

РЕГУЛЯТОРНЫЕ Т-ЛИМФОЦИТЫ В ИММУННОМ ОТВЕТЕ НА ИНФЕКЦИЮ

Г.Ф. Железникова

Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России,
Санкт-Петербург

Regulatory t cells in immune response to infection

G.F. Zheleznikova

Research Institute of Children Infections, FMBA of Russia, Saint-Petersburg

Резюме. Обзор содержит современные сведения о регуляторных Т-лимфоцитах (Treg), контролирующих воспалительные реакции и специфический иммунный ответ на внедрение инфекции. Описаны разновидности регуляторных Т-клеток, механизмы их активации и воздействия на клетки-мишени. Подчеркивается двойственная роль Treg в патогенезе инфекций.

Ключевые слова: инфекция, иммунитет, регуляторные Т-клетки.

Abstract. The review includes the contemporary information about regulatory T cells (Treg), that regulate the inflammatory responses and adaptive immune response in defense against infection. The different populations of Treg are described, their activation mechanisms, and the mechanisms of influencing target cells. The double role of Treg in infection pathogenesis is emphasized.

Key words: infection, immunity, regulatory T cells.

Общие сведения

Последнее 20-летие ознаменовалось возвращением Т-клеток с супрессорными функциями (Т-супрессоров), которые были заново открыты в экспериментальных условиях и на новом витке знаний обозначены как «регуляторные Т-лимфоциты» [1]. Описаны несколько субпопуляций регуляторных Т-клеток (Treg). Наибольшее число исследований посвящено так называемым натуральным (естественным) Treg, которые формируются в тимусе путем селекции, опосредованной высокоавидным взаимодействием Т-клеточного рецептора для антигена (ТКР) с соответствующим лигандом [2]. Скорость образования естественных Treg неизменна в течение всей жизни. Фенотип этих CD4+ Т-лимфоцитов характеризуется высокой экспрессией CD25 (α -цепь рецептора ИЛ-2) – CD25^{high}, которая развивается после их активации через ТКР. Несмотря на участие в активации ТCR, супрессорная активность естественных CD25+ CD4+ Treg не специфична к антигену. Следует особо отметить, что индукция CD25 на «наивных» CD4+ CD25^{low} Т-лимфоцитах требует в 10–100 раз большей концентрации антигена, чем активация CD25+ CD4+ Treg, происходит на более низком уровне (CD25^{low}) и не ведет к образованию субпопуляции с функциями и свойствами естественных Treg [2, 3].

Естественные Treg играют главную роль в механизмах системного гомеостаза, который кон-

тролирует общее количество лимфоцитов в организме. Кроме того, важной функцией естественных Treg является контроль толерантности к собственным антигенам через подавление аутореактивных Т-лимфоцитов, избежавших селекции в тимусе и вышедших на периферию. В условиях эксперимента показана способность естественного активированных CD25+ CD45RBlow CD4+ Т-клеток предотвращать аутоиммунный гастрит, воспалительное заболевание кишечника, отторжение аллотрансплантата, а также ограничивать размер пула активированных Т-клеток памяти. CD4+ CD25+ естественные Treg ингибируют способность клеточных линий обоих фенотипов (Th1 и Th2) вызывать в эксперименте *in vivo* аутоиммунное заболевание [2, 3]. В условиях *in vitro* CD4+ CD25+ естественные Treg не пролиферируют, но подавляют пролиферацию и активацию других субпопуляций Т-лимфоцитов, поэтому считают, что их основная функция состоит в ограничении активации CD4+ и CD8+ Т-клеток [4]. Подавление пролиферации опосредовано через снижение продукции ИЛ-2 Т-клетками на уровне транскрипции генов, причем этот эффект зависит от межклеточного контакта CD4+ CD25+ Treg с клетками-мишенями, в частности, дендритными клетками (ДК) как представляющими антиген Т-лимфоцитам [3].

Естественные CD4+ CD25+ Treg составляют примерно 2–3% от общего числа CD4+ Т-лим-

фоцитов. На мембране этих клеток экспрессирована молекула CTLA-4 (ингибирующая сигналы к активации), а также Toll-like рецепторы, распознающие консервативные структуры на поверхности бактерий или вирусов (TLR-4, TLR-5, TLR-7 и TLR-8). Благодаря наличию Toll-like рецепторов CD4+CD25+ Treg могут быть активированы непосредственно возбудителем инфекции, несущим соответствующий лиганд на своей поверхности. В опытах *in vitro* показано, что естественные Treg приобретают способность к пролиферации после стимуляции их TLR-лигандами микроорганизмов. Супрессорная активность CD4+CD25+ естественных Treg, как выяснилось, теснее всего связана с наличием молекулы Foxp3 – внутриклеточного фактора транскрипции [5]. CD4+CD25+Foxp3 Treg диссеминаруют из тимуса в периферические лимфоидные органы на 3–4-й день неонатального периода, выполняя свою роль сохранения иммунного гомеостаза, начиная с самого раннего периода постнатального онтогенеза. Естественные Treg подавляют функции не только Т-лимфоцитов – эффекторов адаптивного иммунного ответа, но и клеток врожденного иммунитета: ДК, моноцитов-макрофагов, естественных киллеров (ЕК), $\gamma\delta$ -Т-клеток, а также В-лимфоцитов, что и обеспечивает поддержание периферической толерантности [6].

