

**Т-лимфоциты — ключевые иммунорегуляторные клетки**

*Свиридова В.С.<sup>1</sup>, Кологривова Е.Н.<sup>1</sup>, Пронина Н.А.<sup>1</sup>, Елисеева Л.В.<sup>2</sup>, Читалкина А.А.<sup>2</sup>*

**T lymphocytes are key immune regulating cells**

*Sviridova V.S., Kologrivova Ye.N., Pronina N.A., Yeliseyeva L.V., Chitalkina A.A.*

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

<sup>2</sup> Томская областная клиническая больница, г. Томск

© Свиридова В.С., Кологривова Е.Н., Пронина Н.А. и др.

Обсуждается фенотипическая и функциональная гетерогенность иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов с супрессорной активностью. Наиболее подробно охарактеризованы натуральные регуляторные и индуцибельные регуляторные клетки.

**Ключевые слова:** Т-хелперы, Т-регуляторы, натуральные регуляторные клетки, индуцибельные регуляторные клетки.

Phenotypical and functional heterogeneity of immune regulating subpopulations of T-lymphocytes having suppressor activity is discussed in the article. Natural regulators and inducible regulating cells are characterized in more details.

**Key words:** T-helpers, T-regulators, natural regulating cells, inducible regulating cells.

УДК 612.112.94

Разработка методов количественного анализа цитокинов позволила установить гетерогенность субпопуляций регуляторных Т-лимфоцитов. Несмотря на трудности фенотипирования, было выделено две субпопуляции клеток, продуцирующие соответствующие наборы цитокинов. Установлено, что наивные Т-клетки могут дифференцироваться в Т-хелперы (Th) 1 (усиливающие клеточный тип иммунного ответа за счет наработки IL-2, IFN- $\gamma$ ) или в Th2 (опосредующие развитие гуморального иммунного ответа путем синтеза и секреции IL-4, IL-5, IL-10, IL-13) [1, 2, 17—19, 38, 39].

Анализ продукции цитокинов на уровне одной клетки привел к выводу о существовании Th0-клеток, продуцирующих цитокины, характерные как для Th1, так и для Th2. Кроме того, были описаны Т-клетки с индивидуальным набором продуцируемых цитокинов, которые синтезировали IFN- $\gamma$  и IL-10 или IL-2, IL-4, IL-5 и IFN- $\gamma$ . Открытие данного феномена поставило вопрос о недостатке сведений, касающихся фенотипических и генотипических различий между выделяемыми типами Th.

В последующем было выделено несколько субпопуляций CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов, способных оказывать супрессорное влияние на различные типы иммунокомпетентных клеток. На экспериментальных моделях показано, что данные субпопуляции Т-клеток играют ключевую роль в регуляции иммунного ответа и отвечают за развитие аллергических реакций, рецидивирующих инфекций, а также за аутоиммунитет. Это CD4<sup>+</sup>-Т-клетки, контролирующие идиопептиды [21], Т-хелперы 3 (Th3) [36], Т-регуляторы 1 (Tr1) [29, 36], CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> [32] и CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+(high)</sup>-Т-клетки [31]. Выявлено, что одни субпопуляции супрессорных Т-клеток ингибируют появление аутореактивных Т-клеточных клонов [9], в то время как другие могут уменьшать количество ранее активированных аутореактивных Т-лимфоцитов [30].

Свою функцию супрессорные Т-клетки выполняют различными способами: оказывают паракринное регуляторное воздействие путем выделения цитокинов; блокируют презентацию антигена, осуществляемую антиген-представляющими клетками (APC); раз-

рушают аутореактивные Т-клетки, так как Т-клеточные рецепторы (TCR) регуляторных клеток распознают доминирующие идиопептиды TCR аутореактивных лимфоцитов, что провоцирует цитотоксичность в отношении аутореактивных клонов клеток [21]. Нарушение функций супрессорных Т-лимфоцитов может запускать продукцию аутоантител, а также активацию аутореактивных клонов клеток, что приводит в некоторых случаях к развитию клинической картины аутоиммунного заболевания [9].

