

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ Т-РЕГУЛЯТОРНЫХ КЛЕТОК ХОЗЯИНА В СТРАТЕГИИ ИММУННОЙ ЭВАЗИИ ПАТОГЕНОВ

Обзор

© 2015 Ф.Ю. Гариб^{1,2*}, А.П. Ризопулу³

¹ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
биологический факультет, 119991 Москва

² Российская медицинская академия последипломного
образования, кафедра иммунологии, 123995 Москва;
электронная почта: fgarib@yandex.ru

³ Государственная дума Федерального собрания РФ,
Комитет по науке и наукоемким технологиям,
103265 Москва; электронная почта: annarizopulu@inbox.ru

Поступила в редакцию 20.11.14

После элиминации патогена в физиологических условиях регуляторные супрессорные процессы завершают иммунный ответ и восстанавливают гомеостаз путем уничтожения и подавления ставших ненужными эффекторных клеток иммунной системы. Основными участниками этого процесса являются Т-регуляторные клетки (Treg) и незрелые дендритные клетки, подавляющие реакции иммунитета посредством собственной продукции и/или индукции синтеза иммуносупрессорных интерлейкинов IL-10, IL-35 и трансформирующего фактора роста (TGF- β) в других клетках. Этот механизм используют широко распространенные «успешные» патогены, способные к хронической персистенции в организме – герпесвирусы, вирусы гепатитов, вирус иммунодефицита человека, микобактерии туберкулеза, хеликобактер и др. В процессе коэволюции микроорганизмов и иммунной системы патогены сформировали изошранные стратегии для уклонения от защитных механизмов хозяина, получившие название иммунной эвазии. В частности, молекулярные структуры патогенов, взаимодействуя с дендритными клетками через активирующие и ингибирующие рецепторы, изменяют проведение внутриклеточных сигналов, что нарушает созревание дендритных клеток. Незрелые дендритные клетки становятся толерогенными и вызывают повышенную дифференцировку Treg из конвенциональных CD4⁺-Т-клеток. Микробные молекулы также способны непосредственно взаимодействовать с Treg-клетками через рецепторы врожденного иммунитета. Так, костимуляция толл-подобного рецептора (TLR) – TLR5 белком жгутиков бактерий флагеллином усиливает экспрессию транскрипционного фактора Foxp3, что повышает супрессивную активность Treg-клеток. Очевидно, что из механизмов иммунной эвазии наиболее эффективна индукция иммуносупрессии, которая реализуется через Treg-клетки, продуцирующие цитокины IL-10, IL-35 и TGF- β , что приводит к подавлению воспалительных и адаптивных иммунных реакций организма против патогенов, тем самым оптимизируя условия для выживания бактерий и вирусов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Treg, CD4⁺CD25^{high}Foxp3⁺, антиген-презентирующие клетки, IL-10, CTLA-4, иммуносупрессия, эвазия.

Принятые сокращения: B7 – костимуляторная молекула на поверхности антиген-презентирующих клеток; CD4⁺CD25^{high}Foxp3⁺ – фенотип регуляторной Т-клетки; CD4⁺ – маркер хелперных и регуляторных Т-клеток; CD8⁺ – маркер цитотоксических Т-лимфоцитов; CTLA-4 – ингибиторная молекула на Т-клетках (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4); HIV – вирус иммунодефицита человека; FHA – бактериальный филаментозный гемагглютинин адгезина; IL-10, IL-35 – интерлейкины; LFA-3 и ICAM-1 – молекулы клеточной адгезии; MHC I и II классов – молекулы главного комплекса гистосовместимости; PD1 – ингибирующая молекула на поверхности Т-клеток (programmed cell death protein 1); STAT – внутриклеточный сигнальный путь (signal transducer and activator of transcription); TAP – транспортер антигенных пептидов в антиген-презентирующих клетках; TGF- β – трансформирующий фактор роста; Th1 – CD4⁺-Т-хелперная клетка 1 типа; CD4⁺Th2 – Т-хелперная клетка 2 типа; TLR – толл-подобный рецептор; CD4⁺Treg или CD8⁺Treg – регуляторная Т-клетка.

* Адресат для корреспонденции.

ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ ИММУННОЙ ЭВАЗИИ ПАТОГЕНОВ

В большинстве случаев инфекционные процессы завершаются элиминацией патогена, с которым успешно справляется иммунная система. Однако эффективность иммунного ответа не всегда достаточна для удаления возбудителя, что создает условия для перехода заболевания в хроническую форму. Персистирующие инфекционные агенты – герпесвирусы, вирусы гепатитов и иммунодефицита человека, микобактерии туберкулеза, хеликобактер, а также прионы, грибы и паразиты способны выживать многие годы в организме хозяина, не вызывая явных симптомов болезни. Длительно протекающие латентные инфекции получили широкое распространение в человеческой популяции – их носителями могут быть миллиарды людей. Такая бесспорная «успешность» патогенов обусловлена использованием разнообразных и многочисленных способов уклонения от иммунных реакций, описываемых общим термином «иммунная эвазия», которая стала предметом активных исследований последних лет [1, 2].

Все патогенные микроорганизмы проходят эволюционный отбор, основанный на способности репродуцировать и распространять свой геном при паразитировании в организме хозяина. Вследствие этого постепенно совершенствуются и иммунные реакции, что в свою очередь встречает противодействие в результате еще более быстрой эволюции патогенов и служит новым стимулом для дальнейшего совершенствования иммунных механизмов. Исходя из этой точки зрения, понятно, что в результате коэволюционного взаимодействия и паразит, и хозяин (как облигатный источник жизни для паразита) сохраняют жизнеспособность и репродуктивную функцию.

На основе возможностей молекулярно-генетического анализа были установлены неизвестные ранее факторы инвазивности, которые позволяют патогенам не только уклоняться от распознавания иммунной системой, но даже управлять иммунными процессами. Взаимодействие патогенов с факторами врожденного иммунитета происходит на ранних этапах инфицирования и потому является ключевым этапом для выживания возбудителей. Так, для ускользания от распознавания рецепторами врожденного иммунитета патогенные бактерии используют следующие механизмы: образуют капсулы, прикрывают свою поверхность белками хозяина, варьируют молекулярными структурами клеточной стенки и др. А будучи фагоцитированными,

бактерии могут выживать и размножаться внутри фагоцита, блокируя созревание фагосомы и воздействуя на внутриклеточные сигнальные пути [3–5].

Для снижения направленного против патогенов воспалительного ответа они подавляют продукцию провоспалительных цитокинов и секретируют протеазы, разрушающие компоненты системы комплемента, интерлейкины, интерфероны, хемокины, антимикробные пептиды и др. [2]. Для регуляции функций иммунных клеток патогены через «молекулярный шприц» инъецируют в них особые эффекторные молекулы, которые кодируются специальными «островками патогенности», относящимися к III и IV типам секреции. Для этого бактерии формируют новые генетические структуры из материала, поступающего из окружающей среды (чаще всего через бактериофаги) [6].

Одним из факторов эвазии бактериальных патогенов является уникальная система «коллективного взаимодействия», в которой каждая особь производит определенные сигнальные молекулы QSM (quorum sensing signaling molecules) и имеет сенсоры для их распознавания. Это позволяет каждой бактерии определить общую «численность» представителей данного вида и только при наличии «кворума» микроорганизмов начать «коллективный» инвазивный процесс. Система QSM детерминируется геном *luxS*, который контролирует также секрецию виллентных эффекторных молекул, подавляющих иммунные реакции [7, 8].

Особенностями эвазии возбудителей вирусной природы (*Cytomegalovirus*, *Vaccinia*, *Epstein-Barr virus*, *Rabbit myxoma virus* и др.) являются: продукция зараженными клетками хозяина растворимых гомологов интерлейкинов, интерферонов, хемокинов и их рецепторов (закодированных в вирусном геноме); ингибирование экспрессии молекул адгезии LFA-3 и ICAM-1 на взаимодействующих клетках, что в совокупности приводит к нейтрализации защитных механизмов хозяина, снижению интенсивности воспалительного процесса и отмене антивирусного эффекта интерферонов [9]. Являясь внутриклеточными облигатными паразитами, вирусы препятствуют распознаванию и разрушению инфицированных ими клеток естественными киллерами (NK клетками) хозяина путем запуска ингибирующих рецепторов, расположенных на NK клетках. Особый интерес представляет тактика подавления всех этапов процессинга и презентации вирусных антигенов цитотоксическим CD8⁺T-лимфоцитам дендритными клетками и макрофагами на первом этапе адаптивного им-

мунного ответа. В частности, *Herpes simplex*, *Cytomegalovirus* и др. нарушают функцию протеасомы с последующим ингибированием транспортера TAP, а также блокируют встраивание антигенного пептида в МНС I путем разрушения МНС I и/или подавления его синтеза в эндоплазматическом ретикулуме [10, 11].

Известно, что регуляция иммунных реакций сложна и многокомпонентна. Индукторами иммунного ответа являются молекулярные структуры патогенов и антигены, а также «сигналы опасности», исходящие от стрессированных и поврежденных тканей. После распознавания характерных для патогенов молекулярных комплексов – паттернов формируются реакции врожденного иммунитета, активности которых, как правило, достаточно для элиминации возбудителя инфекции. Затем, при необходимости развивается более специфичный гуморальный и клеточный адаптивный ответ с образованием клеток иммунной памяти. Следует подчеркнуть, что для иммунного процесса характерно дублирование защитных механизмов. Это нередко приводит к избыточности эффекторных функций и несет реальную опасность повреждения органов и тканей, что проявляется в гипервоспалительных и аутоиммунных реакциях. Следовательно, выживание самого организма при инфекции требует от него генерации оптимального иммунного ответа, направленного не только на уничтожение инвазирующего патогена, но и ограничивающего повреждение собственных тканей, опасность которого возникает при чрезмерно сильной иммунной реакции [10]. Именно поэтому важным способом регуляции иммунного ответа является супрессия. В большинстве случаев иммуносупрессия проявляется после элиминации возбудителя для завершения иммунного процесса и служит важным гомеостатическим фактором, предотвращающим развитие иммунопатологии [12, 13].

Интересно, что патогены могут воспользоваться регуляторными механизмами хозяина и усиливать иммуносупрессию уже на ранних этапах инфекции, что обеспечивает им выживание и латентную персистенцию в течение всей жизни человека с последующей высокой вероятностью инфицирования потомства хозяина.

ПРОИСХОЖДЕНИЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ Т-РЕГУЛЯТОРНЫХ КЛЕТОК

Оптимальная форма иммунного ответа определяется типом патогена и учитывает его локализацию (внутриклеточная или внеклеточная). Борьба с внутриклеточными патогенами

(вирусы, внутриклеточные бактерии) реализуется через клеточный иммунный ответ, включающий Т-хелперы (Th1), Т-киллеры и активированные макрофаги. Против внеклеточных патогенов необходим антительный иммунный ответ, контролируемый Т-хелперами (Th2 и Th17). Вместе с тем иммунитет против многих видов возбудителей основан на активизации воспалительных процессов с участием Th17, в свою очередь вовлекающих Th1- и Th2-клетки в ответ на патогены. Важную роль в регуляции иммунных процессов выполняют антиген-презентирующие клетки, в том числе дендритные, которые и определяют тип предстоящего Т-хелперного ответа (Th1, Th2, Th17 и др.), оптимального по отношению к конкретному антигену. В тех случаях, когда иммунная реакция может оказаться опаснее действия патогена, формируется толерантность к антигену путем дифференцировки Т-регуляторных клеток.

На основании происхождения и механизма действия описаны различные типы Т-регуляторных (Treg) клеток, главными из которых являются две популяции: естественные (nTreg) и индуцибельные (iTreg).