Однако все эти клетки необходимы для защиты организма от инфекции, поэтому побочным негативным эффектом супрессорного действия CD4+CD25+Foxp3 Treg является снижение устойчивости к заражению патогенными микроорганизмами. При первичном иммунном ответе на инфекцию эти клетки ограничивают активность эффекторных патоген-специфических Т-лимфоцитов, подавляя их пролиферацию, цитотоксическую активность и секрецию цитокинов Th1- и Th2-типа. Повторные инфекции не только усиливают иммунитет, пополняя пул

Т-лимфоцитов памяти, но и повышают супрессорную активность CD4+CD25+Foxp3 Treg [7]. Особенно важна роль CD4+CD25+ Treg в мукозальной иммунной системе пищеварительного тракта, через который в организм поступает огромное количество чужеродных веществ. Мукозальная иммунная система кишечника предназначена для формирования толерантности к пищевым антигенам и безвредным микроорганизмам и одновременно для обезвреживания патогенных возбудителей. CD4+CD25+ Treg контролируют и толерантность, и иммунный ответ, причем тонкий баланс между этими иммунными реакциями, по-видимому, обеспечивает взаимодействие CD4+CD25+ Treg с главным иммуносупрессивным цитокином мукозальной иммунной системы – трансформирующим рост фактором- β (ТФР- β) [8].

Установлено, что иммунный ответ на любой антиген включает индукцию не только эффекторных Т-клеток, осуществляющих элиминацию антигена, но и регуляторных Т-лимфоцитов, специфичных к антигену и ограничивающих экспансию эффекторных Т-лимфоцитов и иммунный ответ в целом. Следовательно, необходимо различать естественные (антиген-неспецифические) Treg, априорно присутствующие в организме, и адаптивные (антиген-специфические) Treg, возникающие в ходе иммунного ответа [9]. Показано влияние патоген-специфических CD4+Treg на баланс Th1/Th2 в ходе иммунного ответа, с которым тесно связана его эффективность и исход инфекции [10]. В настоящее время известны три субпопуляции индуцированных антигеном CD4+Treg, различающихся между собой условиями активации, поверхностным фенотипом и механизмами супрессивного действия (табл. 1). Кроме адаптивных CD4+CD25+Foxp3+ Treg, которые не отличаются от естественных Treg ни поверхностным фенотипом, ни механизмом воздействия на клетку-мишень, выделены еще две

Таблица 1

**Субпопуляции регуляторных Т-лимфоцитов в иммунном ответе на инфекцию
(Воробьев А.А. и соавт., 2006, с дополнениями)**

Название	Фенотип	Индукция	Специфичность к АГ	Супрессия клетки-мишени
Естественные Treg	CD4+CD25+ Foxp3+	В тимусе	–	Контактное взаимодействие
Адаптивные Treg	CD4+CD25+ Foxp3+	АПК через ТКР	+	Контактное взаимодействие
Tr1	CD4+CD25– Foxp3–	ДК или CD4+CD25+ Foxp3+ Treg	+	Дистантное через продукцию ИЛ-10
Tr2 (Th3)	CD4+CD25– Foxp3–	ДК или CD4+CD25+ Foxp3+ Treg	+	Дистантное через продукцию ТФР- β

АГ – антиген, АПК – антигенпредставляющие клетки, ДК – дендритные клетки, ТКР – Т-клеточный рецептор для АГ

разновидности индуцированных Treg – Tr1 и Tr2 (последние обозначались ранее как Th3 [11]).

Особенностью Tr1 и Tr2 является продукция иммуносупрессивных цитокинов (ИЛ-10 и ТФР-β соответственно), посредством которых они оказывают дистантное воздействие на клетки-мишени. Индукция Tr1 и Tr2 может осуществляться непосредственно активированными антигеном ДК или вторично, под воздействием CD4 + CD25 + Foxp3 + Treg [7].

