переходят к фенотипу CD45RO+ после 4 дней стимуляции TCR [37].

На данный момент Treg памяти у человека обозначаются как Т-клетки, экспрессирующие маркер CD45R0, что свидетельствует о предшествующей активации. Однако экспрессия CD45R0 сама по себе не определяет Т-клетку как истинную клетку памяти [22]. Данный маркер не разграничивает клетки, которые сохраняются в отсутствие антигена, и клетки, которые постоянно распознают антиген. Однако изоформы CD45 в настоящее время широко применяются для разграничения наивных Treg и клеток, активированных распознаванием антигена (среди которых также представлены клетки памяти). В исследовании М. Miyara и соавт. на основании экспрессии CD25, CD45RA и FOXP3 Т-клетки периферической крови здоровых людей были разделены на два подмножества – CD45RA+FOXP3<sup>low</sup> и CD45RA+FOXP3<sup>hi</sup>, которые были названы «покоящиеся» и «активированные» клетки Treg [11]. Продемонстрировано, что после стимуляции антигеном покоящиеся Treg пролиферируют и дифференцируются в активированные Treg [11]. Показано, что количество CD45RA+ Treg клеток в периферической крови с возрастом снижается, что сопровождается увеличением популяции CD45R0+ Treg [38].

Эти результаты подтверждают гипотезу о том, что клетки CD45RA+ Treg представляют собой покоящуюся популяцию, которая превращается в активированные CD45R0+ (среди которых могут быть клетки Treg памяти) при воздействии антигена [22]. В свою очередь, CD45R0+Treg могут быть разделены на субпопуляции в соответствии с экспрессией HLA-DR [39]. Данные группы различаются по функциональным характеристикам: супрессирующей

способности и секреции цитокинов. HLA-DR+ Treg экспрессировали более высокие уровни маркеров активации (CTLA-4, ICOS), имели более выраженное супрессивное действие *in vitro*, но продуцировали более низкие уровни цитокинов. Возможно, данная группа может являться непосредственными Treg памяти, ввиду их более дифференцированного фенотипа [22].

Клетки HLA-DR могут считаться недавно активированными, но не полностью дифференцированными клетками Treg. Тем не менее было показано, что HLA-DR экспрессируется на недавно активированных обычных Т-клетках у людей [40]. В связи с этим, возможно, что CD45RA- HLA-DR+ Treg представляют собой недавно активированные «эффektorные» клетки Treg, а не клетки памяти Treg [22]. Также стоит отметить, что большинство Treg памяти могут находиться в периферических тканях [41], а в крови могут появляться только при перемещениях между тканями или тканью и лимфатическими узлами.

Показано, что почти все клетки Treg в коже взрослого человека экспрессируют CD45R0, тогда как значительная часть регуляторных клеток кожи плода была отнесена к субпопуляции CD45RA+ [42]. Treg в коже взрослого человека также экспрессируют высокие уровни других маркеров, ассоциированных с Т-клетками памяти, включая CD27 и BCL2 [42]. Важно отметить, что в сравнении с эффektorными Т-клетками, Treg памяти из кожи человека экспрессировали уникальные последовательности тканеспецифичных TCR, не экспрессировали CCR7, и не могли мигрировать из кожи [42]. Все эти данные позволяют заключить, что дифференцированные клетки памяти Treg могут находиться в тканях и не появляться в периферической крови.

В настоящее время не существует единого подхода к определению Т-клеток регуляторной памяти, однако многие отличительные черты, такие как экспрессия молекул активации (CD45R0, HLA-DR), хемокиновый профиль и метаболический профиль, могут помочь в решении этой задачи [22]. Также важно отметить, что Treg памяти могут использовать иные гомеостатические факторы. Было показано, что Treg памяти меньше зависят от IL-2 (необходимого для выживания наивных и активированных клеток), но более чувствительны к IL-7 (Treg памяти в коже демонстрировали повышенную экспрессию IL-7R, т.е. CD127, который в норме низко экспрессируется или не экспрессируется вовсе на клетках Treg в периферической крови) [43]. Данный факт демонстрирует различную биологию обычных Treg и Treg памяти и может служить одним из маркеров Т-клеток регуляторной памяти.

## ИНТЕГРАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

На основании исследования IL-35+ и IL-10+ клеток Treg можно сформулировать два основных направления: превентивное, т.е. поддержание гомеостаза за счет снижения активации нерегуляторных Т-лимфоцитов или воздействия на другие клетки (например, антигенпрезентирующие); супрессивное, направленное на ограничение уже сложившегося очага воспаления. Эти два действия были разделены между лимфоидными IL-35+ Treg (превентивное) и нелимфоидными IL-10+ Treg (супрессивное) [6]. Такое разделение оправдано, так как в лимфатических узлах происходит инициация иммунного ответа, а в тканях воспалительная реакция. Однако в данном обзоре, используя как основу превентивный и супрессивный эффект регуляторных Т-клеток, предлагается модель не анатомического распределения этих эффектов, а функционального, т.е. по преимущественному типу клеток, оказывающих эти эффекты (рис. 1).

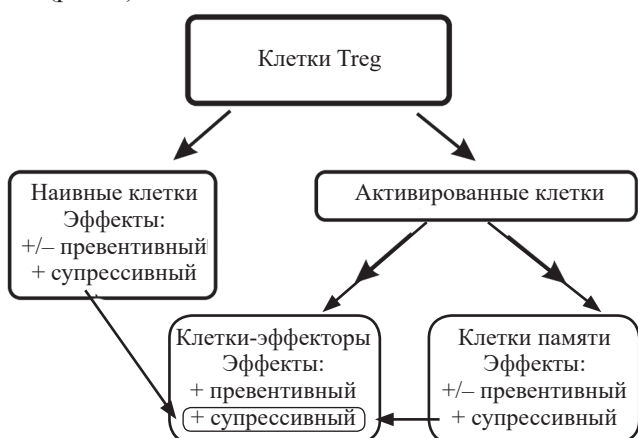


Рис. 1. Типы регуляторных Т-клеток

Регуляторные Т-клетки по статусу активации делятся на наивные и активированные. Активированные включают в себя эффекторные клетки и клетки памяти. Каждая из групп обладает превентивным и супрессивным эффектом в разной степени. Эффекторные клетки проявляют активный превентивный эффект (синтез цитокинов и контактных молекул супрессии) или супрессивный эффект в зависимости от их количества. Наивные клетки и клетки памяти обладают пассивным превентивным эффектом за счет конкуренции за ресурсы с другими Т-клетками; при активации данные популяции делятся и дифференцируются в эффекторные клетки, и за счет увеличения их количества проявляется супрессивный эффект.

И лимфоидные, и нелимфоидные популяции обладают обоими эффектами. Более того, можно говорить, что все популяции (наивные, эффекторные,

клетки памяти) обладают этими эффектами, однако реализуются они в разной степени. Об этом косвенно свидетельствуют результаты эксперимента [6], где при удалении одной из двух популяций (лимфоидной или нелимфоидной) не происходило развития аутоиммунных патологий, что свидетельствует о частичном перекрытии их функций.

Наивные клетки Treg обладают некоторым превентивным эффектом за счет конкуренции с Th0 за IL-2 (пассивным, так как они ничего не синтезируют) [7]. В то же время данные клетки обладают выраженным супрессивным эффектом при активации TCR, благодаря пролиферации и дифференцировке в эффекторные клетки Treg CD45R0+ [11]. Подобными же свойствами могут обладать клетки Treg памяти, конкурируя за IL-7 с другими Т-клетками памяти и обеспечивая пролиферацию и дифференцировку эффекторных Treg при повторной активации. Эффекторные же клетки Treg, которые постоянно распознают антигены и находятся в активном функциональном состоянии (продуцируют супрессивные цитокины и контактные молекулы супрессии), обладают как превентивным действием (активным), так и супрессивным, что зависит от их количества.

Увеличение количества эффекторных Treg при пролиферации наивных клеток и клеток памяти переводит превентивный эффект в супрессивный. Необходимо отметить, что благодаря высокой экспрессии контактных молекул супрессии [22], клетки памяти также могли бы оказывать превентивный эффект, сохраняя при этом состояние функционального покоя. С одной стороны, для этого необходимо присутствие достаточного количества этих клеток, и этот способ потенциально может проигрывать паракринным эффектам супрессивных цитокинов для поддержания превентивного эффекта. С другой стороны, в качестве супрессивного эффекта этот способ может быть более успешен. Как было указано ранее, HLA-DR+ Treg клетки демонстрировали более высокие уровни молекул контактной супрессии CTLA-4, имели более выраженное супрессивное действие *in vitro*, но продуцировали более низкие уровни цитокинов [39].

Лимфатические узлы содержат (по крайней мере у мышей) наивные клетки Treg и активированные клетки IL-35+ Treg. Клетки IL-35+ проявляют черты эффекторных, обладая функциональной активностью (об этом свидетельствуют профили экспрессии генов) [6]. Таким образом, лимфоидные ткани содержат группы клеток, проявляющие оба эффекта. Также не исключено существование клеток Treg памяти лимфоидной ткани.