Особое внимание в настоящий момент приковано к трем основным субпопуляциям регуляторных клеток:  $CD4^+CD25^{+(high)}$ -Т-лимфоцитам, или натуральным регуляторным клеткам (T<sub>nr</sub>), а также Th3 и Tr1, или индуцибельным регуляторным клеткам (T<sub>ir</sub>) [34].

### Натуральные регуляторные клетки

Из всех субпопуляций регуляторных клеток наиболее хорошо изучена  $CD4^+CD25^{+(high)}$ . Эти Т-клетки способствуют уничтожению опухолевых клеток, клеток трансплантата и регулируют аутоиммунные реакции.  $CD4^+CD25^{+(high)}$  — субпопуляция Т-клеток, выделенных из тимуса, которая присутствует в организме человека уже к моменту рождения и составляет до 5% лимфоцитов мозгового вещества тимуса [12, 25], около 5% от Т-клеток периферической крови и 10% от общего количества  $CD4^+$ -Т-клеток [29]. Регуляторная функция аутоиммунитета со стороны этих клеток проявляется уже в раннем возрасте. Так, на моделях мышей было показано, что отсутствие данной субпопуляции лимфоцитов достаточно для индукции аутоиммунных процессов в период новорожденности, т.е. еще до того, как организм подвергается экспозиции чужеродных антигенов [30]. Аутоиммунные расстройства, аналогичные аутоиммунным заболеваниям человека, могут быть получены в эксперименте путем снижения количества или нарушения функции  $CD4^+CD25^{+(high)}$ -клеток, включая тимэктомию в неонатальном периоде, когда множество новых антигенов проходят через тимус [12], а тимические  $CD4^+CD25^{+(high)}$ -лимфоциты еще не поступили в системную циркуляцию. Подобного эффекта можно добиться путем назначения циклоспорина, ингибирующего ИЛ-2 — цитокин, необходимый для реализации супрессорного эффекта данной субпопуляции клеток, а также деструкцией  $CD4^+CD25^{+(high)}$ -лимфоцитов лимфотропными вирусами [30].

На экспериментальных моделях показано, что специфическая стимуляция  $CD4^+CD25^{+(high)}$ -Т-клеток может восстанавливать баланс между компонентами иммунной системы и обеспечивать выздоровление от аутоиммунного заболевания или толерантность к трансплантату. Так, длительная ремиссия была получена на многих моделях аутоиммунных заболеваний у мышей при стимуляции супрессорных клонов на периферии [35]. Вероятно, данная субпопуляция Т-лимфоцитов способна оказывать супрессорное влияние на различные типы иммунокомпетентных клеток, обеспечивающих как врожденный, так и приобретенный иммунитет [13, 27].

Гетерогенность TCR  $CD4^+CD25^{+(high)}$ -лимфоцитов различна, как и репертуар общей Т-клеточной субпопуляции [4]. T<sub>nr</sub> находятся в состоянии анергии *in vitro* в присутствии активатора Т-клеток — анти-CD3-антител [6]. Эта анергия может быть отменена добавлением таких мощных стимуляторов, как цитокины ИЛ-2 и ИЛ-15 [29, 32]. И, напротив,  $CD4^+CD25^{+(high)}$ -клетки подвергаются клональной экспансии под влиянием антигенной стимуляции *in vivo*, в то же время сохраняя свои супрессорные качества [15].

Наиболее широко используемый для идентификации T<sub>nr</sub> маркер — CD25, экспрессированный на данных клетках с высокой плотностью, и эта плотность возрастает еще более в ответ на повторную экспозицию антигена [30]. Однако все активированные Т-клетки могут транзиторно экспрессировать низкие уровни CD25, а это около 40% циркулирующих лимфоцитов [3, 38].