Таким образом, иммунный ответ против возбудителя инфекции находится под контролем разных субпопуляций CD4 + Treg – вначале натуральных CD4 + CD25 + Foxp3 +, которые уже преобладают в организме, а затем индуцированных в ходе адаптивного иммунного ответа на инфекцию. Следует особо отметить, что практически все субпопуляции клеток, участвующих в иммунном ответе, содержат клетки с супрессорными, регуляторными свойствами. Так, среди эффекторных CD4 + Th1 при многих инфекциях обнаруживаются клетки, одновременно продуцирующие ИФН-γ и ИЛ-10. Это рассматривают как механизм самоконтроля ответа Th1 [12]. Описан потенциальный вклад в регуляцию иммунитета малой субпопуляции CD8 + Treg. Эти клетки распознают, в частности, аутореактивные CD4 + Т-лимфоциты через HLA-E на их поверхности [13]. Известны регуляторные свойства малой субпопуляции В-лимфоцитов. Регуляторные В-клетки идентифицированы в экспериментальных моделях аутоиммунитета, инфекций, рака, где они проявляют супрессию, взаимодействуя с потенциально патогенными Т-лимфоцитами прямо или посредством продукции ИЛ-10 и/или ТФР-β [14].

Многие разновидности регуляторных клеток могут влиять на течение инфекции. Однако наибольшим регуляторным потенциалом обладают CD4 + Treg, которые и являются главным предметом исследований. Одним из основных эффектов CD4 + Treg, позитивных для организма, является снижение воспалительных повреждений окружающих тканей, обусловленных провоспалительными цитокинами и цитотоксическим клеточным иммунным ответом Th1-типа.

Однако ослабление воспалительных реакций и протективного иммунного ответа Th1-типа способствует выживанию и длительной персистенции целого ряда возбудителей [7, 15]. Двойственная роль CD4 + Treg в патогенезе инфекций отражена в таблице 2.

Регуляторные CD4+ Т-лимфоциты при ряде инфекций

Вирусные инфекции

Изучение закономерностей индукции, фенотипа и механизма действия субпопуляций CD4 + Treg при конкретных инфекционных заболеваниях человека начато сравнительно недавно. Наибольшее практическое значение имеют исследования, посвященные возбудителям, обладающим способностью к длительной персистенции в организме человека. К таким возбудителям относится вирус герпеса простого (HSV), убиквитарный патоген, инфицирование которым клинически выражается в широком разнообразии форм – от бессимптомного носительства до тяжелых нейроинфекций с летальным исходом [16]. В опытах *in vitro* показано, что плазмацитоидные ДК человека, стимулированные HSV, вызывают дифференцировку аллогенных «наивных» CD4 + Т-клеток в цитотоксические CD4 + Treg, слабо пролиферирующие в ответ на повторную стимуляцию и ингибирующие пролиферацию «наивных» CD4 + Т-лимфоцитов. За индукцию анергии и регуляторных свойств этих адаптивных CD4 + Treg ответственны два цитокина – ИЛ-10 и ИФН-α, синтезируемые ДК. Цитотоксические свойства CD4 + Treg обеспечивает экспрессия гранзима В и перфорина, происходящая под влиянием ИЛ-10. Способность стимулированных HSV плазмацитоидных ДК индуцировать цитотоксические CD4 + Treg свидетельствует о том, что эта субпопуляция ДК может играть важную роль в подавлении избыточных воспалительных реакций, а также в формировании персистирующей вирусной инфекции [17].

Другим примером герпетической инфекции служит инфекция, вызванная вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ), который так же, как и HSV, обладает склонностью к длительной персистенции в ор-

Таблица 2

Участие регуляторных Т-лимфоцитов в патогенезе инфекции

Супрессия	Результат	Позитивная роль	Негативная роль
Врожденного иммунитета	Снижение локального и системного воспаления	Уменьшение патофизиологических проявлений	Ослабление локальной и системной защиты
Адаптивного иммунитета	Ограничение Т-клеток/эффекторов иммунного ответа	Ослабление побочного повреждающего действия Th1-ответа	Снижение эффективности иммунного ответа

ганизме человека. Однако дети, впервые инфицированные этим вирусом, переносят, как правило, острый ВЭБ-индуцированный инфекционный мононуклеоз. ВЭБ прямо инфицирует В-лимфоциты, индуцируя против них ответ CD8+ ЦТЛ, что может привести к серьезным иммунопатологическим нарушениям. Показано, что в иммунопатогенезе острой ВЭБ-инфекции существенную роль играет субпопуляция CD8+ CD28 – Treg. Методом цветной цитометрии у детей с острым инфекционным мононуклеозом обнаружили значительно повышенные пропорции CD8+ CD28 – Treg среди лимфоцитов по сравнению со здоровыми детьми того же возраста. Эти клетки экспрессировали также более высокий уровень цитокинов ИЛ-10, ИЛ-6 и ИФН- γ , чем CD8+ CD28 – Т-клетки здоровых детей. Авторы предполагают, что экспансия CD8+ CD28 – Treg у детей с инфекционным мононуклеозом представляет собой адаптивный механизм, позволяющий при этой инфекции избежать тяжелых воспалительных и аутоиммунных реакций [18]. Активно изучается роль CD4+ CD25+ Treg в патогенезе ВИЧ-инфекции, что отражено в обзоре [7].