В нелимфоидных тканях также представлены различные типы клеток, проявляющие как превентивные,

так и супрессивные свойства. Резидентные Treg клетки жировой ткани показаны как функционально активные клетки, которые распознают локальные тканевые антигены и за счет этого персистируют в жировой ткани и контролируют гомеостаз [20]. Это описание подходит эффекторным регуляторным T-клеткам, обладающим превентивным действием. Также было показано следующее: при повышении IL-33, который выступает в роли алармина при повреждении ткани, эти резидентные Treg интенсивно пролиферировали, что демонстрирует их супрессивное действие [20]. Точно не ясно, однородна ли эта популяция и обладают ли данные эффекторные клетки пролиферативным потенциалом, либо же среди них есть покоящиеся клетки памяти.

Учитывая существование нескольких типов клеток памяти с разными функциональными статусами у T-лимфоцитов (T<sub>cm</sub>, T<sub>em</sub>) [18], справедливо предполагать возможность такого разделения и среди клеток Treg. Может оказаться, что среди резидентных Treg жировой ткани есть активные эффекторные клетки с достаточным пролиферативным потенциалом. Однако важная особенность этих резидентных клеток заключается в том, что Treg жировой ткани пролиферировали в ответ на экзогенное введение IL-33, в то время как Treg в лимфатических узлах не демонстрировали подобной пролиферации [20]. Этот факт может означать, что есть специфические стимулы для каждой конкретной группы Treg, которые побуждают их к пролиферации. Следовательно, супрессивный эффект может наблюдаться при определенных условиях. Клетки Treg IL-35+ практически не пролиферировали по сравнению с IL-10+ Treg при активации моноклональными антителами к CD3 [6]. Данная популяция может являться эффекторной с низким пролиферативным потенциалом, либо же существует специфический стимул (стимулы), на которые данная популяция может ответить пролиферацией. Данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Несмотря на то, что как в лимфоидных, так и в нелимфоидных тканях есть клеточные популяции, ответственные и за превентивный, и за супрессивный эффект, эти ткани с входящими в них клетками Treg следует рассматривать как единую функциональную систему по поддержанию иммунологической толерантности. Некоторые изменения, например повышение уровня провоспалительных IFN $\gamma$ + T-клеток, наблюдались при отсутствии только IL-10+ Treg клеток [6], что свидетельствует о неполном функциональном перекрытии между IL-10+ и IL-35+ Treg. У данных мышей не возникала аутоиммунная патология, однако мог создаться фон, предрасполагающий к ее возникновению (не было исследовано), что воз-

можно рассматривать как одно из звеньев патогенеза аутоиммунных заболеваний.

Отсутствие подобных изменений у мышей с дефицитом IL-35+ Treg клеток можно объяснить наличием дополнительных функциональных резервов лимфоидных тканей в виде наивных популяций Treg (также обладающих обоими эффектами) или же действием IL-10+ Treg клеток, которые, несмотря на направленность в периферические ткани (хемокиновый профиль), определялись в лимфатических узлах (возможно они находились в процессе выхода из узлов) [6]. Хемокиновый профиль же IL-35+ Treg демонстрировал направленность этих клеток в лимфоидные ткани, следовательно, при отсутствии IL-10+ Treg данные клетки не могли бы мигрировать в периферические ткани. Это обстоятельство может объяснить увеличение количества эффекторных IFN $\gamma$ + T-клеток. При отсутствии лимфоидных эффекторных Treg клеток нелимфоидные Treg компенсировали их действие. Отсутствие нелимфоидных популяций приводило к повышению уровня провоспалительных клеток (частичная компенсация), но не к развитию заболевания. Спонтанный аутоиммунный колит развивался только при отсутствии обеих популяций [6], что свидетельствует о существовании связей между толерогенными системами лимфатических узлов и периферических тканей.

Можно говорить о том, что для осуществления иммунологической толерантности и контроля иммунитета лимфоидные (регионарные лимфатические узлы) и нелимфоидные ткани действуют согласованно, частично компенсируя и дополняя друг друга. Для описания работы этой системы предлагается следующая схема (рис. 2).