Естественные nTreg (или tTreg) – это CD4⁺ регуляторные Т-клетки, которые дифференцируются непосредственно в тимусе. Классические представления о регуляторной (супрессорной) функции Т-регуляторных клеток сложились при изучении механизмов поддержания иммунной толерантности по отношению к структурам своего организма – аутоантигенам. Известно, что в процессе дифференцировки тимоцитов происходят случайные рекомбинации зародышевых генных сегментов V, C, J, контролирующих α - и β -цепи антиген-связывающего рецептора Т-клеток (TCR). В тимусе формируются Т-лимфоциты с рецепторами не только к чужеродным антигенам, но и к аутоантигенам. Аутореактивные Т-лимфоциты удаляются при позитивной и негативной селекциях путем анергии и апоптоза, приводящих к их делеции. Однако часть аутореактивных CD4⁺-Т-клеток выживает благодаря синтезу антиапоптотического белка Bcl-2 и приобретает регуляторную функцию. Эти клетки имеют стабильно коммитированный супрессорный фенотип CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ [10].

Индукцибельные iTreg-клетки формируются в периферических лимфоидных органах из Т-клеток под влиянием различных факторов, в том числе при контакте с дендритными клетками, макрофагами, цитокинами IL-10 и TGF- β и др.

Обе популяции Treg-клеток (nTreg и iTreg) обладают высокоаффинными рецепторами к аутоантигенам, что обеспечивает им приоритет

(по сравнению с аутореактивными Т-хелперами и цитотоксическими лимфоцитами) при взаимодействии с макрофагами, презентующими аутоантигены. Вслед за этим активированные Treg-клетки синтезируют IL-10 и TGF- β , под влиянием которых подавляются аутоиммунные реакции [10].

При генетическом дефиците CD4⁺CD25⁺-Foxp3⁺-клеток наблюдается фатальное аутоиммунное воспаление [10–15], что свидетельствует о важном значении Treg в предотвращении аутоиммунного процесса.

Вместе с тем iTreg формируются в ходе иммунного ответа против патогенов и имеют рецепторы, специфичные к чужеродным антигенам. Эти iTreg-клетки также представляют собой периферические Т-клетки с фенотипом CD4⁺ или CD8⁺ (реже), которые приобретают регуляторную функцию в процессе иммунного ответа, начиная экспрессировать Foxp3 и/или продуцировать супрессорные цитокины TGF- β , IL-10. Важно, что iTreg-клетки могут трансформироваться из эффекторных антигенспецифических Foxp3⁻ в Foxp3⁺-клетки, вследствие чего увеличивается спектр специфичностей iTreg к экзогенным антигенам, что обеспечивает эффективный контроль иммунных реакций, направленных против разнообразных патогенов. В отличие от тимусных nTreg, индуцированные iTreg не запрограммированы навсегда и при определенных условиях могут возвращать эффекторный фенотип, утрачивая повышенную экспрессию CD25 и Foxp3, трансформируясь в Th1, Th2. Следовательно, преобладающие типы Treg-клеток экспрессируют CD4⁺ и α -цепь рецептора IL-2 (IL-2R α) CD25⁺ и/или фактор Foxp3. При активации они продуцируют цитокины TGF- β , IL-10. В качестве фактора роста и выживаемости используют IL-2. Foxp3⁺ – транскрипционный фактор, регулирующий экспрессию генов, ответственных как за дифференцировку Т-клеток, так и за экспрессию молекул, участвующих в супрессии иммунного ответа [13, 14].

CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺-клетки обычно несут рецептор CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4), обладающий ингибирующим действием на клетки-мишени, а также рецептор GITR (glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor), способный активировать как регуляторные, так и нерегуляторные Т-клетки. На активированных Treg-клетках у человека появляются молекулы GARP (glycoprotein-A repetitions predominant), под влиянием которых также формируются характерные для Treg супрессорные свойства [15].

Важно отметить, что недавно у человека и мыши выявлена новая субпопуляция регулятор-

ных Т-клеток – Tr35, которая не экспрессирует Foxp3 и формируется под влиянием IL-35. Они же и продуцируют супрессирующий цитокин IL-35, но не IL-10 и TGF- β . В последние годы IL-35 рассматривается как мощный и стабильный фактор супрессии. Отмечено, что Tr35-клетки образуются в организме под влиянием провоспалительных факторов в стенке кишечника при инфекции гельминтом *Trichuris muris*, а также в микроокружении злокачественных опухолей – меланомы и колоректальной аденокарциномы MC38. Авторы полагают, что ими обнаружен ключевой медиатор индукции инфекционной и опухолевой толерантности, что может иметь важное значение для возможного терапевтического использования [16].

Другая (достаточно эффективная) субпопуляция регуляторных Т-клеток – Tr1 продуцирует IL-10, который в основном действует как иммуносупрессор на многие клетки иммунной системы. В то же время IL-10 через воздействие на дендритные клетки подавляет дифференцировку Th1, способствующих клеточному ответу и тем самым поляризует дифференцировку хелперов в сторону Th2-ответа, т.е. усиливает антительный иммунный ответ. IL-10 может продуцироваться не только Tr1, но и эффекторными хелперными клетками Th1 и Th2 при протозойной инфекции [17], поэтому определение субпопуляции Tr1, основанное только на индикации синтеза IL-10, не всегда дает надежные результаты.

Несмотря на то что Treg относят к CD4⁺ популяции Т-лимфоцитов, CD8⁺Т-клетки также могут экспрессировать Foxp3, и продуцировать супрессивные цитокины [18, 19].

Таким образом, пул регуляторных Т-лимфоцитов весьма гетерогенен, в него входит несколько субпопуляций, обладающих способностью супрессировать иммунные реакции. Супрессорный потенциал регуляторных клеток, в первую очередь, реализуется с целью поддержания ауто толерантности, т.е. предотвращения аутоиммунных реакций и гипервоспаления, а также восстановления гомеостаза по завершении иммунного ответа. До настоящего времени не определен специфический поверхностный маркер Т-регуляторных клеток, а используемые с этой целью молекулы позволяют лишь с определенной степенью достоверности идентифицировать эти клетки в системах *in vitro* и *in vivo*. Исходя из этого, поиск специфических поверхностных маркеров Treg-клеток и их субпопуляций является проблемой, решение которой позволит раскрыть новые механизмы иммунорегуляции, в т.ч. супрессии и возможность их использования для иммунотерапии аутоиммунных и аллергических заболеваний.

Вероятно, что понимание механизмов индукции и поддержания T-регуляторных клеток с позиции эвазии патогенов позволит разработать эффективные способы воздействия на эти клетки с целью лечения больных с различными болезнями, в патогенезе которых лежит гипо- или гиперсупрессия.

МЕХАНИЗМЫ СУПРЕССОРНОГО ДЕЙСТВИЯ T-РЕГУЛЯТОРНЫХ КЛЕТОК

Treg-клетки могут супрессировать иммунный ответ на всех этапах его развития, начиная от раннего врожденного ответа, во время индукции T-клеточной активации, пролиферации и дифференцировки в лимфоидных органах, а также в течение эффекторной фазы иммунного ответа в тканях.

Мишенями для супрессорного действия CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺-клеток являются многочисленные клетки: в первую очередь, дендритные клетки, но также макрофаги, остеобласты, тучные клетки, естественные киллеры – NK, CD4⁺ и CD8⁺T-лимфоциты, B-клетки, естественные киллерные T-клетки – NKT и др. [20]. Обнаружено несколько механизмов супрессорного действия Treg-клеток при непосредственном контакте с указанными клетками. В частности, выявлена продукция Treg-клетками цитокинов IL-10, TGF-β и IL-35, ингибирующих жизненно важные процессы в эффекторных T- и других клетках иммунной системы [21, 22].

Одновременно в исследованиях *in vivo* и *in vitro* была показана прямая подавляющая активность, направленная на эффекторные T-клетки, опосредованная мембрано-связанным TGF-β, расположенным на поверхности Treg [23].

Известно, что IL-2 является основным ростовым фактором для различных субпопуляций T-лимфоцитов. Treg-клетки обладают повышенной способностью к захвату этого цитокина, благодаря выраженной поверхностной экспрессии α-цепи рецептора IL-2 (CD25). Достаточно высокая аффинность рецептора способствует преобладающему потреблению IL-2 Treg-клетками, что приводит к истощению этого цитокина в их окружении, а недостаток IL-2 ингибирует пролиферацию T-эффекторных клеток и приводит к их апоптозу [20].

Одним из механизмов прямой супрессии, опосредованной Treg-клетками, является цитотоксичность клеток-мишеней путем перфорин-зависимой цитотоксичности, направленной против непосредственных участников иммунного ответа: активированных T-клеток, моноцитов, дендритных и NK-клеток [24].

Галектин-1 – член семейства лектинов, расположенный на поверхности активированных Treg-клеток, способен связываться с соответствующими лигандами на эффекторных T-клетках, что приводит к подавлению их пролиферации, к уменьшению продукции цитокинов IL-2 и IFNγ и апоптозу [25].

Механизм опосредованной иммунной супрессии, чаще всего, реализуется через дендритные клетки. Используя определенные молекулы, Treg-клетки воздействуют на дендритные клетки, которые подавляют функции других клеток. Так, рецепторы CTLA-4, расположенные на поверхности Treg-клеток, связываются с костимуляторными молекулами CD80 и CD86 на дендритных клетках, блокируют их, либо удаляют посредством интернализации, что уменьшает их доступность для наивных T-клеток и препятствует их костимуляции в период презентации антигена, что приводит к анергии и апоптозу антиген-специфических T-хелперов и T-киллеров [20]. Очевидно, что такой характер взаимодействия приводит к ограничению способности дендритных клеток активировать наивные T-лимфоциты и снижает эффективность специфического иммунного ответа. Кроме того, через CTLA-4 Treg-клетки стимулируют продукцию антиген-презентирующими клетками фермента индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), разрушающего триптофан. Отсутствие этой незаменимой аминокислоты в T-зависимой зоне лимфатического узла ингибирует активацию эффекторных T-клеток и вызывает их апоптоз [20].

Механизму супрессорной активности Treg также содействуют сАМР и аденозин. Так, действие Treg-клеток на другие клетки связывают с изменением в них уровня сАМР, увеличение которого ассоциируется с ингибированием клеточной пролиферации, дифференцировки. Подавляется также экспрессия генов ключевых цитокинов, необходимых для развития клеточного ответа, в частности, IL-2 и IFNγ. Treg способны повышать уровень сАМР даже его прямым введением в активированные клетки-мишени через щелевой контакт [26]. Кроме того, Treg-клетки местно продуцируют аденозин посредством поверхностной экспрессии эктонуклеотидаз CD73 и CD39, а внеклеточный аденозин, взаимодействуя с несколькими клеточными рецепторами, проявляет мощное противовоспалительное действие. Связанные с G-белками аденозиновые рецепторы A2A и A2B (A2AR и A2BR) в присутствии внеклеточного аденозина активируются и передают сигнал на повышение уровня сАМР. Сигнал от активированного A2AR (обладающего наибольшим сродством к адено-

зину) ингибирует провоспалительный сигнальный каскад, идущий от TLR [26–28]. Интересно, что с целью эвазии *S. aureus* экспрессирует ассоциированную с клеточной стенкой аденозин синтазу A (AdsA), которая превращает аденозин монофосфат в аденозин. Данный патоген использует иммуносупрессорные свойства генерируемого им аденозина для инактивации фагоцитоза, что позволяет ему избегать иммунного клиренса. Мутанты *S. aureus*, дефектные по AdsA, обладают пониженной выживаемостью, что можно компенсировать добавлением экзогенного аденозина. Авторы работы также идентифицировали десять других видов грамположительных бактерий (в частности, *Clostridium perfringens* и *Listeria monocytogenes*), экспрессирующих гомологи аденозинсинтазного домена AdsA. Исследования *B. anthracis* показали, что данный патоген также использует аденозин для избежания уничтожения фагоцитами, что свидетельствует о том, что AdsA-опосредованный механизм ускользания может быть достаточно распространен среди бактерий [29, 30]. Принимая во внимание, что сигнал от рецептора аденозина A2AR ингибирует развитие Th1- и Th17-клеток и способствует развитию адаптивных Treg-клеток, патогены, экспрессирующие AdsA, вероятно, способны управлять T-клеточным иммунитетом и IL-17-зависимым воспалением, обусловленным мобилизацией нейтрофилов.