Другие маркеры, находящиеся на поверхности  $CD4^+CD25^{+(high)}$ -Т-лимфоцитов, — glucocorticoid-induced tumournecrosis factor receptor (GITR), CTLA-4 (CD152), galectin-1, CD38, CD62L, OX-40L, CD103, TNF-R2, TGF-βR1, CD5, I-selectin, CD45RO, CD45RC [26, 28, 30]. Выявлены новые маркеры данной субпопуляции: forkhead transcription factor (FoxP3) и lymphocyte activation gene 3 (LAG-3). Однако экспрессия FoxP3 была также зарегистрирована и на лимфоцитах, дифференцирующихся экстратимически [13, 20, 24, 40].

T<sub>nr</sub> продуцируются и созревают в тимусе. Для созревания этих лимфоцитов необходима высокоавидная связь между TCR и экспрессируемым стромой тимуса HLA-II в комплексе с собственными пептидами [13]. Исследования на knock out мышях показали, что для развития и выживания  $CD4^+CD25^{+(high)}$ -Т-клеток необходимы контакт через TCR со своим спе-

цифичным антигеном [30], связывание CD28, CD40 и присутствие в микроокружении IL-2 [22]. Еще одна важная для развития и функционирования CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+(high)</sup>-клеток молекула — FoxP3. Разрушение эквивалента этой молекулы у мышей приводило к развитию аутоиммунных заболеваний и бесконтрольной лимфоидной пролиферации, аналогично наблюдающейся вследствие утраты Tnr [13]. Установлено, что FoxP3 оказывает негативный эффект на активацию Т-клеток, вероятно, вследствие угнетения действия цитокинов, в частности, IL-2 [15, 34].

Получены данные о том, что Т-клетки, активированные ретровирусами, экспрессировали FoxP3 и демонстрировали супрессорную функцию и маркеры, аналогичные CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+(high)</sup>-Т-лимфоцитам [31].

Супрессорный эффект CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+(high)</sup>-Т-клеток развивается после предварительного контакта их TCR с соответствующим антигеном, который, как правило, является аутоантигеном [8, 16]. Будучи однажды активированными, Tnr не зависят ни от природы антигена, ни от клетки, на которую они оказывают воздействие. Гистосовместимость между CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+(high)</sup>-Т-лимфоцитом и клеткой-мишенью также не является абсолютно обязательной для оказания на нее супрессорного влияния. Для активации супрессорной функции данной субпопуляции необходимы распознавание антигена, а также наличие в микроокружении IL-2 [22, 37].

Супрессорный эффект данной клеточной субпопуляции реализуется непосредственно через контакт между клетками без участия цитокинов, поскольку супернатант, полученный от активированных CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+(high)</sup>-Т-лимфоцитов, не оказывал значимого супрессорного влияния [13]. Супрессорный эффект Tnr не ограничивается Т-клетками, специфичными к аутоантигенам. Влияние распространяется на все соседние лимфоциты, взаимодействующие с APC, с которыми активированные CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+(high)</sup>-клетки вступили в контакт [30, 33]. Так, лимфоциты, распознавшие чужеродные антигены (патогены, аллергены, антигены пищи), подвергаются супрессии [34], что является положительным моментом для пациентов с аллергическими заболеваниями и для реципиентов трансплантатов. Одновременно с этим возрастает риск развития инфекционных заболеваний, поскольку супрессорный эффект распространяется как на CD4<sup>+</sup>, так и на CD8<sup>+</sup>-лимфоциты, что приводит к снижению продукции ими

IFN-γ [31]. Мишенями для супрессорной активности CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+(high)</sup> могут быть и дендритные клетки (DC), и моноциты [7, 26].

Регуляторная функция CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+(high)</sup>-Т-клеток осуществляется посредством оказания цитотоксического эффекта на клетку-мишень при помощи перфорина, гранзима А и CD18 без участия Fas. Мишенями цитотоксичности могут быть рядом расположенные CD4<sup>+</sup>-, CD8<sup>+</sup>-Т-клетки, моноциты, DC, антигенпрезентирующие В-клетки [11, 14].