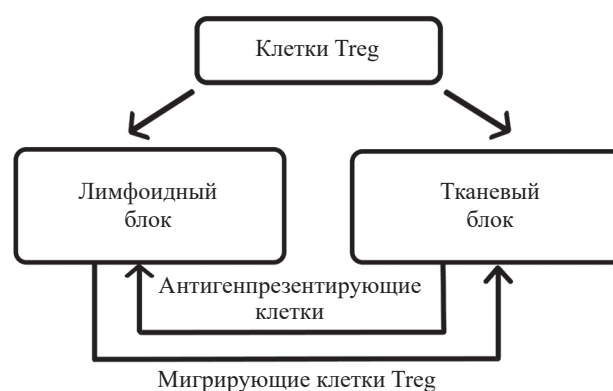


Рис. 2. Единая система иммунологического контроля

Лимфоидные и тканевые популяции регуляторных T-клеток действуют как единая система иммунологического контроля. Тканевый блок влияет на лимфоидный с помощью антигенпрезентирующих клеток. Лимфоидный блок является источником



клеток для подавления тканевого воспаления (супрессивный эффект) и обновления тканевого блока (переход мигрирующих популяций в тканевые резидентные после выполнения супрессивных функций, либо вне выполнения супрессивных функций). Мигрирующие клетки конкурируют с тканевыми резидентными клетками; в конкуренции побеждают более приспособленные клетки, что приводит к динамической иммунорегуляции при изменяющихся условиях.

Между лимфатическими узлами и периферическими тканями происходит взаимодействие: из тканей мигрируют антигенпрезентирующие клетки [2], а из лимфатических узлов активированные клетки – в ткани, где могут стать предшественниками тканевых резидентных клеток [22]. Тканевые резидентные Treg жировой ткани были способны к пролиферации, т.е. к самообновлению популяции [20], что ставит под вопрос необходимость миграции предшественников из лимфатических узлов.

Тем не менее в условиях воспаления в связи с повышением количества провоспалительных клеток для реализации супрессивного эффекта может быть необходимо участие мигрирующих в ткань клеток Treg. Особенно это может быть важно в отношении хелперспецифичных популяций, которые перемещаются в места скопления своих аналогов-хелперов. Некоторые из мигрирующих клеток могут оставаться после супрессии иммунного ответа в тканях [22] для поддержания гомеостаза (превентивного эффекта). В связи с наличием конкуренции за ресурсы (цитокины и комплексы р-МНС) у лимфоцитов [44] эти популяции будут конкурировать с резидентными клетками. В результате может происходить динамическое регулирование системы иммунологической толерантности (более функциональные клетки адаптируются для обеспечения превентивного эффекта).

Таким образом, периферические ткани влияют на лимфатические популяции клеток Treg за счет антигенпрезентирующих клеток, стимулируя как превентивный эффект (презентация антигена в небольших количествах для поддержания персистенции эффекторных популяций), так и супрессивный (презентация антигена в значительных количествах совместно с воспалительными сигналами для активации наивных клеток и клеток памяти). Лимфатические узлы обеспечивают супрессивный эффект для тканей за счет производства эффекторных Treg и регулируют превентивный эффект с помощью предшественников тканевых резидентных клеток, которые конкурируют с местными Treg клетками за ресурсы. В результате более приспособленные к тканевым стимулам клетки будут персистировать в тканях, обеспечивая их гомеостаз и иммунологическую толерантность.

Также важно отметить специфичность превентивного действия. Его направленность – снижение активации и предупреждение развития иммунного ответа – неспецифична. Однако способы, которыми достигается этот эффект, могут быть разными для каждой группы Treg. Об этом позволяет судить тот факт, что активированные Helios+ и Helios– Treg, являясь эффекторными клетками, отличались по количеству производимого IL-10 [16]. Также в исследовании X. Wei и соавт. [6] авторы отмечают, что активированные клетки, продуцирующие IL-10, воздействуют за счет этого цитокина на многие типы клеток, что обусловлено широкой экспрессией IL-10R, в то время как IL-35 действует в основном на Т-клетки. Таким образом, можно предполагать, что за счет различий в функциональных режимах (цитокиновый спектр), превентивный эффект определенной группы Treg будет избирателен в отношении различных клеточных популяций, что делает регуляцию иммунологической толерантностью более адаптивной к изменяющимся условиям.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ

Выделение различных популяций регуляторных Т-лимфоцитов влечет за собой множество значимых последствий. Различные популяции способны выступать в качестве диагностических и прогностических маркеров. Например, недостаточность подавляющих специфических популяций может быть прогностическим маркером развития связанной с данной группой клеток патологий (недостаточность субпопуляций Treg, подавляющей Th2, может быть фактором риска развития аллергических заболеваний).