Другие поверхностные молекулы на T-клетках LAG-3 и NRP-1 также важны для реализации супрессорной функции Treg-клеток, опосредованной через дендритные клетки. LAG-3 (CD223) является гомологом корцептора CD4-T-клеток, способного с высокой аффинностью связывать антиген-презентирующие молекулы MHC II класса, расположенные на поверхности дендритных клеток. Это приводит к формированию внутриклеточного ингибирующего сигнала, замедляющего созревание дендритных клеток с последующим снижением их антиген-презентирующей и костимуляторной функций. Вместе с тем через LAG-3 Treg-клетка может напрямую подавлять функции активированных T-лимфоцитов, на поверхности которых экспрессированы молекулы MHC II класса [31].

Нейропиплин-1 (NRP-1) на Treg-клетках способствует длительному взаимодействию между Treg и незрелыми дендритными клетками, что обеспечивает условия для формирования новой генерации Treg-клеток в случае одновременной стимуляции дендритных клеток низкими – толерогенными дозами антигена [32].

Таким образом, конечными мишенями для супрессорного действия Treg являются клетки,

реализующие антиген-специфические и воспалительные реакции врожденного и адаптивного иммунитета. При этом Treg-клетки могут оказывать как прямое, так и опосредованное через дендритные клетки иммуносупрессивное воздействие. Прямая супрессия эффекторных функций реализуется в основном через подавление клеточного цикла с помощью многих факторов: продукцией супрессорных цитокинов IL-10, TGF- β , IL-35; экспрессией на поверхности Treg-клеток молекул TGF- β , галектина-1, CTLA-4, LAG-3, NRP-1; внутриклеточным введением cAMP и производством аденозина; индукцией апоптоза через механизмы истощения ростового T-клеточного фактора IL-2 и триптофана; гранзим-опосредованного цитолиза.

Каждая из молекул, через которые реализуется действие Treg-клеток представляет интерес с позиции разработки способов контроля над ними в экспериментальных системах, а также в клинике при различных патологиях у человека.

Во многих случаях не прямой супрессорный эффект Treg-клеток опосредуется мембранными молекулами CTLA-4, LAG-3 и NRP-1, под влиянием которых замедляется процесс созревания дендритных клеток. Незрелые дендритные клетки проявляют толерогенное действие, когда путем презентации антигенов и продукции определенных цитокинов они направляют дифференцировку антиген-специфических наивных T-лимфоцитов в новую генерацию Treg-клеток, в свою очередь супрессирующих ответ на конкретные антигенные эпитопы. Другой результат воздействия Treg-клеток на дендритные клетки проявляется в резком подавлении их способности к презентации процессированных антигенных пептидов наивным хелперным и цитотоксическим T-лимфоцитам и активации их костимуляции. Указанный механизм супрессии иммунного ответа очень эффективен, поскольку направлен против главных участников клеточного и гуморального адаптивного иммунного ответа: Th1-, Th2-, Th17-, Tfh-хелперов и T-киллеров. Супрессия гуморального иммунного ответа связана с подавлением взаимодействия T-хелперов с B-лимфоцитами, необходимого для переключения синтеза на высокоаффинные антитела классов IgG, IgA или IgE.

Не вызывает сомнения, что механизмы супрессорного действия Treg-клеток многообразны и сложны, и в большинстве случаев остаются не до конца выясненными. В ходе инфекции механизмы иммуносупрессии, вероятно, варьируют в зависимости от стратегии конкретного возбудителя, этапа и локализации инфекции, степени воспаления и других факторов (см. ниже).

ГЕНЕРАЦИЯ Т-РЕГУЛЯТОРНЫХ КЛЕТОК, ОПОСРЕДОВАННАЯ ВЛИЯНИЕМ ПАТОГЕНОВ НА ДЕНДРИТНЫЕ КЛЕТКИ

Для дифференцировки Treg-клеток (как и других Т-клеток) необходимы их взаимодействия с антиген-презентирующими клетками, в том числе с дендритными. Патогены используют этот механизм для достижения своих целей. Приведенные в обзоре данные о механизмах индукции Treg-клеток, опосредующих иммуносупрессию под влиянием патогенов и их продуктов обобщены в таблице. В данном разделе показаны различные примеры генерации Treg под влиянием дендритных клеток, обусловленные воздействием цельных микроорганизмов и/или их продуктов. Так, дендритные клетки костного мозга, подвергнутые действию живых бактерий *H. pylori*, способны индуцировать Treg в системе *in vitro* [33]. При экспериментальном инфицировании *H. pylori* у мышей появляются толерогенные дендритные клетки, которые при адаптивном переносе приводят к экспансии Treg (Foxp3⁺)-клеток и подавлению продукции провоспалительных цитокинов IL-17 [34]. Возможно, таким способом *H. pylori* ускользают от иммунного клиринга (таблица).

В ходе инфекции у мышей, вызванной вирусом Френда (FV), значительная часть миелоидных дендритных клеток инфицируется вирусом, что приводит к дефекту их созревания, и в результате при контакте незрелых дендритных клеток с наивными Т-лимфоцитами направляется дифференцировка последних в Treg (Foxp3⁺)-клетки [35].

Не только цельные микроорганизмы, но их фрагменты способны воздействовать на дендритные клетки, направляя дифференцировку наивных Т-лимфоцитов в Treg. Инфекция, вызванная *Bordetella pertussis* ассоциируется с тяжелым, часто фатальным заболеванием легких у детей раннего возраста. К одному из факторов вирулентности относится гемагглютинин филаментов возбудителя (FHA), под влиянием которого локализованные в респираторном тракте дендритные клетки производят повышенное количество IL-10, вызывающего дифференцировку Tg1-клеток, которые подавляют протективный клеточный Th1 ответ против возбудителя со снижением продукции IFN γ [36]. Другой важный фактор эвазии *B. pertussis* – токсин PTx способен подавлять аутоиммунные реакции путем антигеннеспецифической стимуляции Т-супрессорных клеток. Очевидно поэтому введение токсина мышам с начальной фазой экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита предотвращало развитие аутоиммунного пораже-

ния центральной нервной системы. Авторы связывают этот эффект с повышенной циркуляцией в кровотоке CD4⁺CD25^{high}Foxp3⁺ Treg-клеток, что сочеталось с резким увеличением в плазме крови уровня супрессорных цитокинов IL-10 и TGF- β [37].

На дендритные клетки через TLR2 действует молекула липида лизофосфатидилсерина (lyso-PS) паразитарного агента *Schistosoma mansoni*, индуцируя формирование Tg1-клеток, производящих супрессорный цитокин IL-10, что содействует не только уклонению патогена от иммунного ответа, но и снижению проявлений иммунопатологии [38].

Подобным же образом тканевой ингибитор металлопротеиназы, продуцируемый нематодой *Ancylostoma caninum* – Ac-TMP-1, модифицирует функцию дендритных клеток, которые индуцируют генерацию CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ и CD8⁺CD25⁻Foxp3⁺ Т-клеток. Обе субпопуляции синтезировали IL-10, тогда как CD4⁺Treg дополнительно производили и TGF- β [39]. В другой мышинной модели обработка дендритных клеток секретруемыми продуктами нематоды *Heligmosomoides polygyrus* приводила к преимущественной дифференцировке функционально активных Treg-клеток с фенотипом CD4⁺CD25⁺IL-10⁺Foxp3⁻, которые производили IL-10. А в брыжеечных лимфоузлах инфицированных мышей происходила экспансия субпопуляций дендритных клеток с маркерами CD11c^{lo}CD103⁻ и Treg (Foxp3⁺)-клеток [40, 41]. По-видимому, таким способом гельминты формируют толерантность по отношению к своим антигенам для длительного выживания в организме хозяина.

В экспериментальных условиях было показано, что Treg-клетки образуются при взаимодействии с дендритными клетками, зараженными вирусом японского энцефалита (JEV). Причиной указанного эффекта может быть повышение экспрессии на дендритных клетках PD-L1 – лиганда программированной клеточной смерти. Рецепторы PD-1 и их лиганды являются негативными регуляторами иммунного ответа, они относятся к суперсемейству иммуноглобулинов и структурно гомологичны костимуляторным молекулам B7. JEV уклоняется от реакций иммунной системы хозяина, модулируя перекрестную связь между PD-L1 на дендритных клетках и PD-1 на Т-лимфоцитах в процессе презентации антигена, в результате чего блокируется сигнальный путь, идущий от антиген-связывающего Т-клеточного рецептора (TCR) [21].

При воздействии инфекционных агентов моноциты также могут индуцировать образование Foxp3⁺ Treg из CD25-негативных Т-клеток,

в частности, под действием маннозилированного липоарабиноманнана *Mycobacterium tuberculosis* [42].

Важно подчеркнуть, что с целью предотвращения гипервоспалительной реакции в кишечнике представители нормальной микрофлоры, используя описанные выше механизмы, приводят дендритные клетки в состояние толерогенности, что индуцирует иммуносупрессию. Регуляторная функция Treg-клеток предотвращает также и иммунопатологию кишечника, следовательно, обладает гомеостатическим действием в системе взаимоотношений между хозяином и микробиотой [43, 44].

Известно, что не только инфекционные, но и аутоиммунные и аллергические процессы находятся под контролем T-регуляторных клеток. Поэтому стимуляция Treg-клеток определенными продуктами патогенов в экспериментальных системах проявляется не только в супрессии антигенспецифического ответа, направленного против них, но и в одновременном подавлении аутоиммунного и аллергического процессов. С таких позиций становятся понятными результаты следующих наблюдений, которые важны в прикладном аспекте.

Недавно описана субстанция (ω -1), полученная из растворимого гликопротеина яиц *Schistosoma mansoni*, под влиянием которой предотвращалось развитие сахарного диабета 1-го типа у мышей NOD. Авторы полагают, что данный эффект связан со способностью ω -1 индуцировать у мышей Treg Foxp3⁺-клетки и продукцию цитокина IL-4, которые подавляют развитие клеточного иммунного ответа, имеющего патогенетическое значение при диабете 1-го типа. Это проявляется в предотвращении разрушения островковых β -клеток T-киллерами. Важно, что дифференцировку Foxp3⁺ T-клеток удалось получить также в культуре при воздействии ω -1, которая зависела также от TGF- β - и ретиноевой кислоты. В противоположность этому, другой растворимый гликопротеин из живых яиц *S. mansoni* – IPSE/ α -1 не вызывал индукцию Treg Foxp3⁺-клеток [45].

В другом эксперименте показано, что при адаптивном переносе дендритных клеток, выделенных от мышей, зараженных *Schistosoma japonicum* (SJ) происходит подавление аллергических реакций у реципиентов, поскольку дендритные клетки от инфицированных животных продуцируют значительные количества IL-10 в сравнении с дендритными клетками интактных мышей. При указанном переносе у реципиентов отмечено возрастание числа T-клеток с фенотипом CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ и CD4⁺CD25⁺IL-10⁺, которые регулировали T-клеточный от-

вет *in vivo*, что коррелировало с подавлением продукции IL-4 и IL-5 CD4⁺T-клетками, снижением содержания эотаксина – хемокина поддерживающего эозинофильное воспаление в ткани легкого и, что самое главное, со степенью подавления аллергического воспаления у реципиентов [46]. Эти данные свидетельствуют о том, что гельминтная инфекция может индуцировать толерогенные дендритные клетки, которые способны неспецифически ингибировать развитие аллергического воспаления путем повышения супрессорного ответа Treg.

Обнаружено, что нематода морских млекопитающих *Anisakis simplex* вырабатывает гомолог MIF (фактор, ингибирующий миграцию макрофагов), который при введении мышам с аллергическим воспалением дыхательных путей повышает число T-клеток Foxp3⁺, снижая проявления аллергии [47].

Таким образом, с целью эвазии патогены способны использовать естественные механизмы индукции иммуносупрессии путем прямого воздействия на дендритные клетки для нарушения их созревания, что приводит к подавлению их способности к презентации антигенов и ко-стимуляции T-лимфоцитов. При этом, генерация T-регуляторных клеток происходит под влиянием незрелых толерогенных дендритных клеток, секретирующих TGF- β и IL-10. Обусловленная влиянием вируса повышенная экспрессия лиганда рецептора клеточной смерти PDL1 на дендритных клетках приводит к дифференцировке регуляторных T-клеток при их взаимодействии. Следовательно, толерогенное действие по отношению к патогенам, приводящее к снижению эффективности клеточного и гуморального адаптивного ответа, реализуется через дендритные клетки, под влиянием которых происходит дифференцировка разных субпопуляций супрессорных T-клеток, подавляющих не только иммунные реакции против возбудителя болезни, но и аутоиммунные и аллергические процессы.