Еще один механизм супрессии периферических Т-клеток, используемый Tnr, — связывание молекул B7 на клетках-мишенях, через которые идет негативный сигнал. Клетки-мишени с низким уровнем экспрессии B7 устойчивы к супрессорным влияниям CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+(high)</sup>-лимфоцитов [13, 23].

Некоторые авторы придерживаются мнения, что CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+(high)</sup>-Т-лимфоциты могут оказывать супрессорный эффект через продукцию TGF-β и экспрессию его на мембране клетки. Однако помимо этого для оказания влияния на клетки-мишени Tnr требуется контакт с APC [9]. Tnr подавляют экспрессию костимулирующих молекул на APC, что блокирует их функциональную активность [5, 13].

В настоящее время не получено доказательств, что дефекты селекции клонов CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+(high)</sup>-лимфоцитов в тимусе способствуют развитию аутоиммунных заболеваний у человека. Тем не менее некоторые аргументы в пользу роли CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+(high)</sup>-клеток существуют. В частности, выявлено, что делеции хромосомы 22 приводят к развитию некоторых врожденных дефектов, включая развитие полиартрита в детстве или раннем юношеском возрасте [10].

### Индукцибельные регуляторные клетки

Регуляторная активность может быть индуцирована у наивных Т-клеток рядом факторов микроокружения. Так, показано вовлечение в процессы супрессии клеток, активированных в процессе культивирования. Это индуцибельные регуляторные клетки — Tr1 и Th3. В отличие от выделенных из тимуса CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+(high)</sup>-Т-клеток большинство Tr1 оказывают супрессорное влияние посредством секреции цитокинов [4, 13].

CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоциты, продуцирующие TGF-β, — уникальная субпопуляция Т-клеток — Th3 [22]. Созре-

вание Th3 происходит в присутствии TGF- $\beta$ , IL-4, IL-10. Необходимым фактором является экспрессия на поверхности клетки CD86 и CTLA-4, а также угнетение активности IL-12 [36]. Клоны Th3 возникают в основном после поступления в организм чужеродных антигенов *per os* и находятся в слизистой оболочке кишечника. На развитие данной субпопуляции влияет цитокиновое микроокружение, а именно высокие уровни TGF- $\beta$  и присутствие DC в состоянии активации, которое отличается от активации, необходимой для дифференцировки Th1 или Th2 [26]. Th3 быстрее, чем эффекторные Т-клетки, взаимодействуют с APC, с которыми должны вступить в контакт эффекторные лимфоциты, и оказывают на них супрессорное влияние паракринно, выделяя TGF- $\beta$  [36].

Th3 экспрессируют на своей поверхности CTLA-4. Связывание данной адгезивной молекулы приводит к секреции TGF- $\beta$ . Кроме того, Th3 несут на своей поверхности молекулы FoxP3 и CD25, экспрессия которых усиливается после обработки клеток данной субпопуляции TGF- $\beta$ . Основным супрессорным механизмом Th3 — это продукция TGF- $\beta$ , подавляющего пролиферацию Th1 и Th2 [36].

Еще одна субпопуляция Tr1 — Т-регуляторы 1. Продукция IL-10 — отличительная черта данных Т-лимфоцитов. Эти клетки, специфичные к различным антигенам, в том числе к аутоантигенам, могут быть обнаружены преимущественно в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта. Развитие Tr1 определяется активацией лимфоцита через TCR и присутствием в микроокружении значительных концентрации TGF- $\beta$  и IL-10. Кроме того, необходимыми условиями являются наличие небольших доз антигена и повторный контакт между APC и CD4<sup>+</sup>-Т-клеткой [29].