Большое внимание исследователей привлекает хронический вирусный гепатит, вызываемый вирусом гепатита С (HCV) и ведущий к тяжелым осложнениям в виде цирроза печени или гепатоцеллюлярной карциномы. Ассоциированный с хроническим гепатитом С цирроз является наиболее частым показанием для трансплантации печени. Однако у 80% реципиентов развивается ускоренный рецидив болезни. С целью оценить роль разных субпопуляций регуляторных Т-лимфоцитов в реактивации HCV-инфекции авторы одной из последних работ обследовали реципиентов через 1 год и 5 лет после пересадки печени. Иммуногистохимия образцов биопсии печени проводилась одновременно с оценкой экспрессии маркеров двух субпопуляций CD4+ Treg: CD4+ CD25+ Treg и CD49b+ CD18+ клеток (Tr1). Были выделены три группы пациентов – стабильно HCV-негативные, с легким и тяжелым рецидивом гепатита С. Повышенная экспрессия маркеров CD4+ CD25+ Treg была обнаружена через 5 лет у всех HCV+ реципиентов. Напротив, маркеры Tr1 (CD49b+ CD18+ клеток) были повышены только у реципиентов с тяжелым рецидивом. Уже через 1 год после трансплантации у пациентов с последующим тяжелым рецидивом отмечена тенденция к росту числа Tr1. У пациентов этой группы через 1 год и 5 лет была повышена также концентрация в сыворотке ИЛ-10 – цитокина Tr1. Авторы заключают, что рост Tr1 и высокий уровень ИЛ-10 в сыворотке крови через 1 год после трансплантации печени могут предсказывать развитие тяжелого рецидива, диктуя более интенсивную терапию [19].

Бактериальные инфекции

Характерным примером хронической бактериальной инфекции является туберкулез. В иммунной защите против *Mycobacterium tuberculosis* доминируют CD4+ Т-клетки фенотипа Th1 и CD8+ Т-клетки. Недавние исследования показали, что при этой инфекции провоспалительный клеточно-опосредованный Т-клеточный ответ, вызывающий повреждение окружающих тканей, подвергается сдерживающему влиянию CD4+ CD25^{high} Treg. Установлено, что частота этих клеток у больных туберкулезом значительно превышает этот показатель у здоровых лиц. Дополнительная характеристика этих клеток методом проточной цитометрии выявила экспрессию молекул CTLA-4 и Foxp3, а также высокий уровень CD45RO (маркер клеток памяти) и HLA-DR (маркер активации). В опытах *in vitro* показано, что добавление CD4+ CD25^{high} Treg в культуру ведет к значительной супрессии антиген-специфической продукции ИФН- γ , индуцированной стимулированными BCG CD4+ CD25 – Т-клетками. Таким образом, антиген-специфические адаптивные CD4+ CD25^{high} Treg формируются при туберкулезной инфекции и могут играть ключевую роль в контроле клеточного иммунного ответа [20].

Позже те же авторы обнаружили, что CD4+ CD25+ Treg подавляют также активность $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов, играющих важную роль в механизмах врожденного иммунитета против *Mycobacterium tuberculosis*. В исследовании *in vitro* антиген *Mycobacterium tuberculosis* – ESAT-6 индуцировал продукцию ИФН- γ $\gamma\delta$ Т-лимфоцитами человека, а также активацию и пролиферацию этих клеток. Анализ секретирующих ИФН- γ $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов выявил, что это эффекторные клетки памяти фенотипа CD45RA – CD62 – CCR7 – . Действительно, «наивные» $\gamma\delta$ Т-клетки из пуповинной крови не продуцировали ИФН- γ в ответ на ESAT-6. Дальнейшие исследования показали, что стимуляция ESAT-6 прямо индуцировала продукцию ИФН- γ $\gamma\delta$ Т-клетками, независимо от присутствия антигенпрезентирующих (АПК) клеток и CD4+ Т-лимфоцитов. Мало того, удаление из культур CD4+ Т-клеток значительно усиливало продукцию ИФН- γ $\gamma\delta$ Т-клетками, свидетельствуя, что CD4+ Т-лимфоциты негативно регулируют ответ $\gamma\delta$ Т-клеток. Установлено, что именно CD4+ CD25+ Treg, но не CD4+ CD25 – Т-клетки отвечают за эффект подавления продукции ИФН- γ $\gamma\delta$ Т-лимфоцитами. Эти данные впервые демонстрируют важную роль CD4+ Treg в регуляции ответа антиген-специфических $\gamma\delta$ Т-клеток памяти человека [21].

