

Роль Т-регуляторных клеток в контроле и индукции воспаления

Ф.Ю. Гариб^{1,2,3}, А.П. Ризопулу^{1,4}

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия;

² Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия;

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия;

⁴ Институт высокотемпературной электрохимии Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, Россия

АННОТАЦИЯ

В последние годы активно изучаются регуляторные Т-клетки (Treg — regulatory T cells), которые важны для поддержания иммунной толерантности, контроля иммунного ответа против собственных антигенов, аллергенов, патогенов и опухолей. Эпигенетические изменения могут обеспечивать относительно стабильный паттерн экспрессии генов Treg-клеток, продуцирующих супрессорные цитокины IL-10 (interleukin-10, интерлейкин-10), TGF- β (transforming growth factor beta, трансформирующий ростовой фактор бета) и IL-35, а также ингибирующие молекулы CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4), PD-1 (programmed cell death protein 1, белок программируемой клеточной гибели 1), Lag-3 (lymphocyte activation gene 3, ген активации лимфоцитов 3), TIGIT (T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains, иммунный рецептор Т-клеток с Ig- и ITIM-доменами), CD73 и CD39. В то же время Treg-клетки представляют собой пластичную и динамичную популяцию, зависящую от эпигенетических факторов и микроокружения. Длительная стимуляция антигеном при хронических инфекциях индуцирует истощение Т-клеток, теряющих эффекторные функции, со снижением секреции IFN- γ (interferon gamma, интерферон гамма), TNF- α (tumor necrosis factor alpha, фактор некроза опухоли альфа) и IL-2 и приобретением супрессорного потенциала. При определённых условиях экспрессия транскрипционного фактора Foxp3 (transcription factor Forkhead box P3) в Treg-клетках снижается, что приводит к утрате супрессорной активности и сопровождается их дифференцировкой в Т-клетки памяти, способные поддерживать хроническое воспаление. Во многих случаях инфекционные патогены повышают активность Treg-клеток для ослабления иммунного ответа, что может провоцировать развитие аутоиммунных заболеваний. Treg-клетки функционируют в различных нелимфоидных тканях, предотвращая воспаление и иммунопатологию. Кроме того, они могут выполнять «неканонические» функции в нелимфоидных органах, связанные с развитием тканей и поддержанием их гомеостаза. Важным механизмом как защитного, так и патогенного действия оказались секретируемые Treg-клетками внеклеточные везикулы, содержащие молекулы, которые адресно доставляются в клетки-реципиенты для регуляции их функций. Таким образом, Treg-клетки участвуют не только в контроле, но и в индукции острого и хронического иммунного воспаления. В связи с этим особый интерес представляют подходы к разработке принципиально новых методов диагностики и лечения аутоиммунных, инфекционных и опухолевых заболеваний.

Ключевые слова: Т-регуляторные клетки; пластичность Т-клеток; внеклеточные везикулы; тканеспецифичность Treg-клеток; аутоиммунитет; инфекции.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Гариб Ф.Ю., Ризопулу А.П. Роль Т-регуляторных клеток в контроле и индукции воспаления // Цитокины и воспаление. 2025. Т. X, № X. С. XXX–XXX. DOI: 10.17816/CI687608 EDN: CWWLRA

Статья получена: 15.07.2025

Статья одобрена: 28.07.2025

Опубликована online: 03.09.2025

The Role of T-Regulatory Cells in the Control and Induction of Inflammation

Firuz Yu. Garib^{1,2,3}, Anna P. Rizopulu^{1,4}

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

³ The First Sechenov Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

⁴ Institute of High Temperature Electrochemistry of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russia