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

*In vitro* Tr1, как и Tr1g, находятся в состоянии анергии и экспрессируют CD152 [29]. Однако в отличие от CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+(high)</sup> Т-клеток Tr1 не экспрессируют с высокой плотностью CD25 или FoxP3 и не проявляют супрессорную активность посредством межклеточных взаимодействий [4]. В то же время некоторые исследова-

ватели обнаружили, что в присутствии анти-CD3/CD46-антител Tr1 проявляли цитотоксическую активность, индуцируя в клетке-мишени апоптоз путем синтеза гранзима В и перфорина [14].

Цитокиновый профиль Tr1 включает продукцию IL-10, в меньшей степени TGF- $\beta$  и IFN- $\gamma$  [22]. IL-10 и, вероятно, TGF- $\beta$  являются основными факторами реализации супрессорного влияния на пролиферацию и цитокиновую продукцию Th1, Th2, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>-Т-клеток [26, 29]. Некоторые исследователи показали способность Tr1 угнетать продукцию иммуноглобулинов В-клетками и модулировать антигенпрезентирующую активность моноцитов и DC [29].

Tr1 имеют ограниченный ростовой потенциал (вследствие продукции значительной концентрации IL-10), хотя они могут пролиферировать под влиянием IL-15. Избыток данной субпопуляции лимфоцитов может провоцировать развитие инфекционных заболеваний, таких как туберкулез [29] и болезнь Лайма [31]. Некоторые инфекционные агенты (например, вирус Эпштейна—Барра и цитомегаловирус) используют этот феномен, продуцируя молекулы, аналогичные IL-10 [13].

## Заключение

Представленные в настоящем обзоре сведения о фенотипической и функциональной гетерогенности регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов дают основание полагать, что исследователи еще далеки от понимания тонких механизмов регуляции иммунных процессов. Очевидно, что регуляторные клетки с супрессорной активностью играют важную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний, рецидивирующих и персистирующих инфекций, аллергических болезней, злокачественных новообразований. Дальнейшее исследование путей развития и функционирования этих клеточных субпопуляций открывает возможности к разработке новых подходов в терапевтической тактике при различных вариантах иммунопатологии.

## Литература

1. Aihara M., Dobashi K., Izuka K. et al. Effect of Y-27632 on release of cytokines from peripheral T cells in asthmatic patients and normal subjects // International Immunopharmacology. 2004. V. 4. № 4. P. 557—561.
2. Anderson G.P. The immunobiology of early asthma // MJA. 2002. V. 177. № 6. P. 47—49.
3. Annacker O., Pimenta-Araujo R., Burlen-Defranoux O. et al. CD25+CD4+ T cells regulate the expansion of peripheral CD4 T cells through the production of IL-10 // J. Immunol.