По-видимому, ограничение избыточной воспалительной реакции особенно важно при инициации иммунного ответа у новорожденных. В связи с этим показано, что эффективность вакцинации ВСГ в значительной мере обусловлена формированием механизмов иммунорегуляции, предотвращающих избыточное воспаление тканей и развитие тяжелой патологии при возникшем впоследствии туберкулезе. Исследуя *in vitro* эффект живой вакцины ВСГ на способность ДК к поляризации Т-клеточного ответа, культивировали ДК моноцитарного происхождения в присутствии или в отсутствие ВСГ. ДК, созревшие в присутствии ВСГ, продуцировали повышенные количества ИЛ-10 и сниженные – ИЛ-12. Эти клетки направляли «наивные» Т-лимфоциты к развитию в Т-клетки, продуцирующие ИЛ-10 и не обладающие свойствами Th1 или Th2. Эти результаты показывают, что вакцинация ВСГ может вести к развитию секретирующих ИЛ-10 ДК и Т-клеток (Tr1), которые способны ограничить избыточное воспаление у детей, инфицированных позднее *Mycobacterium tuberculosis*, что и ведет к снижению детской смертности [22].

Регуляторные клетки участвуют в патогенезе не только хронических инфекций, но и острых, включая сепсис и септический шок. Накапливаются доказательства того, что в развитии иммуносупрессии при сепсисе принимают участие различные субпопуляции лимфоцитов – ЕКТ (Т-клетки с маркерами ЕК), CD4 + Th2, CD8 + Т-клетки, $\gamma\delta$ Т-клетки и CD4 + CD25 + Treg [23]. В экспериментальной модели полимикробного сепсиса показано значительное увеличение количества CD4 + CD25 + Treg и усиление их пролиферации уже через 24 часа после операции (лигатура и перфорация слепой кишки) мышей. Нарастания и активации CD4 + CD25 + Treg не происходило у оперированных мышей той же линии, лишенных гена ИЛ-10. Таким образом, при бактериальном сепсисе у мышей CD4 + CD25 + Treg накапливаются под влиянием ИЛ-10, но их роль в патогенезе инфекции не ясна [23]. В тех же экспериментальных условиях установлено нарастание при сепсисе не только CD4 + CD25 + Foxp3 + Treg, но и CD4 + Т-клеток-продуцентов ИЛ-10 (Tr1). Однако удаление CD4 + CD25 + Т-клеток перед операцией или опыты с *knockout* мышами, лишенными CD25 или ИЛ-10, показали, что Treg не оказывают существенного влияния на выживаемость в этой модели сепсиса [24]. С другой стороны, адоптивный перенос CD4 + CD25 + Treg, стимулированных *in vitro*, значительно повышал выживаемость мышей с полимикробным сепсисом, одновременно с усилением клиренса бактерий. У мышей, получивших стимулированные Treg, значительно увеличивалось количество пе-

ритонеальных тучных клеток и перитонеальная продукция ФНО- α [25].

Моноциты играют центральную роль в патофизиологии септического шока, и потеря экспрессии CD14 служит маркером апоптоза этих клеток, наблюдающегося при сепсисе. Установлено, что естественные CD4 + CD25 + Treg человека *in vitro* отменяют сохранение моноцитами CD14, индуцированное липополисахаридом (ЛПС) бактерий, и снижают выживаемость моноцитов при сепсисе. Эффект опосредован, в основном, растворимым медиатором, который не идентичен ИЛ-10 или ИЛ-4, и зависит от взаимодействия Fas/Fas-лиганда. Вероятно, это один из важных механизмов иммуносупрессии, вызываемой септическим шоком [26].

В регуляции системного воспаления при бактериальной инфекции участвуют не только Treg, но и дендритные клетки (ДК). Субпопуляция потенциально толерогенных ДК (DCreg), в отличие от обычных ДК, продуцирует преимущественно ИЛ-10 вместо провоспалительных цитокинов. Мало того, DCreg подавляют продукцию провоспалительных цитокинов, индуцированную ЛПС в макрофагах, и, как показано в эксперименте, снижают их уровень в сыворотке крови. Эти клетки защищают мышей от гибели при экспериментальной эндотоксинемии и бактериальном перитоните. С другой стороны, естественные толерогенные ДК (CD11^{low}CD45RB^{high}) также подавляют воспалительные реакции, вызванные ЛПС. Таким образом, разные субпопуляции толерогенных ДК действуют как потенциальные регуляторы воспалительного ответа при системной бактериальной инфекции [27].

Грибковые, гельминтные и протозойные инфекции

В патогенезе генерализованного кандидоза CD4 + CD25 + Treg играют негативную роль, угнетая механизмы врожденного иммунитета. Так, удаление Treg в экспериментальной модели кандидоза значительно повышает устойчивость мышей к инфекции *Candida albicans*. Поскольку распознавание этого микроорганизма макрофагами происходит через TLR2, мыши, лишенные TLR2 (TLR2^{-/-}), становятся резистентными к генерализованной инфекции *Candida albicans*. Показано, что у инфицированных TLR2^{-/-} мышей продукция провоспалительных цитокинов ФНО, ИЛ-1 α и ИЛ-1 β сохраняется на том же уровне, что и у нормальных мышей той же линии, но синтез ИЛ-10 значительно ослаблен. Это сопровождается двукратным снижением числа CD4 + CD25 + Treg, так как ИЛ-10 необходим для выживания этих клеток. Макрофаги TLR2^{-/-} мышей проявляют усиленный хемотаксис и повы-

шенную способность к завершеному фагоцитозу *Candida albicans*. Эти результаты показывают, что *Candida albicans* индуцирует сигнал к иммуносупрессии через связывание TLR2 на поверхности распознающих клеток, который опосредует рост продукции ИЛ-10 и выживаемость CD4+CD25+Treg [28].