Терапия аутоиммунных заболеваний в настоящее время является актуальной проблемой, но существующие на данный момент методики, основанные исключительно на подавлении иммунного ответа, несовершенны, так как не всегда позволяют добиться контроля заболевания и при этом имеют большое количество серьезных побочных эффектов [9]. Необходимо создание новых методов терапии аутоиммунных заболеваний, основанных не на полной иммуносупрессии, а на коррекции иммунного ответа. Одной из разновидностей новых методик являются толерогенные клеточные вакцины [45].

Данные методики основаны на введении в организм пациента аутологичных толерогенных клеток, специфичных в отношении причинно-значимого аутоантигена (т.е. аутоантигена, на который предполагается развитие аутоиммунной реакции) [45]. При аутоиммунных заболеваниях существуют нарушения регуляции иммунного ответа, в том числе и нарушения управления иммунологической толерант-

ностью [2]. Регуляторная система, как было показано выше, включает совместную работу регуляторных клеток лимфоидных и нелимфоидных тканей. Соответственно, воздействие на оба уровня функционирования системы иммунологической толерантности должно быть более эффективно, чем на какой-либо один уровень. Данный подход должен быть справедлив и для применения толерогенных клеточных вакцин. Воздействие сразу на оба уровня иммунологической регуляции либо с использованием двух типов толерогенных популяций, либо с использованием средств, влияющих на оба типа популяций, может существенно улучшить методику толерогенных клеточных вакцин.

Для реализации этой стратегии терапии аутоиммунитета необходимо дальнейшее изучение различных популяций и уровней осуществления иммунологической толерантности, а также их нарушений и сдвигов при аутоиммунных патологиях. Итогом таких исследований может стать появление новых методик иммунотерапии, восстанавливающих систему иммунологической толерантности, которые лишены недостатков иммуносупрессивной терапии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время активно ведется изучение новых групп регуляторных Т-клеток и их влияния на процессы иммунологической толерантности, иммунного ответа, а также их роли в патологических состояниях. Однако на данный момент отсутствует четкое структурирование различных субпопуляций и их роли в осуществлении иммунологического контроля. В этом обзоре были предприняты попытки теоретической систематизации данных по субпопуляциям Тreg клеток. Дальнейшее изучение и систематизация различных групп Тreg могут открыть много новых практических направлений в диагностике и терапии различных заболеваний, особенно аутоиммунного характера.