ABSTRACT

In recent years, regulatory T cells (Treg), which are important for maintaining immune tolerance, controlling the immune response against self-antigens, allergens, pathogens and tumors, have been actively studied. Epigenetic changes can impart a fairly stable pattern of gene expression to Treg cells producing suppressor cytokines IL-10, TGF- β and IL-35, and inhibitory molecules CTLA-4, PD-1, Lag-3, TIGIT, CD73 and CD39. At the same time, Treg cells are a plastic and dynamic population dependent on epigenetic factors and microenvironment. Long-term stimulation with antigen in chronic infections induces exhaustion of T cells, which lose effector functions with a decrease in the secretion of IFN- γ , TNF- α and IL-2 and the acquisition of suppressor potential. Under certain conditions, expression of the transcription factor Foxp3 in Treg cells decreases, which leads to a loss of suppressor activity and is accompanied by their differentiation into memory T cells capable of maintaining chronic inflammation. Quite often, infectious pathogens increase the activity of Treg cells to weaken the immune response against them, which can provoke the development of autoimmune diseases. Treg cells function in various non-lymphoid tissues to prevent inflammation and immune pathology. In addition, Treg cells can perform “non-canonical” functions in non-lymphoid organs that are associated with tissue development and their homeostasis. An important mechanism of protective and pathogenic action turned out to be extracellular vesicles secreted by Treg cells containing molecules that are specifically delivered to recipient cells to regulate functions. Thus, Treg cells are involved not only in the control, but also in the induction of acute and chronic immune inflammation. In this regard, approaches to the development of fundamentally new methods for the diagnosis and treatment of autoimmune, infectious and tumor diseases are of particular interest.

Keywords: T-regulatory cells, T-cells plasticity, extracellular vesicles, tissue-localized Treg cells, autoimmunity, infections.

TO CITE THIS ARTICLE:

Garib FYu, Rizopulu AP. The Role of T-Regulatory Cells in the Control and Induction of Inflammation. *Cytokines and Inflammation*. 2025;X(X):XXX–XXX. DOI: 10.17816/CI687608 EDN: CWWLRA

Submitted: 15.07.2025

Accepted: 28.07.2025

Published online: 03.09.2025

ВВЕДЕНИЕ

T-клеточные иммунные реакции направлены на иммунную регуляцию и ответы против внутриклеточных патогенов. Они характеризуются высокой специфичностью, гетерогенностью, пластичностью дифференцировки, функциональным разнообразием и тонкими регуляторными механизмами.

Регуляторные T-клетки (Treg, CD4⁺CD25^{high}CD127⁻Foxp3⁺; транскрипционный фактор Forkhead box P3 — Foxp3) играют фундаментальную роль в поддержании иммунной толерантности и иммунного гомеостаза, модулируя иммунный ответ против собственных антигенов, аллергенов, патогенов и опухолей. К основным функциям Treg-клеток относятся:

- подавление аутоиммунных заболеваний — предотвращение активации и пролиферации потенциально аутореактивных T-лимфоцитов;
- контроль иммунного ответа против вирусов, паразитов, бактерий и дрожжей, а также патологического иммунного ответа на представителей нормального микробиома;
- контроль противоопухолевого иммунитета; подавление аллергических реакций — посредством регуляции баланса Th1/Th2;
- содействие вынашиванию беременности [1, 2].

Идентифицированы две основные популяции CD4⁺Treg-клеток на основе их происхождения в процессе развития: тимические Treg (tTreg) (или естественные — nTreg), происходящие из тимуса, и индуцированные Treg (iTreg), которые дифференцируются из обычных CD4⁺T-клеток (Tconv) периферии после стимуляции антигеном и в присутствии TGF-β (transforming growth factor beta, трансформирующий ростовой фактор бета) и IL-2 (interleukin-2, интерлейкин-2) [2]. Основными характеристиками, отличающими tTreg-клетки от iTreg-клеток, являются экспрессия белков Helios и Neuropilin-1, наличие которых указывает на их происхождение из тимуса. Ещё одна отличительная черта этих двух популяций Treg-клеток — стабильность экспрессии Foxp3 в различных условиях [3].

Основа контроля адаптивного иммунитета — механизмы, реализуемые нормальной работой Treg-клеток. Определяющее значение для развития, поддержания и функционирования Treg-клеток имеет транскрипционный фактор Foxp3 [4]. Однако экспрессия Foxp3 сама по себе не является необходимой для дифференцировки линий Treg-клеток в тимусе и недостаточна для полной экспрессии генов типа Treg в зрелых клетках. Именно специфичные для Treg эпигенетические изменения, такие как деметилирование CpG-островков и модификация гистонов, могут обеспечивать стабильный и наследуемый паттерн экспрессии Treg-ассоциированных генов у развивающихся клеток независимо от Foxp3. Treg обладают высокой экспрессией α-цепи рецептора IL-2 (IL-2Ra, CD25), спектром ингибирующих цитокинов IL-10, TGF-β и IL-35 [2–4]. Наряду с ними, для реализации ингибирующих функций Treg используют различные супрессорные молекулы, такие как CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, цитотоксический T-лимфоцитарный антиген 4), Lag-3 (lymphocyte activation gene 3, ген активации лимфоцитов 3), TIGIT (T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains, иммунный рецептор T-клеток с Ig- и ITIM-доменами), CD73 и CD39 и др. [1].