У пациентов с паракокцидиомикозом изучали включение естественных Treg в контроль системного и локального иммунного ответа. Обнаружили среди мононуклеаров периферической крови больных повышенную частоту CD4+CD25+Treg, экспрессирующих Foxp3, CTLA-4, GITR (индуцированный глюкокортикоидами рецептор ФНО) и связанный с мембраной TФР-β. Эти клетки проявляли более мощную супрессивную активность по сравнению с CD4+CD25+Treg, полученными от здоровых лиц. Кроме того, CD4+CD25+Treg пациентов, экспрессирующие рецепторы к хемокинам — CCR4 и CCR5, накапливались в повреждениях, вызванных *Parasoccidoides brasiliensis*. В самом деле, соответствующие хемокины CCL17 и CCL22 были обнаружены в пробах биопсии, в корреляции с миграцией Treg. Авторы рассматривают эти результаты как первое доказательство участия Treg в контроле локальных и системных иммунных реакций у пациентов с грануломатозной болезнью, вызванной грибковой инфекцией [29].

В контроле воспалительных реакций при филяриозе важную роль играет ИЛ-10. У пациентов с филяриозной инфекцией методом мультикolorной цветной цитометрии определяли частоту клеток, спонтанно продуцирующих ИЛ-10, среди разных субпопуляций лимфоцитов. У больных филяриозом частота клеток-продуцентов ИЛ-10 более чем в 4 раза превышала тот же показатель у здоровых лиц. Среди этих клеток у пациентов преобладали CD4+ Т-лимфоциты (48%), имелись также CD8+ Т-клетки (27%), CD19+ В-клетки (10%), CD14+ моноциты (8%) и CD56+ ЕК (7%). Абсолютное большинство (80%) CD4+ Т-клеток, продуцирующих ИЛ-10, не содержали ни ИЛ-4, ни ИФН-γ и имели фенотип CD4+CD25⁻, то есть принадлежали к субпопуляции индуцированных Treg — Tr1 [30].

Регуляторные ДК обнаружены не только при бактериальных инфекциях, но и при малярии. При острой малярии неконтролируемый провоспалительный иммунный ответ может вызвать тяжелое течение болезни с летальным исходом. В селезенке мышей, инфицированных *Plasmodium yoelii*, над обычными CD11chigh ДК преобладает субпопуляция регуляторных ДК фенотипа CD11c^{low}CD45RB^{high}. Кроме того, эти регуляторные CD11c^{low}CD45RB^{high} ДК индуцируют

появление CD4+ Т-лимфоцитов, синтезирующих ИЛ-10 (Tr1) [31].

На экспериментальной модели острой или хронической инфекции *Toxoplasma gondii* продемонстрированы различия экспрессии CD25 в этих условиях. Поскольку естественные Treg постоянно экспрессируют на своей поверхности α-цепь рецептора для ИЛ-2 (CD25), общепринятой техникой удаления этих клеток в эксперименте является введение анти-CD25 антител. Однако активированные эффекторные Т-клетки также транзиторно экспрессируют CD25 и могут стать мишенями для анти-CD25-антител с последующей редукцией иммунного ответа. В самом деле, мыши линии C57BL/6, обработанные анти-CD25-антителами в фазе острой инфекции *Toxoplasma gondii*, имели значительно сниженную продукцию ИФН-γ CD4+ Т-клетками, меньшую потерю веса и менее выраженные изменения в печени — маркеры ослабленного CD4+ Т-клеточного иммунного ответа. Рост числа паразитов в тканях подтверждал, что мыши, получившие анти-CD25-антитела в острую фазу инфекции, становятся более чувствительными к *Toxoplasma gondii* за счет редукции протективного Th1-ответа. Напротив, введение анти-CD25-антител в фазе установившейся хронической инфекции не влияло на рост паразита в тканях, свидетельствуя о том, что эффекторные Т-клетки не экспрессируют CD25 в хронической стадии инфекции и не являются мишенью для анти-CD25-антител. Этот результат показывает также, что CD4+CD25+Treg не оказывают существенного влияния на эффекторные механизмы иммунной защиты против *Toxoplasma gondii* в фазе хронической инфекции [32].