2001. V. 166. № 8. P. 3008—3012.
4. *Berthelot J.M., Maugars Y.* Role for suppressor T cells in the pathogenesis of autoimmune diseases (including rheumatoid arthritis). Facts and hypotheses // *Joint Bone Spine.* 2004. V. 71. № 5. P. 374—380.
  5. *Cao D., Malmstrom V., Baecher-Allan C. et al.* Isolation and functional characterization of regulatory CD25+CD4+ T cells from the target organ of patients with rheumatoid arthritis // *Eur. J. Immunol.* 2003. V. 33. № 1. P. 215—223.
  6. *Chatenoud L., Salomon B., Bluestone J.A.* Suppressor T cells—they're back and critical for regulation of autoimmunity! // *Immunol. Rev.* 2001. V. 182. P. 149—163.
  7. *Cosmi L., Liotta F., Lazzeri E. et al.* Human CD8+CD25+ thymocytes share phenotypic and functional features with CD4+CD25+ regulatory thymocytes // *Blood.* 2003. V. 102. № 12. P. 4107—4114.
  8. *Cottrez F., Groux H.* Specialization in tolerance: innate CD(4+)CD(25+) versus acquired TR1 and TH3 regulatory T cells // *Transplantation.* 2004. V. 77. № 1. P. S12—S15.
  9. *Coutinho A., Hori S., Carvalho T. et al.* Regulatory T cells: the physiology of autoreactivity in dominant tolerance and 'quality control' of immune responses // *Immunol. Rev.* 2001. V. 182. P. 89—98.
  10. *Davies K., Stiehm R., Woo P., Murray K.J.* Juvenile idiopathic polyarticular arthritis and IgA deficiency in the 22q11 deletion syndrome // *J. Rheumatol.* 2001. V. 28. P. 2326.
  11. *Desmedt M., Rottiers P., Dooms H. et al.* Macrophages induce cellular immunity by activating Th1 cell responses and suppressing Th2 cell responses // *J. Immunol.* 1998. V. 160. № 11. P. 5300—5308.
  12. *Durkin H.G., Waksman B.H.* Thymus and tolerance. Is regulation the major function of the thymus? // *Immunol. Rev.* 2001. V. 182. P. 33—57.
  13. *Fehervari Z., Sakaguchi S.* CD4(+) Tregs and immune control // *J. Clin. Invest.* 2004. V. 114. № 9. P. 1209—1217.
  14. *Grossman W.J., Verbsky J.W., Barchet W. et al.* Human T regulatory cells can use the perforin pathway to cause autologous target cell death // *Immunity.* 2004. V. 21. № 4. P. 589—601.
  15. *Hori S., Sakaguchi S.* Foxp3: a critical regulator of the development and function of regulatory T cells // *Microbes Infect.* 2004. V. 6. № 8. P. 745—751.
  16. *Hudrisier D., van Meerwijk J.P., Romagnoli P.* Preferential recognition of self antigens despite normal thymic deletion of CD4(+)CD25(+) regulatory T cells // *J. Immunol.* 2002. V. 168. № 6. P. 1644—1648.
  17. *Kawashima M., Miossec P.* mRNA quantification of T-bet, GATA-3, IFN- $\gamma$ , and IL-4 shows a defective Th1 immune response in the peripheral blood from rheumatoid arthritis patients: link with disease activity // *J. Clin. Immunol.* 2005. V. 25. № 3. P. 209—214.
  18. *Kidd P.* Th1/Th2 balance: the hypothesis, its limitations, and implications for health and disease // *Altern. Med. Rev.* 2003. V. 8. № 3. P. 223—246.
  19. *Koenen H.J., Fasse E., Joosten I.* IL-15 and cognate antigen successfully expand de novo-induced human antigen-specific regulatory CD4+ T cells that require antigen-specific activation for suppression // *J. Immunol.* 2003. V. 171. № 12. P. 6431—6441.
  20. *Krause I., Blank M., Shoefeld Y.* Immunomodulation of experimental autoimmune diseases via oral tolerance // *Crit. Rev. Immunol.* 2000. V. 20. № 1. P. 1—16.
  21. *Kumar V., Sercarz E.* An integrative model of regulation centered on recognition of TCR peptide/MHC complexes // *Immunol. Rev.* 2001. V. 182. P. 113—121.
  22. *Lana R.Y., Aftab Ansarib A., Zhe Xiong L., Gershwin M.E.* Regulatory T cells: development, function and role in autoimmunity // *Autoimmunity Reviews.* 2005. V. 4. № 6. P. 351—363.