## ЛИТЕРАТУРА

- Gordon J.R., Ma Y., Churchman L., Gordon S.A., Dawicki W. Regulatory dendritic cells for immunotherapy in immunologic diseases. *Frontiers in Immunology*. 2014; 5: 7. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00007.
- Abbas A.K., Lichtman A.H., Pillai S. Cellular and molecular immunology; 9<sup>th</sup> ed. 2018: 579.
- Teh P.P., Vasanthakumar A., Kallies A. Development and function of effector regulatory T cells. *Progress in molecular biology and translational science. Academic. Press*. 2015; 136: 155–174. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2015.08.005.
- Wing K., Onishi Y., Prieto-Martin P., Yamaguchi T., Miyara M., Fehervari Z., Nomura T., Sakaguchi S. CTLA-4 control over Foxp3+ regulatory T cell function. *Science*. 2008; 322 (5899): 271–275. DOI: 10.1126/science.1160062.
- Riella L.V., Paterson A.M., Sharpe A.H., Chandraker A. Role of the PD-1 pathway in the immune response. *American Journal of Transplantation*. 2012; 12 (10): 2575–2587. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.04224.x.
- Wei X., Zhang J., Gu Q., Huang M., Zhang W., Guo J., Zhou X. Reciprocal expression of IL-35 and IL-10 defines two distinct effector Treg subsets that are required for maintenance of immune tolerance. *Cell Reports*. 2017; 21 (7): 1853–1869. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.10.090.
- Sakaguchi S., Yamaguchi T., Nomura T., Ono M. Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell*. 2008; 133 (5): 775–787. DOI: 10.1016/j.cell.2008.05.009.
- Ohta A., Sitkovsky M. Extracellular adenosine-mediated modulation of regulatory T cells. *Frontiers in Immunology*. 2014; 5: 304. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00304.
- Northrup L., Christophera M.A., Sullivan B.P., Berkland C. Combining antigen and immunomodulators: Emerging trends in antigen-specific immunotherapy for autoimmunity. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2016; 98: 86–98. DOI: 10.1016/j.addr.2015.10.020.
- Abbas A.K., Benoist C., Bluestone J.A., Campbell D.J., Ghosh S., Hori S., Jiang S., Kuchroo V.K., Mathis D., Roncarolo M.G., Rudensky A., Sakaguchi S., Shevach E.M., Vignali D.A.A., Ziegler S.F. Regulatory T cells: recommendations to simplify the nomenclature. *Nature Immunology*. 2013; 14 (4): 307. DOI: 10.1038/ni.2554.
- Miyara M., Yoshioka Y., Kitoh A., Shima T., Wing K., Niwa A., Parizot C., Taffin C., Heike T., Valeyre D., Mathian A., Nakahata T., Yamaguchi T., Nomura T., Ono M., Amoura Z., Gorochov G., Sakaguchi S. Functional delineation and differentiation dynamics of human CD4+ T cells expressing the FoxP3 transcription factor. *Immunity*. 2009; 30 (6): 899–911. DOI: 10.1016/j.immuni.2009.03.019.
- Thornton A.M., Korty P.E., Tran D.Q., Wohlfert E.A., Murray P.E., Belkaid Y., Shevach E.M. Expression of Helios, an Ikaros transcription factor family member, differentiates thymic-derived from peripherally induced Foxp3+ T regulatory cells. *The Journal of Immunology*. 2010; 184 (7): 3433–3441. DOI: 10.4049/jimmunol.0904028.
- Ferraro A., D'Alise A.M., Raj T., Asinovski N., Phillips R., Ergun A., Replogle J.M., Bernier A., Laffel L., Stranger B.E., De Jager P.L., Mathis D., Benoist C. Interindividual variation in human T regulatory cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014; 111 (12): 1111–1120. DOI: 10.1073/pnas.1401343111.
- Ito T., Hanabuchi S., Wang Y.H., Park W.R., Arima K., Bover L., Qin F.F.X.F., Gilliet M., Liu Y.J. Two functional subsets of FOXP3+ regulatory T cells in human thymus and periphery. *Immunity*. 2008; 28 (6): 870–880. DOI: 10.1016/j.immuni.2008.03.018.
- Fuhrman C.A., Yeh W.I., Seay H.R., Lakshmi P.S., Chopra G., Zhang L., Perry D.J., McClymont S.A., Yadav M., Lopez M.C., Baker H.V., Zhang Y., Li Y., Whitley M., Schack D., Atkinson M.A., Bluestone J.A., Brusko T.M. Divergent phenotypes of human regulatory T cells expressing the receptors TIGIT and CD226. *The Journal of Immunology*. 2015; 195 (1): 145–155. DOI: 10.4049/jimmunol.1402381.