Кроме того, Treg-клетки способны адаптироваться к стимулам окружающей среды и подавлять эффекторные Th-клетки в условиях воспаления, усиливая экспрессию факторов транскрипции и рецепторов хемокинов, характерных для Th1, Th2, Th17 и фолликулярных регуляторных T-клеток [2, 5].

Отдельный интерес представляет участие дендритных клеток в регуляции антигенного ответа путём переключения их на содействие дифференцировке новых Treg-клеток, блокирования формирования антигенспецифических Th1, Th2, Th17, CD8⁺ цитотоксических T-лимфоцитов, что препятствует развитию реакций врождённого и адаптивного ответа [5, 6].

Различные субпопуляции CD4⁺T-клеток также способны выполнять супрессорные функции, включая регуляторные T-клетки типа 1 (Tr1) и Th3. К группе индуцибельных iTreg относятся CD8⁺ клетки с фенотипом CD8⁺CD28⁻, CD8⁺CD122⁺, CD8⁺CD25⁺Foxp3⁺. Такие CD8⁺ iTreg образуются в ходе иммунного ответа на патогены и экспрессируют рецепторы, специфичные к чужеродным антигенам [7].

ИСТОЩЕНИЕ T-КЛЕТОК

Важным механизмом снижения функциональной активности клеток является индукция их ускоренного истощения (exhaustion) [8].

Известно, что во время инфекции может активироваться более одного типа Т-клеточных популяций, поскольку оптимальный баланс между Т-клетками может способствовать контролю над инфекцией. При острой инфекции как CD4⁺, так и CD8⁺Т-клетки дифференцируются в эффекторные клетки с выраженной экспансией и цитотоксическими функциями. Так, при различных бактериальных и вирусных инфекциях (туберкулез, ВИЧ и др.) [3, 9, 10] наблюдается костимуляция популяций Th1-, Th2- и Th17-клеток. Одновременно для предотвращения избыточного иммунного ответа индуцируются Treg-клетки. Во время туберкулезной инфекции активация макрофагов, индуцируемая Th1-клетками IFN- γ (interferon gamma, интерферон гамма), имеет решающее значение для борьбы с туберкулёзом [9]. Однако стойкий ответ Th1 и провоспалительные цитокины могут вызывать фиброз и некроз лёгких. Цитокины Th2 IL-4, IL-10 и TGF- β играют важную роль в предотвращении патологий, вызванных аномальным ответом Th1 [5].

Очевидно, что при хронических инфекциях сохраняется длительная антигенная стимуляция, и в таких условиях значительная часть Т-лимфоцитов переходит в стадию истощения [3, 8]. Истощённые Т-клетки (Tex) были идентифицированы при многих хронических вирусных инфекциях, включая ВИЧ, HBV и HCV [6].

Вирусспецифичные CD4⁺ Т-клетки во время хронического инфекционного воспаления теряют эффекторную функцию и снижают выработку IFN- γ , TNF- α (tumor necrosis factor alpha, фактор некроза опухоли альфа) и IL-2 [9], при этом продукция IL-10 и IL-21 — ключевых цитокинов для поддержания CD8⁺ Т-клеток и В-клеток — увеличивается [3].

Кроме того, CD4⁺ Tex-клетки экспрессируют значительно повышенные уровни иммунорегуляторных молекул, включая PD-1 (programmed cell death protein, белок программируемой клеточной гибели 1), CTLA-4, CD200 и BTLA, а также костимулирующие рецепторы OX40, CD27 и ICOS.

Важно подчеркнуть, что персистирующая вирусная инфекция приводит к прогрессирующей потере Th1-ответа, вероятно, в результате активации ингибирующего сигнального пути PD-1/PD-L1 [3], и смещает CD4⁺ Т-клетки в сторону Th2-, Th17- и Treg-подтипов [5].

Показано, что системное истощение Treg-клеток может одновременно вызывать аутоиммунные реакции. Более того, всё больше данных указывает, что удаление Treg-клеток усиливает противоопухолевый иммунный ответ [6].

Одним из примечательных способов подавления иммунного ответа на инфекционные агенты является усиление ими функций Treg-клеток — механизм, который используют широко распространённые «успешные» патогены, вызывающие хронические персистирующие инфекции: герпесвирусы, вирусы гепатитов, вирус иммунодефицита человека, микобактерии туберкулёза и др. [10, 11].