Заключение

Несмотря на то, что всестороннее изучение биологических свойств и функций регуляторных Т-клеток в ходе ответа на инфекцию начато сравнительно недавно, в настоящее время уже ясно, что комплекс негативных регуляторов иммунного ответа, включающий регуляторные клетки и иммуносупрессивные цитокины ИЛ-10 и TФР-β, играет не менее важную роль в патогенезе инфекции, чем комплекс эффекторных механизмов защиты [7]. Описаны различные субпопуляции Treg, различающиеся происхождением, путями активации, поверхностным фенотипом и механизмом супрессивного воздействия на клетку-мишень (см. табл. 1). Наиболее изученной остается субпопуляция естественных CD4+CD25+Foxp3+Treg, постоянно присутствующая среди других Т-лимфоцитов и сдерживающая их экспансию как в острую, так и в хроническую фазу инфекции. В ходе разви-

вающегося иммунного ответа его избыточность ограничивается также дополнительными, индуцированными субпопуляциями Treg (Tr1 и Tr2), синтезирующими противовоспалительные цитокины ИЛ-10 и ТФР- β соответственно. Клетками-мишенями для CD4+CD25+Foxp3+ Treg являются практически все клетки-участники иммунного ответа. Влияние Treg заключается в подавлении продукции провоспалительных цитокинов и антигенпрезентирующих функций ДК и макрофагов, в индукции апоптоза, снижении генерации Th1 и Th2, а также продукции ими цитокинов, подавлении цитотоксической активности и продукции ИФН- γ естественными киллерами и CD8+ЦТЛ. Весь этот арсенал иммуносупрессии направлен на снижение повреждающего воздействия локальных и системных воспалительных реакций, сопровождающих иммунный ответ, но он же в ряде ситуаций снижает эффективность последнего, способствуя длительной персистенции возбудителя и развитию хронической инфекции. По-видимому, успешная элиминация возбудителя инфекции осуществляется в результате необходимого баланса между эффекторными и регуляторными механизмами защиты, а его нарушение лежит в основе неблагоприятного ее течения или исхода. Фактические данные показывают, что различные возбудители индуцируют преимущественно те или иные супрессорные механизмы, поэтому разные субпопуляции Treg, по-видимому, играют неодинаковую роль в патогенезе разных инфекций.