16. Duhon T., Duhon R., Lanzavecchia A., Sallusto F., Campbell D.J. Functionally distinct subsets of human FOXP3<sup>+</sup> Treg cells that phenotypically mirror effector Th cells. *Blood*. 2012; 119 (19): 4430–4440. DOI: 10.1182/blood-2011-11-392324.
17. Collison L.W., Delgoffe G.M., Guy C.S., Vignali K.M., Chaturvedi V., Fairweather D., Satoskar A.R., Garcia K.C., Hunter C.A., Drake C.G., Murray P.J., Vignali D.A.A. The composition and signaling of the IL-35 receptor are unconventional. *Nature Immunology*. 2012; 13 (3): 290–299. DOI: 10.1038/ni.2227.
18. Farber D.L., Yudanin N.A., Restifo N.P. Human memory T cells: generation, compartmentalization and homeostasis. *Nature Reviews Immunology*. 2014; 14 (1): 24–35. DOI: 10.1038/nri3567.
19. Burzyn D., Kuswanto W., Kolodin D., Shadrach J.L., Cerletti M., Jang Y., Sefik E., Tan T.G., Wagers A.J., Benoist C., Mathis D. A special population of regulatory T cells potentiates muscle repair. *Cell*. 2013; 155 (6): 1282–1295. DOI: 10.1016/j.cell.2013.10.054.
20. Feuerer M., Herrero L., Cipolletta D., Naaz A., Wong J., Nayer A., Lee J., Goldfine A.B., Benoist C., Shoelson S., Mathis D. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. *Nature Medicine*. 2009; 15 (8): 930–939. DOI: 10.1038/nm.2002.
21. Makita S., Kanai T., Nemoto Y., Totsuka T., Okamoto R., Tsuchiya K., Yamamoto M., Kiyono H., Watanabe M. Intestinal lamina propria retaining CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cells is a suppressive site of intestinal inflammation. *The Journal of Immunology*. 2007; 178 (8): 4937–4946. DOI: 10.4049/jimmunol.178.8.4937.
22. Rosenblum M.D., Way S.S., Abbas A.K. Regulatory T cell memory. *Nature Reviews Immunology*. 2016; 16 (2): 90–101. DOI: 10.1038/nri.2015.1.
23. Sage P.T., Sharpe A.H. T follicular regulatory cells. *Immunological Reviews*. 2016; 271 (1): 246–259. DOI: 10.1111/imr.12411.
24. Wohlfert E.A., Grainger J.R., Bouladoux N., Konkel J.E., Oldenhove G., Ribeiro C.H., Ribeiro H., Hall J.A., Yagi R., Naik S., Bhairavabhotla R., Paul W.E., Bosselut R., Wei G., Zhao K., Oukka M., Zhu J., Belkaid Y. GATA3 controls Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cell fate during inflammation in mice. *The Journal of Clinical Investigation*. 2011; 121 (11): 4503–4515. DOI: 10.1172/JCI57456.
25. Linterman M.A., Pierson W., Lee S. K., Kallies A., Kawamoto S., Rayner T.F., Srivastava M., Divekar D.P., Beaton L., Hogan J.J., Fagarasan S., Liston A., Smith K.G.C., Vinuesa C.G. Foxp3<sup>+</sup> follicular regulatory T cells control the germinal center response. *Nature Medicine*. 2011; 17 (8): 975–982. DOI: 10.1038/nm.2425.
26. Valmori D., Raffin C., Raimbaud I., Ayyoub M. Human ROR $\gamma$ mat<sup>+</sup> TH17 cells preferentially differentiate from naive FOXP3<sup>+</sup>Treg in the presence of lineage-specific polarizing factors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010; 107 (45): 19402–19407. DOI: 10.1073/pnas.1008247107.
27. Dominguez-Villar M., Baecher-Allan C.M., Hafler D.A. Identification of T helper type 1-like, Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells in human autoimmune disease. *Nature Medicine*. 2011; 17 (6): 673–675. DOI: 10.1038/nm.2389.
28. McClymont S.A., Putnam A.L., Lee M.R., Esensten J.H., Liu W., Hulme M.A., Hoffmüller U., Baron U., Olek S., Bluestone J.A., Brusko T.M. Plasticity of human regulatory T cells in healthy subjects and patients with type 1 diabetes. *The Journal of Immunology*. 2011; 186 (7): 3918–3926. DOI: 10.4049/jimmunol.1003099.
29. O'Connor Jr W., Kamanaka M., Booth C.J., Town T., Nakae S., Iwakura Y., Kolls J.K., Flavell R.A. A protective function for interleukin 17A in T cell-mediated intestinal inflammation. *Nature Immunology*. 2009; 10 (6): 603–609. DOI: 10.1038/ni.1736.
30. Willenborg D.O., Fordham S., Bernard C.C., Cowden W.B., Ramshaw I.A. IFN- $\gamma$  plays a critical down-regulatory role in the induction and effector phase of myelin oligodendrocyte glycoprotein-induced autoimmune encephalomyelitis. *The Journal of Immunology*. 1996; 157 (8): 3223–3227.
31. Root-Bernstein R., Fairweather D. Unresolved issues in theories of autoimmune disease using myocarditis as a framework. *Journal of Theoretical Biology*. 2014; 375: 101–123. DOI: 10.1016/j.jtbi.2014.11.022.
32. Sanchez A.M., Zhu J., Huang X., Yang Y. The development and function of memory regulatory T cells after acute viral infections. *The Journal of Immunology*. 2012; 189 (6): 2805–2814. DOI: 10.4049/jimmunol.1200645.
33. Brincks E.L., Roberts A.D., Cookenham T., Sell S., Kohlmeier J.E., Blackman M.A., Woodland D.L. Antigen-specific memory regulatory CD4<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> T cells control memory responses to influenza virus infection. *The Journal of Immunology*. 2013; 190(7): 3438–3446. DOI: 10.4049/jimmunol.1203140.
34. Cotran R.S., Gimbrone M.A., Bevilacqua M.P., Mendrick D.L., Pober J.S. Induction and detection of a human endothelial activation antigen in vivo. *Journal of Experimental Medicine*. 1986; 164 (2): 661–666. DOI: 10.1084/jem.164.2.661.
35. Rosenblum M.D., Gratz I.K., Paw J.S., Lee K., Marshak-Rothstein A., Abbas A.K. Response to self-antigen imprints regulatory memory in tissues. *Nature*. 2011; 480(7378): 538–542. DOI: 10.1038/nature10664.
36. Hermiston M.L., Xu Z., Weiss A. CD45: a critical regulator of signaling thresholds in immune cells. *Annual Review of Immunology*. 2003; 21 (1): 107–137. DOI: 10.1146/annurev.immunol.21.120601.140946.
37. Booth N.J., McQuaid A.J., Sobande T., Kissane S., Agius E., Jackson S.E., Salmon M., Falciani F., Yong K., Rustin M.H., Vukmanovic-Stejić M., Akbar A. N. Different proliferative potential and migratory characteristics of human CD4<sup>+</sup> regulatory T cells that express either CD45RA or CD45RO. *The Journal of Immunology*. 2010; 184 (8): 4317–4326. DOI: 10.4049/jimmunol.0903781.
38. Seddiki N., Santner-Nanan B., Tangye S.G., Alexander S.I., Solomon M., Lee S., Nanan R., Fazekas de Saint Groth B. Persistence of naive CD45RA<sup>+</sup> regulatory T cells in adult life. *Blood*. 2006; 107 (7): 2830–2838. DOI: 10.1182/blood-2005-06-2403.
39. Dong S., Maiella S., Xhaard A., Pang Y., Wenandy L., Larghero J., Becavin C., Benecke A., Bianchi E., Socié G., Rog-