Толерогенные дендритные клетки формируются не только под влиянием патогенов и их продуктов, но и при контакте с представителями нормальной микрофлоры кишечника, что позволяет предотвратить потенциально опасную иммунную реакцию против микробиоты. Очевидно, что такое взаимодействие между клетками иммунной системы и микроорганизмами-комменсалами демонстрирует сходство с механизмами эвазии патогенов, позволяющими, с одной стороны, избегать элиминации микроорганизмов, и, с другой стороны, предотвращать гипервоспалительный процесс.

ИНДУКЦИЯ ПАТОГЕНАМИ ИММУНОСУПРЕССОРНОГО ЦИТОКИНА IL-10

Как было представлено выше, одним из существенных факторов контроля над иммунным ответом является IL-10, обладающий мощным противовоспалительным и иммуносупрессивным эффектом (таблица). Он действует на антиген-презентирующие, T- и другие клетки. Его называют «фактором, деактивирующим макрофаги», так как он ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов и токсичных для микроорганизмов радикалов ROS, RNS макрофагами. IL-10 снижает экспрессию MHC класса II и костимуляторных молекул, играющих важнейшую роль в презентации антигена и ингибирует пролиферацию T-лимфоцитов. Важно отметить, что IL-10 способствует дифференцировке наивных T-клеток в антигенспецифические регуляторные T-клетки (Tr1), которые в свою очередь также секретуют большое количество IL-10 [13, 48].

Роль IL-10 как иммунорегуляторного цитокина была показана, прежде всего, при хронических инфекциях. IL-10 ингибирует иммунный ответ Th1 и Th2 типов на многие патогены как в экспериментальных исследованиях, так и при инфекциях человека – туберкулезе, гепатите С, герпесвирусной инфекции [49]. Большинство клеток иммунной системы способно секретировать IL-10, однако для завершения иммунного ответа обычно он продуцируется в поздние сроки инфекции, после удаления патогена.

Персистирующие патогены могут индуцировать Tr1-дифференцировку и продукцию IL-10 через воздействие на антиген-презентирующие клетки, блокируя их созревание. Этот механизм используется многими патогенами человека, имеющими клиническое значение, например, *M. tuberculosis*, *M. leprae*, *Helicobacter pylori*, *B. pertussis*, *Yersinia pestis*, *Borrelia burgdorferi*, *Candida albicans*, вирус кори, HIV и др. [50].

После экспериментальной инфекции гипервирulentным штаммом *Mycobacterium tuberculosis* ранний, оптимальный для организма, клеточный Th1-ответ снижается, коррелируя с быстрым появлением Foxp3⁺Treg-клеток, продуцирующих IL-10 [51].

В физиологических условиях оба интегрин – $\alpha_3\beta_3$ и β_2 (С3R), рецептируя 3-й компонент комплемента, способствуют захвату апоптотических клеток и индуцируют толерогенные дендритные клетки, которые секретируют IL-10, предотвращая активацию иммунной системы аутоантигенами, содержащимися в апоптотических клетках. Аналогичным образом гемагглютинин флагеллина жгутиков *B. pertussis* ФНА

связывается с С3R и индуцирует иммуносупрессию [52].

Бактериальные патогены могут прямо активировать продукцию IL-10 путем экспрессии специфических молекул, действующих через Toll-подобные рецепторы на сигнальные пути клеток хозяина. Триггером для экспрессии генов IL-10 служат лиганды LcrV, LPS и CpG для TLR, причем выявлена зависимость процесса от активности молекул сигнального пути [53–57].

Иммуносупрессию, реализуемую через IL-10, используют возбудители чумы – *Yersinia pestis* для подавления воспалительного ответа, препятствующего их репликации. В модели чумы животных достоверно установлено, что *Y. pestis* ингибирует секрецию провоспалительных цитокинов IFN- γ и TNF- α . Мыши с нокаутом IL-10 относительно резистентны к *Y. pestis*, так как они развивают нормальный воспалительный ответ, элиминирующий инфекцию [58]. Белок LcrV *Y. pestis* индуцирует *in vitro* продукцию IL-10 и супрессирует секрецию IL-12 путем взаимодействия с макрофагами через TLR2/TLR6 и рецептор CD14. Показано, что дефицитные по TLR6 и CD14 мыши относительно резистентны к инфекции *Y. pestis*, что раскрывает механизм иммунной супрессии, опосредуемой взаимодействием LcrV/TLR2/6 и является важным фактором вирулентности. Установлено, что и бактериальные липопротеины активируют сигнальный путь TLR2/6, стимулируя продукцию IL-10 дендритными клетками и дифференцировку регуляторных T-клеток Tr1 [53, 59].

Одним из недавно обнаруженных факторов регуляции продукции IL-10 является IL-27, который способен ограничивать ответ Th1-, Th2- и Th17-клеток в различных моделях инфекций и аутоиммунитета. Под влиянием Treg-клеток дендритные клетки производят TGF- β и IL-27, которые в свою очередь индуцируют продукцию IL-10 T-лимфоцитами. Этот эффект зависит от транскрипционных факторов STAT1 и STAT3 при воздействии IL-27 [60].

Эффективная стратегия подавления вирусом ответа клеток иммунной системы состоит и в продукции гомологов цитокинов, хемокинов и рецепторов, которые действуют антагонистически по отношению к интерлейкинам, подконтрольным хозяину. К примеру, HCMV и EBV кодируют вирусные гомологи IL-10, ингибирующие активность NK-клеток, а также продукцию провоспалительных цитокинов [1, 11, 61].

Вероятно, что для предотвращения чрезмерной супрессии эффекторных функций, синтез IL-10 в организме должен быть непостоянным и подчиненным определенным регуляторным механизмам, в частности, через IL-27.

ПРЯМОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ПАТОГЕНОВ НА ФОРМИРОВАНИЕ Т-РЕГУЛЯТОРНЫХ КЛЕТОК

Существует немало примеров, когда продукты патогенов непосредственно индуцируют и/или активируют Treg-клетки; это является подтверждением принципа, что экспансия Treg-клеток *in vivo* представляет собой не просто гомеостатический ответ, ограничивающий действие эффекторов, но и пример того, что патогены «научились» использовать усиление популяции Treg хозяина для подавления направленного против них ответа.

Влияние суперантигенов. С целью эвазии многие патогенные бактерии и вирусы действуют через суперантигены, нарушая иммунорегуляцию.

В процессе нормальной презентации формируются комплексы «МНС + антигенный пептид», с которым взаимодействуют антигенспецифические наивные Т-лимфоциты. Причем, с каждым антигенным эпитопом реагирует всего 1/100 тыс. лимфоцитов. Суперантигены способны неспецифически «сшивать» молекулы МНС II класса и TCR, вследствие чего активируется до 20% Т-клеток и резко возрастает продукция ими цитокинов TNF, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 и др., неконтролируемых как по составу, так и по концентрации. Развивается «цитокиновый шторм», который приводит к системному гипервоспалению и токсическому шоку. Одновременно дифференцируются Т-регуляторные клетки, индуцируя дополнительную иммуносупрессию [10].

Так, стафилококковый энтеротоксин А и стрептококковые пирогенные токсины А и К/L вызывали экспрессию Foxp3, а также поверхностных молекул CTLA-4 и CD127 (IL-7R) на Т-клетках. Их супрессорная активность была высока и сравнима с действием nTreg-клеток. Причем, индуцированные суперантигеном при низкой дозе CD25⁺Foxp3⁺Т-клетки хелперы производили супрессорный цитокин IL-10, но не протективный IFN-γ [62].

Воздействие через TLR. Возбудители инфекций и их компоненты могут прямо влиять на Treg-клетки и регулировать их активность путем взаимодействия с рецепторами врожденного иммунитета – TLRs. На поверхности и в цитоплазме Т-клеток обнаружены все известные TLRs, причем, на Treg-клетках экспрессия TLR4, TLR5, TLR7 и TLR8 была повышена [63].

Лигандом TLR5 является флагеллин – белок жгутиков подвижных микробов, который обладает способностью регулировать иммунный ответ в слизистой оболочке. Костимуляция флагеллином увеличивала иммуносупрессивный

потенциал Treg-клеток, зависимый от экспрессии Foxp3 [64]. Воздействие гемагглютинаина – другого компонента филаментов жгутиков бактерии *B. pertussis* основано на связывании с TLR4 наивных антигенспецифических Т-клеток, что также приводило к их трансформации в Treg-клетки [65].

Установлено, что связывание липополисахарида (LPS) с TLR4 повышало экспрессию маркеров активации CD4⁺CD25⁺ на Т-клетках, их выживаемость и пролиферативную активность. Важно, что для пролиферации этих клеток не требовалось взаимодействия с антиген-презентирующими клетками, активации TCR и стимуляции через IL-2. По мнению авторов, главным результатом исследования явилась регистрация 10-кратного увеличения иммуносупрессивной способности Treg-клеток под прямым влиянием LPS [66]. Следовательно, в данном случае происходила антигеннеспецифическая стимуляция Treg-клеток.

В одной из работ показано, что TLR2-сигнализация временно снижала экспрессию Foxp3 и устраняла супрессивный фенотип Treg-клеток [64]. В других исследованиях отмечено противоположное – стимулирующее действие агонистов TLR2. Так, введение мышам дикого типа синтетического бактериального липопротеина Pam3Cys-SK4 – лиганда TLR2 приводило к значительному увеличению числа CD4⁺CD25⁺ Treg-клеток [63]. Под влиянием V-антигена *Yersinia enterocolitica* активировался TLR2 и усиливалась продукция IL-10, что приводило к иммуносупрессии [67].

При инфекциях, вызванных гельминтами *Schistosoma mansoni* у нокаутных мышей TLR2^{-/-} отсутствовала экспансия CD4⁺CD25⁺Treg-клеток и наблюдалась тяжелая патология печени, но животные могли быть спасены от гибели переносом антигенспецифических по отношению к возбудителю CD4⁺CD25⁺Treg-клеток от мышей дикого типа, иммунизированных шистосомами [68]. Не было обнаружено также повышения числа Treg-клеток у TLR2-дефицитных мышей после введения пептида SJMHE1, полученного из белка теплового шока HSP-60 *Schistosoma japonicum* [69]. TLR2 усиливает активность Treg-клеток при различных инфекциях, о чем свидетельствует, в частности, относительно повышенная резистентность мышей, нокаутированных по TLR2^{-/-}, при инфекции *C. albicans*. TLR2⁺ Treg-клетки, перенесенные мышам с нокаутом TLR2^{-/-}, 100-кратно усиливали инфекцию *C. albicans*, которая предотвращалась в присутствии TLR2-лиганда Pam-3-Cys [63]. Важно отметить, что полученные позднее данные показали, что стимуляция TLR2 на Treg-клетках

Генерация Т-регуляторных клеток, опосредованная влиянием патогенов и их продуктов