Таким образом, при острой инфекции CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетки реализуют свой эффекторный потенциал, в то время как при хронической инфекции они переходят в состояние истощения с прогрессирующей потерей эффекторной функции и приобретением выраженного ингибирующего фенотипа.

АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ПЛАСТИЧНОСТЬ TREG-КЛЕТОК

Являясь одной из наиболее важных популяций Т-клеток в поддержании иммунологической аутоотолерантности, Treg-клетки играют незаменимую роль в аутоиммунитете. Известно, что мутации в гене *Foxp3* вызывают X-сцеплённый синдром полиэндокринопатии (IPEX), представляющий собой редкий синдром X-сцеплённого иммунодефицита с тяжёлыми аутоиммунными нарушениями. Кроме того, мутации в генах, определяющих супрессорный потенциал Treg-клеток, таких как *CD25*, *CTLA-4*, *LRBA* и *AIRE*, приводят к аномалиям Treg-клеток и тяжёлым аутоиммунным нарушениям [1, 12].

Ранее Treg-клетки считались относительно стабильной популяцией в гомеостатических условиях благодаря действию двух факторов, определяющих их программу, — экспрессии *Foxp3* и специфичной для Treg эпигенетической сигнатуры, формирующихся во время индукции Treg в тимусе. В последние годы появились данные, свидетельствующие о том, что Treg-клетки представляют собой более пластичную и динамичную популяцию.

Так, в определённых условиях Treg-клетки могут подавлять *Foxp3*, терять регуляторную активность и становиться Т-клетками памяти, способными распознавать собственные антигены и проявлять активность эффекторных клеток с продукцией IL-17 и IFN- γ . Предполагается, что такие Treg-клетки при различных типах воспаления могут играть роль в развитии патологии [2, 13].

Несмотря на разноречивые результаты исследований по количеству Treg-клеток при аутоиммунных заболеваниях, их функции при этих патологиях нарушены [1, 12]. Возможно, причиной дисфункции Treg-клеток является пластичность и нестабильность популяции, связанная с нестабильной экспрессией *Foxp3* и нарушением иммуносупрессивной функции. В частности, сниженная экспрессия *Foxp3* обнаружена в Treg-клетках, выделённых при аутоиммунном диабете, миастении гравис и системной красной волчанке [13–15]. Такие Treg-клетки с потерей экспрессии *Foxp3* проявляют фенотип Т-клеток активированной памяти, приобретают эффекторную функцию (пластичность), начинают продуцировать провоспалительные цитокины и индуцировать аутоиммунный процесс [2, 13, 16].

Например, при ревматоидном артрите Treg-клетки теряют экспрессию *Foxp3* и трансдифференцируются в клетки Th17 (exFoxp3 Th17). Дифференцировка Foxp3⁺ CD4⁺ Т-клеток в Th17-клетки опосредуется IL-6, синтезированным синовиальными фибробластами. Эти клетки Th17 с экспрессией *Foxp3* обладают более мощными остеокластогенными клетками Th17, способствующими патогенезу ревматоидного артрита [17].

Важно отметить, что патогенные микроорганизмы нередко выступают факторами, провоцирующими развитие аутоиммунных заболеваний. Одним из механизмов является молекулярная мимикрия, обусловленная сходством отдельных антигенных детерминант патогенов с некоторыми белками хозяина. Так, например, последовательность эпитопа белка EBVNA1 вируса Эпштейна–Барр сходна с основным белком миелина MBP, а белки Yomp, Ysp и SryA *Yersinia enterocolitica* демонстрируют иммунную кросс-реактивность с тиреотропным рецептором (TSH-R) и др. [11, 18].

ТРЕГ-КЛЕТКИ В НЕЛИМФОИДНЫХ ОРГАНАХ

Не вызывает сомнения, что Foxp3⁺ Treg-клетки незаменимы для поддержания аутоотолерантности во вторичных лимфоидных органах. Выяснено, что Treg-клетки присутствуют и в различных нелимфоидных тканях как в норме, так и при патологии. В каждой ткани формируются уникальные тканеспецифичные Treg-клетки, которые отличаются фенотипом и функциями от классических Т-клеток [5, 19].