  23. *Lingnau K., Hoehn P., Kerdine S. et al.* IL-4 in combination with TGF- $\beta$  favors an alter native pathway of Th1 development independent of IL-12 // *J. Immunol.* 1998. V. 161. № 9. P. 4709—4718.
  24. *Liu A.* Allergy and asthma: classic Th2-diseases // *Allergy and asthma proc.* 2000. V. 21. № 4. P. 227—230.
  25. *Marques C.P., Hu S., Sheng W. et al.* Interleukin-10 attenuates production of HSV-induced inflammatory mediators by human microglia // *Glia.* 2004. V. 47. № 4. P. 358—366.
  26. *Mills K.H.* Regulatory T cells: friend or foe in immunity to infection? // *Nat. Rev. Immunol.* 2004. V. 4. № 11. P. 841—855.
  27. *Moseman E.A., Liang X., Dawson A.J. et al.* Human plasmacytoid dendritic cells activated by CpG oligodeoxynucleotides induce the generation of CD4+CD25+ regulatory T cells // *J. Immunol.* 2004. V. 173. № 7. P. 4433—4442.
  28. *Mottonen M., Heikkinen J., Mustonen L. et al.* CD4+CD25+ T cells with the phenotypic and functional characteristics of regulatory T cells are enriched in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis // *Clin. Exp. Immunol.* 2005. V. 140. № 2. P. 360—367.
  29. *Roncarolo M.G., Bacchetta R., Bordignon C. et al.* Type 1 T regulatory cells // *Immunol. Rev.* 2001. № 182. P. 68—79.
  30. *Sakaguchi S., Sakaguchi N., Shimizu J. et al.* Immunologic tolerance maintained by CD25+CD4+ regulatory T cells: their common role in controlling autoimmunity, tumor immunity, and transplantation tolerance // *Immunol. Rev.* 2001. V. 182. P. 18—32.
  31. *Shevach E.M., McHugh R.S., Piccirillo C.A., Thornton A.M.* Control of T-cell activation by CD4+CD25+ suppressor T cells // *Immunol. Rev.* 2001. V. 182. P. 58—67.
  32. *Shimizu J., Morizumi E.* CD4+CD25+ T cells in aged mice are hyporesponsive and exhibit suppressive activity // *J. Immunol.* 2003. V. 170. № 5. P. 1675—1682.
  33. *Stassen M., Fondel S., Bopp T. et al.* Human CD25+ regulatory T cells: two subsets defined by the integrins  $\alpha 4 \beta 7$  or  $\alpha 4 \beta 1$  confer distinct suppressive properties upon CD4+ T helper cells // *Eur. J. Immunol.* 2004. V. 34. № 5. P. 1303—1311.
  34. *Taams L.S., Vukmanovic-Stejić M., Smith J. et al.* Antigen specific T cell suppression by human CD4+CD25+ regulatory T cells // *Eur. J. Immunol.* 2002. V. 32. P. 1621—1630.
  35. *Trani J., Moore D.J., Jarrett B.P. et al.* CD25+ immunoregulatory CD4 T cells mediate acquired central transplantation tolerance // *J. Immunol.* 2003. V. 170. № 1. P. 279—286.
  36. *Weiner H.L.* Induction and mechanism of action of transforming growth factor- $\beta$ -secreting Th3 regulatory cells // *Immunol. Rev.* 2001. № 182. P. 207—214.
  37. *Weiner H.L.* The mucosal milieu creates tolerogenic dendritic cells and Tr1 and Th3 regulatory cells // *Nat. Immunol.* 2001. V. 8. P. 671—672.
  38. *Wing K., Ekmekci A., Karlsson H. et al.* Characterization of

**Свиридова В.С., Колозривова Е.Н., Пронина Н.А. и др.**

- human CD25+CD4+ T cells in thymus, cord and adult blood // *Immunology*. 2002. V. 106. P. 190—199.
39. Jarnicki A.G., Fallon P.G. T helper type-2 cytokine responses: potential therapeutic targets // *Current Opinion in Pharmacology*. 2003. V. 3. № 4. P. 449—455.

***T*-лимфоциты — ключевые иммунорегуляторные клетки**

40. Zheng S.G., Gray J.D., Ohtsuka K. et al. Generation *ex vivo* of TGF-beta-producing regulatory T cells from CD4+CD25- precursors // *J. Immunol.* 2002. V. 169. № 8. P. 4183—4189.

Поступила в редакцию 28.04.2006 г.

Утверждена к печати 20.11.2006 г.