Индукторы	Клетки-мишени	Механизм иммуносупрессии	Ссылки
1	2	3	4
<i>Helicobacter pylori</i> ; вирус Френда; вирус японского энцефалита	DC	нарушается созревание DC, что приводит при взаимодействии с Т-клетками к их дифференцировке в Foxp3 ⁺ Treg, подавляющих продукцию IL-17	[33, 34, 35]
<i>Bordetella pertussis</i> , гемагглютинин филаментов жгутиков (FHA)	DC	синтез DC IL-10 приводит к дифференцировке Tg1-клеток, подавляющих клеточный Th1-ответ (IFN γ); взаимодействие FHA с интегринами $\alpha v\beta 3$ и $\beta 2$ C3R на DC индуцирует образование толерогенных DC, секретирующих IL-10, или удаление эффекторных Т-клеток	[36, 52]
<i>Bordetella pertussis</i> , гемагглютинин филаментов жгутиков (FHA)	наивные Т-клетки, специфичные к антигену <i>B. pertussis</i>	одновременная активация антиген-связывающего рецептора TCR и TLR4 индуцирует продукцию IL-10 Treg-клетками, что подавляет воспаление	[65]
Белок жгутиков подвижных микробов, флагеллин	Т-клетки	взаимодействие с TLR5 повышает иммуносупрессивный потенциал Foxp3 ⁺ Treg-клеток	[64]
Грамотрицательные бактерии, LPS	CD4 ⁺ CD25 ⁺ Т-клетки	взаимодействие LPS с TLR4 приводит к резкому увеличению иммуносупрессивной способности антиген-неспецифических Treg-клеток	[66]
<i>Schistosoma mansoni</i> : 1) липид luso-PS; 2) растворимый гликопротеин яиц (ω -1)	Т-клетки	1) индуцируется формирование Tg1-клеток, производящих IL-10; 2) индуцируются Foxp3 ⁺ Т-клетки с продукцией IL-4, что приводит к подавлению Th1-ответа	[38] [45]
<i>Schistosoma japonicum</i>	DC	усиливается продукция IL-10, возрастает число CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ и CD4 ⁺ CD25 ⁺ IL-10 ⁺ Т-клеток, подавляется Th1-ответ, ингибируется продукция IL-4 и IL-5 CD4 ⁺ Т-клетками, снижается уровень эотаксина, подавляется аллергическое воспаление	[46]
Нематода <i>Ancylostoma caninum</i> , тканевой ингибитор металлопротеиназы, Ac-TMP-1	DC	генерация CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ Т-клеток, производящих IL-10 и TGF- β , генерация CD8 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ Т-клеток, производящих IL-10	[39]
Нематода <i>Anisakis simplex</i> , гомолог MIF (фактор, ингибирующий миграцию макрофагов)	АПК, Т-клетки	повышается число Foxp3 ⁺ Т-клеток и продукция IL-10, TGF- β , подавляется аллергическое воспаление	[47]
Нематода <i>Heligmosomoides polygyrus</i> , секретируемые продукты	DC с маркерами CD11c ^{lo} CD103 ⁻	дифференцировка Treg-клеток: CD4 ⁺ CD25 ⁺ IL-10 ⁺ Foxp3 ⁺ и CD4 ⁺ CD25 ⁺ IL-10 ⁺ Foxp3 ⁻ , секретирующих IL-10	[40, 41]
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , маннозилированный липоарабиноманнан (ManLAM)	моноциты	индуцируется образование Foxp3 ⁺ Treg-клеток из CD25 ⁻ Т-клеток	[42]
Персистирующие патогены <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Mycobacterium leprae</i> , <i>Helicobacter pylori</i> , <i>Bordetella pertussis</i> , <i>Yersinia pestis</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Morbilli virus</i> , HIV и др.	DC	нарушение созревания DC, индукция дифференцировки Tg1-клеток, продукция IL-10, подавление клеточного Th1- и гуморального Th2-ответа	[49, 50, 51]

1	2	3	4
Бактериальные патогены, LPS и CpG	разные клетки	прямая активация продукции IL-10 через сигнальные пути, идущие от TLR	[54, 55, 56, 57]
<i>Yersinia pestis</i> , белок LcrV	DC, макрофаги	индуцирует продукцию IL-10, подавляет продукцию IL-12 через взаимодействия с TLR2/TLR6 и CD1, содействует дифференцировке Tr1-клеток;	[53, 59]
<i>Yersinia enterocolitica</i> , V-антиген	T-клетки	активированные TLR2 и CD14 индуцируют продукцию IL-10 T-клетками	[67]
Бактериальные суперантигены, стафилококковый энтеротоксин А и стрептококковые пирогенные токсины А и К/Л	T-лимфоциты, DC	экспрессия Foxp3 и поверхностных молекул CTLA-4 и CD127 на T-клетках, продуцирующих IL-10	[62]
Синтетический бактериальный липопротеин Pam3Cys-SK4	CD4 ⁺ CD25 ⁺ Treg-клетки	взаимодействие Pam3Cys-SK4 с TLR2 приводит к увеличению числа CD4 ⁺ CD25 ⁺ Treg-клеток	[63]

Примечание. DC – дендритные клетки, Treg, Tr1 – T-регуляторные клетки, TLR – толл-подобные рецепторы.

может усиливать их пролиферацию напрямую, т.е. независимо от антиген-презентирующих клеток [70] и утрата супрессивной активности в этот период может быть обратимой [71, 72]. Кроме того, и другие лиганды TLR2, в частности, один из «сигналов опасности» – белок теплового шока могут усиливать функцию Treg-клеток [73]. Противоречивую роль TLR2 можно объяснить, с одной стороны, его способностью гетеродимеризоваться с другими TLRs (TLR1, TLR6 и TLR10) и, с другой, свойством некоторых лигандов патогенов избирательно стимулировать иммуносупрессивный, но не активирующий сигнал [53].

Следовательно, остаются нерешенными вопросы о стимулирующем или ингибирующем действии лигандов TLR2 на регуляторные T-клетки.

Интересно, что лиганды TLR8 CpG-A и другие олигонуклеотиды могут отменять иммуносупрессивную функцию CD4⁺CD25⁺ Treg-клеток. Наибольшей относительной способностью к подавлению функций обладали короткие поли-G олигонуклеотиды G2-G4 по сравнению с G5, G7 и G10. В механизме отмены иммуносупрессии участвует адаптерная молекула внутриклеточного сигнального пути MyD88, поскольку нокаут соответствующего гена отменяет указанный эффект. Причем, подавление функциональной активности под влиянием лигандов TLR8 отмечалось только по отношению к CD4⁺CD25⁺ Treg, но не к эффекторным CD4⁺-T-клеткам [74].

Лиганды TLR9 CpG-богатые олигодезоксинуклеотиды обладают способностью индуцировать пролиферацию Treg-клеток, как CD4⁺CD25⁺, так и CD4⁺CD25⁻, но в то же время происходит частичная отмена супрессорной активности CD4⁺CD25⁺Treg-клеток на эффекторные клетки. Это связано с одновременным прямым стимулирующим действием лиганда TLR9 на эффекторные T-клетки, которые пролиферируют и оказываются устойчивыми к подавляющему действию Treg [75].

Исходя из приведенных выше результатов, очевидно, что лиганды к TLR, экспрессированные Treg-клетками, обладают прямым стимулирующим или ингибирующим действием на них. Так, лиганды TLR4 и TLR5 усиливают их супрессорную активность, напротив лиганды TLR8 и TLR9 отменяют или ослабляют супрессорное действие на эффекторные клетки. Неоднозначные результаты были получены по влиянию активированных TLR2 на Treg, что, очевидно, связано с некоторыми условиями эксперимента. Механизмы, посредством которых TLRs модулируют иммуносупрессивную способность Treg, остаются неясными. Одно из объяснений усиления или подавления супрессорной функции Treg-клеток связано с экспрессией Foxp3 вследствие стимуляции различных TLRs, что изменяет функциональную активность CD4⁺CD25⁺ Treg-клеток. Однако требует исследования механизм влияния сигналинга TLRs на экспрессию Foxp3.

Механизм отмены иммуносупрессивного действия Treg при одновременном усилении пролиферативной способности CD4⁺CD25⁺ Treg после стимуляции TLRs может объясняться следующим. Вероятно, что избыточно сильные активационные сигналы, направленные на пролиферацию, в итоге могут вызвать анергию, апоптоз и привести к отмене супрессорной активности CD4⁺CD25⁺ Treg. Приведенные выше данные демонстрируют возможность регуляции степени иммуносупрессии патогенами: взаимодействие с одними TLR повышает супрессивную способность Treg, тогда как с другими – ограничивает их функцию.

Модификации патогенами сигнальных путей рецепторов врожденного иммунитета. К основным стратегиям патогенов, способствующим развитию персистирующих инфекций, относятся механизмы, которые можно определить как «управление сигнальными взаимодействиями». В частности, обсуждаются следующие механизмы: использование патогенами ингибирующих рецепторов клеток макроорганизма, что в ряде случаев достигается за счет экспрессии молекул, имитирующих соответствующие лиганды хозяина [76]; активация синергичных сигнальных путей, ведущих к синтезу иммуносупрессорных медиаторов, таких как IL-10 [33] или cAMP [77]; индукция сигналов, приводящих к активации механизмов безопасного поглощения патогенов, которые в норме используются по отношению к апоптотическим тельцам [78]; селективное ингибирование Th1-ответа с использованием регуляторного взаимодействия комплемент-TLR [79]; одновременный запуск перекрестного ингибирования TLR-TLR разными лигандами [80], а также блокирование взаимодействия рецепторов, необходимых для кооперативной генерации защитных сигналов [81]; нарушение внутриклеточных сигнальных путей посредством инактивации сигнальных молекул и др. [82].

С помощью этих и ряда других многочисленных механизмов патогены целенаправленно дезинтегрируют сеть сигнальных рецепторных взаимодействий в клетках хозяина, что приводит к выгодному для патогенов нарушению регуляции работы системы врожденного иммунитета.

Типичные представители семейства TLRs обладают широкой, но вполне дискретной лигандной специфичностью. Вместе с тем, их способность к образованию функциональных мультирецепторных комплексов обеспечивает возможность распознавания многочисленных лигандов патогенов. Кооперация рецепторов приводит к модификации их паттерн-распознающей сигнальной способности, что позволяет

макроорганизму реагировать на инфекцию практически любого типа, т.е. дифференцировать различные патогены и запускать адекватный иммунный ответ [83].

Клетки иммунной системы, получая множество сигналов, обрабатывают информацию, которая далее транслируется посредством внутриклеточных сигнальных каскадов через транскрипционные факторы к соответствующим генам. Анализ взаимодействий внутриклеточных сигнальных путей показал, что большое число молекулярных каскадов конвергируют на ограниченном числе механизмов молекулярных взаимодействий, которые могут быть как синергичными, так и антагонистическими. Синергичность сигнальных путей значительно увеличивает чувствительность детекции лигандов, поскольку, объединившись, сигналы от нескольких слабых стимулов могут вызывать сильный иммунный ответ. Антагонистические сигнальные взаимодействия вызывают повышение специфичности ответа, а также ограничивают его силу, предотвращая сопутствующее повреждение тканей. Следовательно, взаимодействие сигнальных путей необходимо для нормального функционирования иммунной системы. С его помощью системы защиты макроорганизма синергично активируются для борьбы с инфекцией, а за счет антагонизма предотвращаются возможные нежелательные реакции. Координированные сигнальные взаимодействия служат для поддержания баланса между протективным иммунитетом и патологическим воспалением [84, 85].

Патогены способны индуцировать антагонистические сигнальные пути и вызывать иммунную супрессию, а индукция синергичных взаимодействий позволяет направлять иммунные реакции по непродуктивному пути, невыгодному для хозяина. Например, микобактерии лепры запускают гуморальный Th2-ответ, в то время как для протективного иммунитета необходим клеточный Th1-ответ [10].

Различные патогены используют специфические факторы вирулентности для контроля механизмов кооперации паттерн-распознающих рецепторов, как на уровне самих рецепторов, так и на уровне исходящих от них сигнальных путей.

Для формирования сигнальных путей, ведущих к синтезу иммуносупрессивных молекул, в частности IL-10 или cAMP, патогены используют ингибирующие рецепторы хозяина, в норме участвующие в гомеостатических взаимодействиях. Патогены экспрессируют молекулы, имитирующие соответствующие лиганды для ингибирующих рецепторов [76, 83].