Treg-клетки привлекаются в нелимфоидные ткани во время воспаления. Определены транскрипционные и эпигенетические механизмы, позволяющие им сохранять идентичность в воспалительной среде. Хотя Treg-клетки привлекаются в очаг воспаления для его разрешения и восстановления функции органа, всё чаще признаётся, что ряд воспалительных (и даже невоспалительных) нарушений приводит к формированию относительно долгоживущих популяций Treg-клеток в нелимфоидных тканях. Эти клетки неоднородны в зависимости от локализации, и одной из актуальных задач остаётся исследование механизмов их функционирования [2].

Подобно тимическим Treg-клеткам, которые во вторичных лимфоидных органах обеспечивают поддержание аутоотолерантности, Treg-клетки нелимфоидных органов регулируют эффекторные ответы Т-клеток на разных этапах развития адаптивного иммунитета, способствуя устранению воспаления и снижению иммунопатологии [16].

Различные нелимфоидные органы — барьерные ткани (кожа, собственная пластинка толстой кишки, лёгкие), а также небарьерные (висцеральная жировая ткань, скелетные мышцы) — заселены отдельной популяцией Treg-клеток. Они демонстрируют высокую степень фенотипической и функциональной адаптации к микроокружению и имеют набор общих специфических транскриптов, отличных от их аналогов во вторичных лимфоидных органах [2, 6].

Помимо основного транскрипционного фактора Foxp3⁺, различные субпопуляции Treg-клеток экспрессируют дополнительные гены, отвечающие за их функционирование в конкретных тканях. Так, Treg-клетки висцеральной жировой ткани в высокой степени экспрессируют транскрипционный фактор PPAR- γ (рецептор, активируемый пролифератором пероксисом γ) — главный регулятор дифференцировки адипоцитов, который управляет транскрипционной

программой Treg-клеток висцеральной жировой ткани. Она включает экспрессию генов, участвующих в метаболизме липидов: *Dgat1* (диацилглицерол О-ацилтрансфераза 1), кодирующий фермент, участвующий в биосинтезе триацилглицеридов; *Pcyt1a* (холин-фосфат цитидилилтрансфераза А), который кодирует фермент, участвующий в синтезе фосфатидилхолина; *Cd36*, кодирующий рецептор-утилизатор липидов CD36 [5, 6, 16].

Интересно, что Treg-клетки могут выполнять «неканонические» функции в этих тканях, связанные с развитием и гомеостазом органов. В лёгочной и мышечной тканях, например, они способствуют регенерации тканей после повреждения, вырабатывая амфирегулин — лиганд рецептора эпидермального фактора роста. В ответ на него бронхиальные эпителиальные клетки реагируют пролиферацией и дифференцировкой, а мышечные клетки — миогенной дифференцировкой [2, 19, 20].

ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ ВЕЗИКУЛЫ TREG-КЛЕТОК

Внеклеточные везикулы (ВВ) представляют собой инкапсулированные в мембрану частицы размером от 20 до 1000 нм, которые высвобождаются клетками во внеклеточное пространство. ВВ содержат сигнальные белки, ферменты, кодирующую и некодирующую РНК (мРНК, микроРНК, длинные некодирующие РНК и др.), ДНК, поверхностные белки и рецепторы, липиды и гликопротеины для межклеточной передачи сигналов. ВВ могут участвовать в активной межклеточной коммуникации посредством передачи сигнальных молекул [16, 21].

Было обнаружено, что ВВ, секретируемые Treg-клетками (ВВ Treg-клеток), играют важную роль в их функционировании: они содержат специфические биологические молекулы, которые доставляются в клетки-реципиенты и модулируют иммунные реакции, подавляя пролиферацию клеток, вызывая апоптоз и изменяя профили экспрессии цитокинов [21].

Показан межклеточный перенос молекул между Treg-клетками посредством высвобождения малых ВВ, которые воздействуют на клетки-мишени. Обнаружено, что $CD4^+CD25^+CD127^{low}$ Treg-клетки продуцируют ВВ, способные ингибировать пролиферацию эффекторных Т-клеток. Эти везикулы изменяли цитокиновый профиль Т-клеток-эффекторов, что приводило к увеличению продукции IL-4 и IL-10 и снижению продукции IL-6, IL-2 и IFN- γ . Кроме того, в ВВ Treg-клеток обнаружены различные микроРНК [22].