- ge L. Multiparameter single-cell profiling of human CD4+ FOXP3+ regulatory T-cell populations in homeostatic conditions and during graft-versus-host disease. *Blood*. 2013; 122 (10): 1802–1812. DOI: 10.1182/blood-2013-02-482539.
40. Moriya N., Sanjoh K., Yokoyama S., Hayashi T. Mechanisms of HLA-DR antigen expression in phytohemagglutinin-activated T cells in man. Requirement of T cell recognition of self HLA-DR antigen expressed on the surface of monocytes. *The Journal of Immunology*. 1987; 139 (10): 3281–3286.
41. Schenkel J.M., Masopust D. Tissue-resident memory T cells. *Immunity*. 2014; 41 (6), 886–897. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.12.007.
42. Rodriguez R.S., Pauli M.L., Neuhaus I.M., Siegrid S.Y., Aron S.T., Harris H.W., Yang S.H.Y., Anthony B.A., Sverdrup F.M., Krow-Lucal E., MacKenzie T.C., Johnson D.S., Meyer E.H., Löhr A., Hsu A., Koo J., Liao W., Gupta R., Debbaneh M.G., Butler D., Huynh M., Levin E.C., Leon A., Hoffman W.Y., McGrath M.H., Alvarado M.D., Ludwig C.H., Truong H.A., Maurano M.M., Gratz I.K., Abbas A.K., Rosenblum M.D., MacKenzie T. C. Memory regulatory T cells reside in human skin. *The Journal of Clinical Investigation*. 2014; 124 (3): 1027–1036. DOI: 10.1172/JCI72932.
43. Gratz I.K., Truong H.A., Yang S.H.Y., Maurano M.M., Lee K., Abbas A.K., Rosenblum, M.D. Cutting Edge: memory regulatory t cells require IL-7 and not IL-2 for their maintenance in peripheral tissues. *The Journal of Immunology*. 2013; 190 (9): 4483–4487. DOI: 10.4049/jimmunol.1300212.
44. Freitas A.A., Rocha B. Population biology of lymphocytes: the flight for survival. *Annual Review of Immunology*. 2000; 18 (1): 83–111. DOI: 10.1146/annurev.immunol.18.1.83.
45. Phillips B.E., Garciafigueroa Y., Engman C., Trucco M., Giannoukakis N. Tolerogenic dendritic cells and T-regulatory cells at the Clinical Trials Crossroad for the Treatment of Autoimmune Disease; Emphasis on Type 1 Diabetes Therapy. *Frontiers in Immunology*. 2019; 10: 148. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00148.

## Сведения об авторах

**Куприянов Семен Вадимович**, лаборант, центральная научно-исследовательская лаборатория, ЮУГМУ, г. Челябинск.

**Синицкий Антон Иванович**, д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой биохимии имени Р.И. Лифшица, ЮУГМУ, г. Челябинск.

**Долгушин Илья Ильич**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, ЮУГМУ, г. Челябинск.

(✉) **Куприянов Семен Вадимович**, e-mail: pfft@mail.ru.

Поступила в редакцию 18.02.2019

Подписана в печать 16.06.2020