Как обсуждалось выше, IL-10-зависимые сигнальные каскады играют важную регуляторную роль в поддержании гомеостаза в иммунной системе. Поэтому микроорганизмы обладают генетически детерминированными механизмами регуляции продукции IL-10, а некоторые патогены способны вызывать продукцию IL-10 путем индукции синергических сигнальных путей [86]. Например, ряд патогенов человека, включая *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*, *Helicobacter pylori*, *Candida albicans*, вирус кори и HIV-1 вызывают одновременную активацию TLR и ингибирующего рецептора DC-SIGN, что приводит к тому, что дендритные клетки начинают продуцировать большое количество IL-10 [33]. Так, связывание маннозилированного липоарабиноманна микобактерий (ManLAM) с DC-SIGN инициирует сложный сигнальный каскад, приводящий к активации серин/треонин киназы RAF1, которая в свою очередь индуцирует фосфорилирование субъединицы p65 транскрипционного фактора NF-κB по Ser276 и его последующее ацетилирование по нескольким остаткам лизина. Ацетилирование p65 требует поступления сигналов от обоих рецепторов – DC-SIGN и TLR и осуществляется родственными ацетилтрансферазами – CREB-связывающим белком и p300 – которые рекрутируются к p65 за счет связывания с фосфорилированным остатком Ser276. Ацетилирование повышает сродство NF-κB к ДНК и его транскрипционную активность, а также увеличивает время его пребывания в ядре, вследствие чего ацетилированная форма NF-κB способна обеспечивать повышенный уровень транскрипции IL-10 в течение длительного времени. Но в то же время указанные сигнальные события также индуцировали усиленную транскрипцию генов *IL-12*, потенциально способных стимулировать Т-клеточный иммунный ответ [87].

Взаимодействие *H. pylori* с DC-SIGN посредством содержащих фукозу липополисахаридных антигенов Льюиса вызывает повышенную продукцию IL-10 и пониженную продукцию IL-12, что в конечном итоге приводит к ингибированию развития Th1 клеток [88]. Следовательно, существуют различные сигнальные пути, идущие от DC-SIGN и запускающие продукцию IL-10. Спирохета *Borrelia burgdorferi* (возбудитель болезни Лайма), переносчиком которой является клещ *Ixodes scapularis*, способна индуцировать коактивацию DC-SIGN и TLR2, используя при этом в качестве лиганда для DC-SIGN еще и белок клещевого происхождения Salp15. Таким образом, TLR2 и DC-SIGN в данном случае активируются одновременно, соответственно, липопротеинами *B. burgdorferi* и белком слюны клеща Salp15, предварительно адсорбированным на

поверхности спирохеты. В результате происходит ингибирование TLR-зависимого созревания дендритных клеток со снижением их способности активировать Т-клетки, что благоприятно для бактериального патогена, поскольку ослабевает направленный против них иммунный ответ [89].

При взаимодействии с нейтрофилами микобактерии используют другой лектин С-типа (CLEC5A), который, взаимодействуя с ITAM-содержащим адапторным белком DAP12, индуцирует SYK-зависимый сигнальный каскад, пересекающийся с TLR2-MYD88-сигнальным путем. Синергичное взаимодействие данных сигнальных путей активирует продукцию IL-10 за счет продолжительного фосфорилирования киназы Akt и митоген-активируемой протеинкиназы p38 (MAPK). В мышинной модели хронической инфекции вырабатываемый нейтрофилами IL-10 ослаблял легочное воспаление, вследствие чего содержание бактерий в легких сохранялось на высоком уровне [33].

Таким образом, с целью уклонения от иммунного ответа патогены используют различные механизмы перекрестной активации ингибирующих и активирующих рецепторов врожденного иммунитета, направленных на искажение внутриклеточных сигнальных путей.

В физиологических условиях относительно стабильное состояние клеточных систем иммунитета обеспечивается регуляторными механизмами, которые основаны на взаимодействии пяти компонентов: 1) патогена, инициирующего врожденные реакции защиты и регулирующего иммунные процессы; 2) дендритных клеток, запускающих оптимальный адаптивный ответ; 3) хелперов, индуцирующих и постоянно поддерживающих эффекторные процессы; 4) эффекторов, непосредственно воздействующих на возбудителя с целью его элиминации из организма и 5) супрессоров (регуляторов), ограничивающих избыточную работу практически всех клеток системы иммунитета.

Иммunosупрессорный потенциал реализуется через различные субпопуляции CD4⁺ регуляторных Т-лимфоцитов: естественные nCD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ и индуцированные iCD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ регуляторные клетки. В частности, описаны CD4⁺Foxp3⁻ Т-лимфоциты, синтезирующие наряду с IFN-γ, иммуносупрессивный цитокин IL-10, IL-35 и TGF-β. Важно подчеркнуть, что практически все субпопуляции клеток, участвующих в иммунном ответе, обладают супрессорным действием, продуцируя соответствующие цитокины, например, В-лимфоциты обладали супрессорным действием по отношению к Т-клеткам, производя IL-10 или TGF-β и др.

Субпопуляции Treg-клеток различаются происхождением, путями активации, поверхностным фенотипом и механизмом супрессорного действия на клетки-мишени. В ходе развития иммунного ответа его избыточность ограничивается дополнительными индуцированными субпопуляциями Treg: Tr1, Th3 и Tr35. Клетками-мишенями для Treg являются практически все клетки-участники иммунного ответа. Влияние Treg заключается в подавлении иммунных реакций путем продукции противовоспалительных цитокинов, снижения антиген-презентирующих функций дендритных клеток и макрофагов с соответствующим уменьшением числа CD4⁺-Т-хелперов Th1, Th2 и Th17 и цитотоксических Т-лимфоцитов CD8⁺ и продуцируемых ими цитокинов, а также и в индукции апоптоза. Весь потенциал иммуносупрессии направлен на снижение повреждающего воздействия локальных и системных гипервоспалительных реакций, сопровождающих иммунный ответ. Вместе с тем иммуносупрессия в ряде ситуаций снижает эффективность ответа, способствуя длительной персистенции возбудителя в организме. По-видимому, успешная элиминация патогена осуществляется в результате баланса между эффекторными и регуляторными механизмами защиты, а его нарушение лежит в основе неблагоприятного течения инфекционного процесса.

Различные возбудители могут индуцировать преимущественно те или иные супрессорные механизмы, поэтому персистирующие патогены способны выживать многие десятилетия в организме хозяина. Эффективность иммунного ответа против этих возбудителей, очевидно, недостаточна, поскольку патогенами используются изощренные стратегии эвазии, направленные на ускользание, нарушение, искажение и подавление иммунных защитных реакций хозяина.

Как было представлено в обзоре, в число важнейших стратегий, используемых вирусами, бактериями, простейшими, гельминтами и грибами, входит манипуляция с сетью регуляторных Т-клеток для обеспечения выживаемости и распространения своего генома. Интересно, что некоторые патогены способны непосредственно индуцировать превращение наивных Т-клеток в супрессорные — Treg, экспрессирующие Foxp3, тогда как другие активируют предсуществующие, естественные Treg, в обоих случаях подавляя эффекторный ответ против патогенов. Ассоциированные с микробами нарушения созревания дендритных клеток, стимуляция TLR или других паттерн-распознающих рецепторов,

индукция образования цитокинов и высвобождение сигнальных молекул «опасности» из поврежденных тканей — все это содействует дифференцировке индуцированных iTreg-клеток и потому поддерживает выживание патогена. Одним из тактических механизмов микроорганизмов является их одновременное взаимодействие с активными и ингибирующими рецепторами клеток врожденного иммунитета. Индуцированные таким способом многочисленные комбинации сигналов приводят к формированию необычных вариантов трансдукции внутриклеточных сигнальных путей, в результате чего могут синтезироваться медиаторы, супрессирующие иммунный ответ.

Способность репродуцировать и распространять свой геном при паразитировании в организме хозяина явилась результатом длительной коэволюции между микро- и макроорганизмами. В процессах их взаимодействия постепенно совершенствуются и механизмы защитных иммунных реакций хозяина, что дает организму хозяина временное преимущество. Но это встречает противодействие в форме более быстрой эволюции патогенов, что служит новым стимулом для дальнейшего совершенствования иммунных механизмов. Исходя из этой точки зрения, паразит опережает хозяина, однако в результате и паразит, и хозяин, будучи облигатным источником жизни для паразита, воспроизводят свой геном [90].

Исследованные механизмы эвазии патогенов демонстрируют потенциальные возможности контроля активности Treg-клеток продуктами патогенов, что может быть востребовано при разработке лечебных препаратов для коррекции аутоиммунных, аллергических, онкологических и инфекционных заболеваний.

Вместе с тем известно, что серьезным ограничением вакцинирующего эффекта является индукция иммуносупрессии, обусловленная наличием в составе вакцины определенных лигандов, стимулирующих Treg-клетки. Очевидно, что при конструировании новых вакцин отмена этого супрессорного эффекта лигандами с противоположным действием позволит сформировать оптимальный иммунный ответ при вакцинации.