Литература

1. Chabenoud, I. Suppressor T cells – they are back and critical for regulation of autoimmunity / I. Chabenoud, B. Salomon, J. Bluestone // *Immunol. Rev.* – 2001. – V. 182. – P. 149–163.
2. Annacker, O. On the ontogeny and physiology of regulatory T cells / O. Annacker, R. Pimenta-Araujo, O. Burlen-Defranoux // *Immunol. Rev.* – 2001. – V. 182. – P. 5–17.
3. Sakaguchi, S. Immunologic tolerance maintained by CD25+CD4+ regulatory T cells: their common role in controlling autoimmunity, tumor immunity, and transplantation tolerance / S. Sakaguchi, N. Sakaguchi, J. Shimizu // *Immunol. Rev.* – 2001. – V. 182. – P. 18–32.
4. Shevach, E. Control of T cell activation by CD4+CD25+ suppressor T cells / E. Shevach [et al.] // *Immunol. Rev.* – 2001. – Vol. 182. – P. 58–67.
5. Ярилин, А.А. Естественные регуляторные Т-клетки и фактор FOXP3 / А.А. Ярилин, А.Д. Донецкова // *Иммунология.* – 2006. – № 3. – С. 176–188.
6. Ralainirina, N. Control of NK cell functions by CD4+CD25+ regulatory T cells / N. Ralainirina, A. Poli, T. Michel // *J. Leukoc. Biol.* – 2007. – V. 81, № 1. – P. 144–153.
7. Воробьев, А.А. Роль клеток-регуляторов CD4+CD25+ в развитии хронических инфекционных заболеваний / А.А. Воробьев, С.Н. Быковская, Е.П. Пашков // *Вестник Рос. АМН.* – 2006. – № 9–10. – С. 24–29.
8. Chen, W. CD4+CD25+ T regulatory cells and TGF-beta in mucosal immune system: the good and the bad / W. Chen, S. Perruche, J. Li // *Curr. Med. Chem.* – 2007. – V. 14, № 21. – P. 2245–2249.
9. Cassis, L. Natural versus adaptive regulatory T cells / L. Cassis, S. Aiello, M. Noris // *Contrib. Nephrol.* – 2005. – V. 146. – P. 121–131.
10. Gurk, P. Pathogen-specific regulatory T cells provoke a shift in the Th1/Th2 paradigm in immunity to infectious diseases / P. Gurk, K. Mills // *Trends in Immunol.* – 2002. – V. 23, № 9. – P. 450–455.
11. Weiner, H. Induction and mechanism of action of TGF- β -secreting regulatory cells / H. Weiner // *Immunol. Rev.* – 2001. – V. 182. – P. 207–214.
12. Trinchieri, G. Interleukin-10 production by effector T cells: Th1 cells show self control / G. Trinchieri // *J. Exp. Med.* – 2007. – V. 204, № 2. – P. 239–243.
13. Lu, L. Generation and regulation of CD8+ regulatory T cells / L. Lu, H. Cantor // *Cell. Mol. Immunol.* – 2008. – № 6. – P. 401–406.
14. Mauri, C. The 'short' history of regulatory B cells / C. Mauri, M. Ehrenstein // *Trends Immunol.* – 2008. – № 1. – P. 34–40.
15. Rouse, B. Regulatory T cells and immunity to pathogens / B. Rouse, S. Suvas // *Expert. Opin. Biol. Ther.* – 2007. – № 9. – P. 1301–1309.
16. Сорокина М.Н. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей / М.Н. Сорокина [и др.]. – М.: Медицина, 2004. – 416 с.
17. Kawamura, K. Virus-stimulated plasmacytoid dendritic cells induce CD4+ cytotoxic regulatory T cells / K. Kawamura [et al.] // *Blood.* – 2006. – V. 107, № 3. – P. 1031–1038.
18. Zu, Y. Roles of CD8+CD28– T regulatory cells in acute infectious mononucleosis in children / Y. Zu [et al.] // *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* – 2007. – V. 45, № 3. – P. 208–211.
19. Carpentier, A. Increased expression of regulatory Tr1 cells in recurrent hepatitis C after liver transplantation / A. Carpentier [et al.] // *Am. J. Transplant.* – 2009. – № 9. – P. 2102–2112.
20. Li, L. Increased frequency of CD4+CD25(high) Treg cells inhibit BCG-specific induction of IFN- γ by CD4+ T cells from TB patients / L. Li, S. Lao, C. Wu // *Tuberculosis (Edinb.)* – 2007. – V. 87, № 6. – P. 526–534.
21. Li, L. CD4+CD25+ Treg cells inhibit human memory $\gamma\delta$ T cells to produce IFN- γ in response to Mycobacterium tuberculosis antigen ESAT-6 / L. Li, C. Wu // *Blood.* – 2008. – V. 111, № 12. – P. 5629–5636.
22. Madura, L. BCG stimulated dendritic cells induce an IL-10 producing T-cell population with no T helper 1 or T helper 2 bias in vitro / L. Madura [et al.] // *Immunology.* – 2007. – V. 121, № 2. – P. 276–282.
23. Wisnoski, N. The contribution of CD4+CD25+ T-regulatory cells to immune suppression in sepsis / N. Wisnoski [et al.] // *Shock.* – 2007. – V. 27, № 3. – P. 251–257.
24. Scumpia, P. Increased natural CD4+CD25+ regulatory T cells and their suppressor activity do not contribute to mortality in murine polymicrobial sepsis / P. Scumpia [et al.] // *J. Immunol.* – 2006. – V. 177, № 11. – P. 7943–7949.
25. Heuer, J. Adoptive transfer of in vitro-stimulated CD4+CD25+ regulatory T cells increases bacterial clearance and improves survival in polymicrobial sepsis / J. Heuer [et al.] // *J. Immunol.* – 2005. – V. 174, № 11. – P. 7141–7146.
26. Venet, F. Human CD4+CD25+ regulatory T lymphocytes inhibit lipopolysaccharide-induced monocyte survival through a Fas/Fas ligand-dependent mechanism / F. Venet [et al.] // *J. Immunol.* – 2006. – V. 177, № 9. – P. 6540–6547.
27. Fujita, S. Regulatory dendritic cells act as regulators of acute lethal systemic inflammatory response / S. Fujita [et al.] // *Blood.* – 2006. – V. 107, № 9. – P. 3656–3664.

28. Netea, M. Toll-like receptor 2 suppresses immunity against *Candida albicans* through induction of IL-10 and regulatory T cells / M. Netea [et al.] // *J. Immunol.* — 2004. — V. 172, № 6. — P. 3712–3718.

29. Cavassani, K. Systemic and local characterization of regulatory T cells in a chronic fungal infection in humans / K. Cavassani [et al.] // *J. Immunol.* — 2006. — V. 177, № 9. — P. 5811–5818.

30. Mitre, E. CD4+ (and not CD25+) T cells are the predominant IL-10-producing cells in the circulation of filaria-

infected patients / E. Mitre, D. Chien, T. Nutman // *J. Infect. Dis.* — 2008. — V. 197, № 1. — P. 94–101.

31. Wong, K. Plasmodium infection and endotoxic shock induce the expansion of regulatory dendritic cells / K. Wong, A. Rodriguez // *J. Immunol.* — 2008. — V. 180, № 2. — P. 716–726.

32. Couper, K. Anti-CD25 antibody-mediated depletion of effector T cell populations enhances susceptibility of mice to acute but not chronic *Toxoplasma gondii* infection / K. Couper [et al.] // *J. Immunol.* — 2009. — V. 182, № 7. — P. 3985–3994.

Автор:

Железникова Галина Федоровна — руководитель отдела клинической лабораторной диагностики Научно-исследовательского института детских инфекций, д.м.н., профессор; тел. 8(812)234-90-06, e-mail: zheleznikova.galina@gmail.com