Авторы выражают глубокую благодарность С.А. Недоспасову и рецензентам за ценные советы и замечания, высказанные в процессе подготовки обзора к публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Playfair, J.H.L., and Bancroft, G.J. (2012) *Infection and Immunity*, 4th ed., Oxford University press, Oxford, pp. 115–120.
2. Tischler, A.D., and McKinney, J.D. (2011) in *The Immune Response to Infection* (Kaufmann, S.H.E., Rouse, B.T., and Sachs, D.L., eds), ASM Press, Washington, DC., pp. 425–440.
3. Sansonetti, P.J., and Puhar, A. (2011) in *The Immune Response to Infection* (Kaufmann, S.H.E., Rouse, B.T., and Sachs, D.L., eds), ASM Press, Washington, D.C., pp. 133–142.
4. Гариб Ф.Ю. (2013) *Взаимодействие патогенов с врожденным иммунитетом*, МГУ, Москва.
5. Гариб Ф.Ю., Ризопулу А.П. (2012) Взаимодействия патогенных бактерий с врожденными иммунными реакциями хозяина, *Инфекция и иммунитет*, **62**, 581–596.
6. Gal-Mor, O., and Finlay, B.B. (2006) Pathogenicity islands: a molecular toolbox for bacterial virulence, *Cell Microbiol.*, **8**, 1707–1719.
7. Forsberg, A., Rosqvist, R., and Fallman, M. (2003) in *Bacterial Evasion in Host Immune responses* (Henderson, B., and Oyston, P.C.E., eds), Cambridge University Press, pp. 127–170.
8. Pritchard, D., Hooi, D., Watson, E., Chow, S., Telford, G., Bycroft, B., Chhabra, C., Harty, C., Camara, M., Diggle, S., and Williams, P. (2003) in *Bacterial Evasion in Host Immune responses* (Henderson, B., and Oyston, P.C.E., eds), Cambridge University Press, pp. 201–222.
9. Mesman, A.W., Zijlstra-Willems, E.M., Kaptein, T.M., de Swart, R.L., Davis, M.E., Ludlow, M., Duprex, W.P., Gack, M.U., Gringhuis, S.I., and Geijtenbeek, T.B. (2014) Measles virus suppresses RIG-I-like receptor activation in dendritic cells via DC-SIGN-mediated inhibition of PP1 phosphatases, *Cell Host Microbe*, **9**, 16, 31–42.
10. Murphy, K.P. (2012) *Janeway's Immunobiology*, Garland Science, Taylor and Francis group, LLC.
11. Farrington, L., O'Neill, G., and Hill, A.B. (2011) in *The Immune Response to Infection* (Kaufmann, S.H.E., Rouse, B.T., and Sachs, D.L., eds), ASM Press, Washington, DC, pp. 393–401.
12. Sakaguchi, S., Vignali, D.A., Rudensky, A.Y., Niec, R.E., and Waldmann, H. (2013) The plasticity and stability of regulatory T-cells, *Nature Rev. Immunol.*, **13**, 461–467.
13. Shevach, E.M. (2013) in *Fundamental Immunology* (Paul, W.E., ed.), Lippincott Williams and Wilkins, pp. 785–832.
14. Buckner, J.H. (2010) Mechanisms of impaired regulation by CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ regulatory T-cells in human autoimmune diseases, *Nature Rev. Immunol.*, **10**, 849–859.
15. Wang, R., Wan, Q., Kozhaya, L., Fujii, H., and Unutmaz, D. (2008) Identification of a regulatory T-cell specific cell surface molecule that mediates suppressive signals and induces Foxp3 expression, *PLoS ONE*, **3**, e2705.
16. Collison, L.W., Chaturvedi, V., Henpocaderson, A.L., Giacomini, P.R., Guy, C., Bankoti, J., Finkelstein, D., Forbes, K., Workman, C.J., Brown, S.A., Rehg, J.E., Jones, M.L., Ni, H.T., Artis, D., Turk, M.J., and Vignali, D.A. (2010) IL-35-mediated induction of a potent regulatory T-cell population, *Nature Immunol.*, **11**, 1093–1101.
17. Jankovic, D., Kullberg, M.C., Feng, C.G., Goldszmid, R.S., Collazo, C.M., Wilson, M., Wynn, T.A., Kamanaka, M., Flavell, R.A., and Sher, A. (2007) Conventional T-bet + Foxp3 – Th1-cells are the major source of host-protective regulatory IL-10 during intracellular protozoan infection, *J. Exp. Med.*, **204**, 273–283.
18. Nakagawa, T., Tsuruoka, M., Ogura, H., Okuyama, Y., Arima, Y., Hirano, T., and Murakami, M. (2010) IL-6 positively regulates Foxp3⁺CD8⁺ T-cells *in vivo*, *Int. Immunol.*, **22**, 129–139.
19. Rubtsov, Y.P., Niec, R.E., Josefowicz, S., Li, L., Darce, J., Mathis, D., Benoist, C., and Rudensky, A.Y. (2010) Stability of the regulatory T-cell lineage *in vivo*, *Science*, **329**, 1667–1671.
20. Shevach, E.M. (2009) Mechanisms of Foxp3⁺ T-regulatory cell-mediated suppression, *Immunity*, **30**, 636–645.
21. Gupta, N., Hegde, P., Lecerf, M., Nain, M., Kaur, M., Kalia, M., Vrati, S., Bayry, J., Lacroix-Desmazes, S., and Kaveri, S.V. (2014) Japanese encephalitis virus expands regulatory T-cells by increasing the expression of PD-L1 on dendritic cells, *Eur. J. Immunol.*, **44**, 1363–1374.
22. Chaturvedi, V., Collison, L.W., Guy, C.S., Workman, C.J., and Vignali, D.A. (2011) Cutting Edge: Human regulatory T-cells require IL-35 to mediate suppression and infectious tolerance, *J. Immunol.*, **186**, 6661–6666.
23. Vignali, D.A., Collison, L.W., and Workman, C.J. (2008) How regulatory T-cells work, *Nature Rev. Immunol.*, **8**, 523–532.
24. Cao, X., Cai, S.F., Fehniger, T.A., Song, J., Collins, L.I., Piwnicka, D.R., and Ley, T.J. (2007) Granzyme B and perforin are important for regulatory T-cell-mediated suppression of tumor clearance, *Immunity*, **27**, 635–646.
25. Garin, M.I., Chu, C.C., Golshayan, D., Cernuda-Morollon, E., Wait, R., and Lechler, R.I. (2007) Galectin-1: a key effector of regulation mediated by CD4⁺CD25⁺T-cells, *Blood*, **109**, 2058–2065.
26. Deaglio, S., Dwyer, K.M., Gao, W., Friedman, D., Usheva, A., Erat, A., Chen, J.F., Enjyoji, K., Linden, J., Oukka, M., Kuchroo, V.K., Strom, T.B., and Robson, S.C. (2007) Adenosine generation catalyzed by CD39 and CD73 expressed on regulatory T-cells mediates immune suppression, *J. Exp. Med.*, **204**, 1257–1265.
27. Mandapathil, M., Hilldorfer, B., Szczepanski, M.J., Czystowska, M., Szajnik, M., Ren, J., Lang, S., Jackson, E.K., Gorelik, E., and Whiteside, T.L. (2010) Generation and accumulation of immunosuppressive adenosine by human CD4⁺CD25⁺highFOXP3⁺ regulatory T-cells, *J. Biol. Chem.*, **285**, 7176–7186.
28. Lukashev, D., Ohta, A., Apasov, S., Chen, J.F., and Sitkovsky, M. (2004) Cutting edge: physiologic attenuation of proinflammatory transcription by the Gs protein-coupled A2A adenosine receptor *in vivo*, *J. Immunol.*, **173**, 21–24.
29. Thammavongsa, V., Kern, J.W., Missiakas, D.M., and Schneewind, O. (2009) *Staphylococcus aureus* synthesizes adenosine to escape host immune responses, *J. Exp. Med.*, **206**, 2417–2427.
30. Zarek, P.E., Huang, C.T., Lutz, E.R., Kowalski, J., Horton, M.R., Linden, J., Drake, C.G., and Powell, J.D. (2008) A2A receptor signaling promotes peripheral tolerance by inducing T-cell energy and the generation of adaptive regulatory T-cells, *Blood*, **111**, 251–259.
31. Liang, B.T., Workman, C., Lee, J., Chew, C., Dale, B.M., Colonna, L., Flores, M., Li, N.Y., Schweighoffer, E., Greenberg, S., Tybulewicz, V., Vignali, D., and Clynes, R. (2008) Regulatory T-cells inhibit dendritic cells by lymphocyte activation gene-3 engagement of MHC class II, *J. Immunol.*, **180**, 5916–5926.
32. Sarris, M., Anderson, K.G., Randow, F., Mayr, L., and Betz, A.G. (2008) Neuropilin-1 expression on regulatory T-cells enhances their interactions with dendritic cells during antigen recognition, *Immunity*, **28**, 402–413.
33. Zhang, M., Liu, M., Luther, J., and Kao, J.Y. (2010) *Helicobacter pylori* directs tolerogenic programming of dendritic cells, *Gut Microbes*, **1**, 325–329.
34. Kao, J.Y., Zhang, M., Miller, M.J., Mills, J.C., Wang, B., Liu, M., Eaton, K.A., Zou, W., Berndt, B.E., Cole, T.S., Takeuchi, T., Owyang, S.Y., and Luther, J. (2010)

- Helicobacter pylori* immune escape is mediated by dendritic cell-induced Treg-skewing and Th17 suppression in mice, *Gastroenterology*, **138**, 1046–1054.
35. Balkow, S., Krux, F., Loser, K., Becker, J.U., Grabbe, S., and Dittmer, U. (2007) Friend retrovirus infection of myeloid dendritic cells impairs maturation, prolongs contact to naive T-cells, and favors expansion of regulatory T-cells, *Blood*, **110**, 3949–3958.
 36. McGuirk, P., McCann, C., and Mills, K.H.G. (2002) Pathogen-specific T-regulatory 1 cells induced in the respiratory tract by a bacterial molecule that stimulates interleukin 10 production by dendritic cells: A novel strategy for evasion of protective T-helper type 1 responses by *Bordetella pertussis*, *J. Exp. Med.*, **195**, 221–231.
 37. Weber, M.S., Benkhoucha, M., Lehmann-Horn, K., Hertzberg, D., Sellner, J., Santiago-Raber, M.L., Chofflon, M., Hemmer, B., Zamvil, S.S., and Lalive, P.H. (2010) Repetitive pertussis toxin promotes development of regulatory T-cells and prevents central nervous system autoimmune disease, *PLoS One* **5**, e16009.
 38. van der Kleij, D., Latz, E., Brouwers, J.F.H.M., Kruize, Y.C.M., Schmitz, M., Kurt-Jones, E.A., Espevik, T., de Jong, E.C., Kapsenberg, M.L., Golenbock, D.T., Tielens, A.G.M., and Yazdanbakhsh, M. (2002) A novel host-parasite lipid cross talk: Schistosomal lysophosphatidylserine activates Toll-like receptor 2 and affects immune polarization, *J. Biol. Chem.*, **277**, 48122–48129.
 39. Cue'llar, C., Wu, W., and Mendez, S. (2009) The hookworm tissue inhibitor of metalloproteases (Ac-TMP-1) modifies dendritic cell function and induces generation of CD4 and CD8 suppressor T-cells, *PLoS Negl. Trop. Dis.*, **3**, e439.
 40. Segura, M., Su, Z., Piccirillo, C., and Stevenson, M.M. (2007) Impairment of dendritic cell function by excretory-secretory products: A potential mechanism for nematode-induced immunosuppression, *Eur. J. Immunol.*, **37**, 1887–1904.
 41. Smith, K.A., Hochweller, K., Hammerling, G.J., Boon, L., Macdonald, A.S., and Maizels, R.M. (2011) Chronic helminth infection mediates tolerance *in vivo* through dominance of CD11^{clo} CD103⁻ DC population, *J. Immunol.*, **186**, 7098–7109.
 42. Chieppa, M., Bianchi, G., Doni, A., Del Prete, A., Sironi, M., Laskarin, G., Monti, P., Piemonti, L., Biondi, A., Mantovani, A., Introna, M., and Allavena, P. (2003) Cross-linking of the mannose receptor on monocyte-derived dendritic cells activates an anti-inflammatory immunosuppressive program, *J. Immunol.*, **171**, 4552–4560.
 43. Josefowicz, S.Z., Ni, R.E., Kim, H.Y., Treuting, P., Chinen, T., Zheng, Y., Umetsu, D.T., and Rudensky, A.Y. (2012) Extrathymically generated regulatory T-cells control mucosal TH2 inflammation, *Nature*, **482**, 395–399.
 44. Tanoue, T., and Honda, K. (2012) Induction of Treg-cells in the mouse colonic mucosa: a central mechanism to maintain host-microbiota homeostasis, *Sem. Immunol.*, **24**, 50–57.
 45. Zacccone, P., Burton, O.T., Gibbs, S.E., Miller, N., Jones, F.M., Schramm, G., Haas, H., Doenhoff, M.J., Dunne, D.W., and Cooke, A. (2011) The *S. mansoni* glycoprotein ω -1 induces Foxp3 expression in NOD mouse CD4 T-cells, *Eur. J. Immunol.*, **41**, 2709–2718.
 46. Liu, J.Y., Li, L.Y., Yang, X.Z., Li, J., Zhong, G., Wang, J., Li, L.J., Ji, B., Wu, Z.Q., Liu, H., Yang, X., and Liu, P.M. (2011) Adoptive transfer of DCs isolated from helminth-infected mice enhanced T-regulatory cell responses in airway allergic inflammation, *Parasite Immunol.*, **33**, 525–534.
 47. Park, S.K., Cho, M.K., Park, H.K., Lee, K.H., Lee, S.J., Choi, S.H., Ock, M.S., Jeong, H.J., Lee, M.H., and Yu, H.S. (2009). Macrophage migration inhibitory factor homologs of anisakis simplex suppress Th2 response in allergic airway inflammation model via CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ T-cell recruitment, *J. Immunol.*, **182**, 6907–6914.
 48. Sakaguchi, S., Wing, K., and Miara, M. (2013) in *Clinical Immunology: Principles and Practice*, Elsevier, pp.193–202.
 49. Sarangi, P.P., Sehrawat, S., Suvas, S., and Rouse, B.T. (2008) IL-10 and natural regulatory T-cells: two independent anti-inflammatory mechanisms in herpes simplex virus-induced ocular immunopathology, *J. Immunol.*, **180**, 6297–6306.
 50. Belkaid, Y., and Tarbell, K. (2009) Regulatory T-cells in the control of host-microorganism interactions, *Ann. Rev. Immunol.*, **27**, 551–589.
 51. Ordway, D., Henao-Tamayo, M., Harton, M., Palanisamy, G., Trout, J., Shanley, C., Basaraba, R.J., and Orme, I.M. (2007) The hypervirulent *Mycobacterium tuberculosis* strain HN878 induces a potent TH1 response followed by rapid down-regulation, *J. Immunol.*, **179**, 522–531.
 52. Mahnke, K., Knop, J., and Enk, A.H. (2003) Induction of tolerogenic DCs: 'you are what you eat?' *Trends Immunol.*, **24**, 646–651.
 53. DePaolo, R.W., Tang, F., Kim, I., Han, M., Levin, N., Ciletti, N., Lin, A., Anderson, D., Schneewind, O., and Jabri, B. (2008) Toll-like receptor 6 drives differentiation of tolerogenic dendritic cells and contributes to LcrV-mediated plague pathogenesis, *Cell Host Microbe*, **4**, 350–361.
 54. Medzhitov, R. (2008) in *Fundamental Immunology* (Paul, W.E., ed.), Lippincott Williams and Wilkins, pp. 427–450.
 55. Mion, F., Tonon, S., Toffoletto, B., Cesselli, D., Pucillo, C.E., and Vitale, G. (2014) IL-10 production by B cells is differentially regulated by immune-mediated and infectious stimuli and requires p38 activation, *Mol. Immunol.*, DOI: 10.1016/j.molimm.2014.05.018.
 56. Carey, A.J., Tan, C.K., and Ulett, G.C. (2012) Infection-induced IL-10 and JAK-STAT: A review of the molecular circuitry controlling immune hyperactivity in response to pathogenic microbes, *JAKSTAT*, **1**, 159–167.
 57. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. (2008) *Цитокины*, ООО «Издательство Фолиант», СПб.
 58. Brubaker, R.R. (2003) Interleukin-10 and inhibition of innate immunity to Yersiniae: roles of Yops and LcrV (V-antigen), *Infect. Immun.*, **71**, 3673–3681.
 59. Kopp, E., and Medzhitov, R. (2002) A plague on host defense, *J. Exp. Med.*, **21**, 1009–1012.
 60. Stumhofer, J.S., Silver, J.S., Laurence, A., Porrett, P.M., Harris, T.H., Turka, L.A., Ernst, M., Saris, C.J., O'Shea, J.J., and Hunter, C.A. (2007) Interleukins 27 and 6 induce STAT3-mediated T-cell production of interleukin 10, *Nature Immunol.*, **8**, 1363–1371.
 61. Alcamí, A., and Saraiva, M. (2009) Chemokine binding proteins encoded by pathogens, *Adv. Exp. Med. Biol.*, **666**, 167–179.
 62. Taylor, A.L., and Llewelyn, M.J. (2010) Superantigen-induced proliferation of human CD4⁺CD25⁻ T-cells is followed by a switch to a functional regulatory phenotype, *J. Immunol.*, **185**, 6591–6598.
 63. Suttmüller, R.P.M., Morgan, M.E., Netea, M.G., Grauer, O., and Adema, G.J. (2006) Toll-like receptors on regulatory T-cells: expanding immune regulation, *Trends Immunol.*, **27**, 387–393.
 64. Crellin, N.K., Garcia, R.V., Hadisfar, O., Allan, S.E., Steiner, T.S., and Levings, M.K. (2005) Human CD4⁺ T-cells express TLR5 and its ligand flagellin enhances the suppressive capacity and expression of FOXP3 in CD4⁺CD25⁺ T regulatory cells, *J. Immunol.*, **175**, 8051–8059.
 65. Higgins, S.C., Lavelle, E.C., McCann, C., Keogh, B., McNeela, E., Byrne, P., O'Gorman, B., Jarnicki, A., McGuirk, P., and Mills, K.H. (2003) Toll-like receptor 4-

- mediated innate IL-10 activates antigen-specific regulatory T-cells and confers resistance to *Bordetella pertussis* by inhibiting inflammatory pathology, *J. Immunol.*, **171**, 3119–3127.
66. Caramalho, I., Lopes-Carvalho, T., Ostler, D., Zelenay, S., Haury, M., and Demengeot, J. (2003) Regulatory T-cells selectively express toll-like receptors and are activated by lipopolysaccharide, *J. Exp. Med.*, **197**, 403–411.
 67. Sing, A., Rost, D., Tvardovskaia, N., Roggenkamp, A., Wiedemann, A., Kirschning, C.J., Aepfelbacher, M., and Heesemann, J. (2002) Yersinia V-antigen exploits toll-like receptor 2 and CD14 for interleukin 10-mediated immunosuppression, *J. Exp. Med.*, **196**, 1017–1024.
 68. Layland, L.E., Rad, R., Wagner, H., and da Costa, C.U. (2007) Immunopathology in schistosomiasis is controlled by antigen-specific regulatory T-cells primed in the presence of TLR2, *Eur. J. Immunol.*, **37**, 2174–2184.
 69. Wang, X., Zhou, S., Chi, Y., Wen, X., Hoellwarth, J., He, L., Liu, F., Wu, C., Dhese, S., Zhao, J., Hu, W., and Su, C. (2009) CD4⁺CD25⁺Treg induction by an HSP60-derived peptide SJMHE1 from *Schistosoma japonicum* is TLR2 dependent, *Eur. J. Immunol.*, **39**, 3052–3065.
 70. Chen, Q., Davidson, T.S., Huter, E.N., and Shevach, E.M. (2009) Engagement of TLR2 does not reverse the suppressor function of mouse regulatory T-cells, but promotes their survival, *J. Immunol.*, **183**, 4458–4466.
 71. Oberg, H.H., Ly, T.T., Ussat, S., Meyer, T., Kabelitz, D., and Wesch, D. (2010) Differential but direct abolishment of human regulatory T-cell suppressive capacity by various TLR2 ligands, *J. Immunol.*, **184**, 4733–4740.
 72. van Maren, W.W.C., Nierkens, S., Toonen, L.W., Bolscher, J.M., Suttmuller, R.P., and Adema, G.J. (2011) Multifaceted effects of synthetic TLR2 ligand and *Legionella pneumophila* on Treg-mediated suppression of T-cell activation, *BMC Immunol.*, DOI: 10.1186/1471-2172-12-23.
 73. Zanin-Zhorov, A., Cahalon, L., Tal, G., Margalit, R., Lider, O., and Cohen, I.R. (2006) Heat shock protein 60 enhances CD4⁺CD25⁺ regulatory T-cell function via innate TLR2 signaling, *J. Clin. Invest.*, **116**, 2022–2032.
 74. Peng, G., Guo, Z., Kiniwa, Y., Voo, K.S., Peng, W., Fu, T., Wang, D.Y., Li, Y., Wang, H.Y., and Wang, R.F. (2005) Toll-like receptor 8-mediated reversal of CD4⁺ regulatory T-cell function, *Science*, **309**, 1380–1384.
 75. Chiffolleau, E., Heslan, J.M., Heslan, M., Louvet, C., Condamine, T., and Cuturi, M.C. (2007) TLR9 ligand enhances proliferation of rat CD4⁺ T-cell and modulates suppressive activity mediated by CD4⁺CD25⁺ T-cell, *Int. Immunol.*, **19**, 193–201.
 76. Carlin, A.F., Uchiyama, S., Chang, Y.C., Lewis, A.L., Nizet, V., and Varki, A. (2009) Molecular mimicry of host sialylated glycans allows a bacterial pathogen to engage neutrophil Siglec-9 and dampen the innate immune response, *Blood*, **113**, 3333–3336.
 77. Wang, M., Krauss, J.L., Domon, H., Hosur, K.B., Liang, S., Magotti, P., Triantafilou, M., Triantafilou, K., Lambris, J.D., and Hajishengallis, G. (2010) Microbial hijacking of complement – Toll-like receptor crosstalk, *Sci. Signal.*, **3**, DOI: 10.1126.
 78. Oliva, C., Turnbough, C.L., Jr., and Kearney, J.F. (2009) CD14–Mac-1 interactions in *Bacillus anthracis* spore internalization by macrophages, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 13957–13962.
 79. Hajishengallis, G., and Lambris, J.D. (2010) Crosstalk pathways between Toll-like receptors and the complement system, *Trends Immunol.*, **31**, 154–163.
 80. Simmons, D.P., Canaday, D.H., Liu, Y., Li, Q., Huang, A., Boom, W.H., and Harding, C.V. (2010) Mycobacterium tuberculosis and TLR2 agonists inhibit induction of type I IFN and class I MHC antigen cross processing by TLR9, *J. Immunol.*, **185**, 2405–2415.
 81. Melendez, A.J., Harnett, M.M., Pushparaj, P.N., Wong, W.S., Tay, H.K., McSharry, C.P., and Harnett, W. (2007) Inhibition of FcεRI-mediated mast cell responses by ES-62, a product of parasitic filarial nematodes, *Nature Med.*, **13**, 1375–1381.
 82. Brodsky, I.E., and Medzhitov, R. (2009) Targeting of immune signalling networks by bacterial pathogens, *Nature Cell Biol.*, **11**, 521–526.
 83. Hajishengallis, G., and Lambris, J.D. (2011) Microbial manipulation of receptor crosstalk in innate immunity, *Nature Rev. Immunol.*, **11**, 187–200.
 84. Ivashkiv, L.B. (2009) Cross-regulation of signaling by ITAM associated receptors, *Nature Immunol.*, **10**, 340–347.
 85. Zak, D.E., and Aderem, A. (2009) Systems biology of innate immunity, *Immunol. Rev.*, **227**, 264–282.
 86. Gringhuis, S.I., den Dunnen, J., Litjens, M., van Het Hof, B., van Kooyk, Y., and Geijtenbeek, T.B. (2007) C-type lectin DC-SIGN modulates Toll-like receptor signaling via Raf-1 kinase-dependent acetylation of transcription factor NF-κB, *Immunity*, **26**, 605–616.
 87. Gringhuis, S.I., den Dunnen, J., Litjens, M., van der Vlist, M., and Geijtenbeek, T.B. (2009) Carbohydrate-specific signaling through the DC-SIGN signalosome tailors immunity to Mycobacterium tuberculosis, HIV-1 and *Helicobacter pylori*, *Nature Immunol.*, **10**, 1081–1088.
 88. Bergman, M.P., Engering, A., Smits, H.H., van Vliet, S.J., van Bodegraven, A.A., Wirth, H.P., Kapsenberg, M.L., Vandenbroucke-Grauls, C.M., van Kooyk, Y., and Appelmelk, B.J. (2004) *Helicobacter pylori* modulates the T helper cell 1/T helper cell 2 balance through phase-variable interaction between lipopolysaccharide and DC-SIGN, *J. Exp. Med.*, **200**, 979–990.
 89. Hovius, J.W., de Jong, M.A., den Dunnen, J., Litjens, M., Fikrig, E., van der Poll, T., Gringhuis, S.I., and Geijtenbeek, T.B. (2008) Salp15 binding to DC-SIGN inhibits cytokine expression by impairing both nucleosome remodeling and mRNA stabilization, *PLoS Pathog.*, **4**, e31.
 90. Hedrick, S.M. (2004) The acquired immune system: a vantage from beneath, *Immunity*, **21**, 607–615.

**T-REGULATORY CELLS AS PART OF THE STRATEGY
OF IMMUNE EVASION BY PATHOGENS****F. Yu. Garib^{1,2*}, A. P. Rizopulu³**¹ *M. V. Lomonosov Moscow State University, Biological Faculty, Moscow 119991, Russia*² *Russian Medical Academy of Postgraduate Education, The Department of Immunology, Moscow 123995, Russia; E-mail: fgarib@yandex.ru*³ *The Committee on Science and High Technologies, State Duma of Russian Federation, Moscow 103265, Russia; E-mail: annarizopulu@inbox.ru*

Received November 20, 2014

Under physiological conditions the regulatory processes can suppress the immune response after elimination of the pathogen and restore homeostasis through the destruction and suppression of obsolete effector cells of the immune system. The main players in this process are T-regulatory cells (Treg) and immature dendritic cells, which suppress the immune response by its own products and/or by inducing synthesis of immunosuppressive interleukins IL-10, IL-35 and transforming growth factor (TGF- β) by other cells. This mechanism is also used by widespread «successful» pathogens that are capable of chronically persisting in human body – herpes virus, hepatitis viruses, human immunodeficiency virus, *Mycobacterium tuberculosis*, *Helicobacter pylori*, and others. During co-evolution of microbial pathogens and the host immune system the pathogens developed sophisticated strategies for evading host defense, the so called immune evasion. In particular, molecular structures of pathogens during the interaction with dendritic cells via activating and inhibitory receptors may change intracellular signal transduction, resulting in the block of maturation of dendritic cells. Immature dendritic cells became tolerogenic and cause differentiation of Tregs from conventional T-cell CD4⁺. Microbial molecules can also react directly with Tregs through innate immune receptors. Co-stimulation of Toll-like receptor (TLR) – TLR5 by flagellin increases the expression of the transcription factor Foxp3, which increases the suppressive activity of Treg-cells. From all evasion mechanisms the induction of immunosuppression by Treg, through IL-10, IL-35 and TGF- β appears most effective. This results in the suppression of inflammation and of adaptive immune responses against pathogens, optimizing the conditions for the survival of bacteria and viruses.

Key words: Treg, CD4⁺CD25^{high}Foxp3⁺, antigen-presenting cells, IL-10, CTLA-4, immunosuppression, immune evasion