Основные компоненты ВВ Treg-клеток включают белки, нуклеиновые кислоты и липиды. К распространённым белкам на поверхности ВВ относятся мембранные переносчики и белки слияния, тетраспанины (CD63 и CD81), белки, связанные с клеточной адгезией (например, интегрины), мембранные белки, ассоциированные с лизосомами, а также некоторые гликопротеины. В настоящее время распространённые ВВ-белки CD63 и CD81 вместе с результатами электронной микроскопии используются для идентификации и выделения Treg-ВВ [23].

Важно, что ВВ Treg-клеток состоят из уникальных белков, по которым их можно отличить от ВВ других клеток. ВВ, полученные из человеческих $CD4^+CD25^{high}CD127^{low}$ Treg-клеток, экспрессируют CD25 и рецептор хоминга CCR4, а также низкие уровни CD4 и CTLA-4 без Fas-лиганда. Трансмембранные белки CD73/CD39 на поверхности Treg-ВВ могут способствовать подавлению иммунного ответа за счёт выработки аденозина [21].

Показано также, что ВВ Treg-клеток содержат уникальные микроРНК по сравнению с ВВ, полученными из других Т-клеток, и что эти микроРНК способствуют не только подавлению пролиферации Т-клеток (например, miR-Let-7d), но и изменению функций мишеневых дендритных клеток. Так, продемонстрировано, что микроРНК переносятся от Treg-клеток к дендритным клеткам через ВВ Treg-клеток. В частности, микроРНК miR-150-5p и miR-142-3p были увеличены в дендритных клетках после их взаимодействия с Treg и их ВВ. В результате дендритные клетки после приобретения микроРНК, содержащихся в ВВ Treg-клетках, приобретали толерогенный фенотип со сниженным уровнем провоспалительного цитокина IL-6 и одновременным повышением уровня IL-10 после стимуляции LPS [21, 24].

Следовательно, межклеточный перенос микроРНК через ВВ может быть новым механизмом, посредством которого Treg-клетки регулируют функцию различных клеток и подавляют иммунные реакции в тканях.

Механизм действия ВВ Treg-клеток, модифицирующих функцию как лимфоидных, так и миелоидных иммунных клеток, в настоящее время активно исследуется.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование механизмов Treg-клеток обусловлено их фундаментальной ролью в регуляции иммунного ответа, контроле воспаления, поддержании ауто толерантности. Важно, что обнаруживаются новые неизвестные популяции T-клеток, опосредующие регуляторные функции, они характеризуются гетерогенностью и пластичностью. Различные эпигенетические механизмы и факторы микроокружения могут изменять транскрипционную программу Treg-клеток, при этом экспрессия Foxp3-белков может быть подавлена или даже утрачена. В результате происходит трансдифференцировка фенотипа Treg-клеток в клетки памяти, способные поддерживать хроническое воспаление.

Интересный феномен клеточного истощения обнаружен при исследовании T-клеток в условиях хронических инфекций, когда иммунная система подвергается длительному воздействию антигена. В таких условиях наблюдается истощение T-клеток эффекторов, что приводит к экспрессии ингибирующих молекул и реализации иммуносупрессии.

Поскольку Treg-клетки выполняют важную роль в контроле интенсивности иммунного ответа, патогенные микроорганизмы часто используют этот механизм для уклонения от эффективных реакций иммунной системы.

Treg-клетки функционируют в различных нелимфоидных тканях, предотвращая воспаление и развитие иммунопатологии. Кроме того, они могут выполнять «неканонические» функции в нелимфоидных органах, связанные с развитием и гомеостазом тканей.

Важным механизмом защитного и патогенного действия оказались секретируемые Treg-клетками ВВ, содержащие молекулы, которые адресно доставляются в клетки-реципиенты для регуляции различных функций.

Интересно, что Treg-клетки могут участвовать в регуляции иммунитета, дистанционно высвобождая ВВ независимо от прямого контакта с другими клетками. ВВ Treg-клеток способны влиять на иммунные реакции в клетках-реципиентах за счёт индуцированного микроРНК подавления экспрессии генов, активности поверхностных белков и передачи ферментов. В результате в клетках-мишенях изменяются такие процессы, как пролиферация, апоптоз и выработка цитокинов.

Таким образом, Treg-клетки участвуют не только в контроле, но и в индукции острого и хронического иммунного воспаления. Исследование биологии Treg-клеток и механизмов регуляции иммунного ответа представляет особый интерес с точки зрения поиска современных подходов к разработке принципиально новых методов диагностики и лечения аутоиммунных, инфекционных и опухолевых заболеваний.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Ф.Ю. Гариб — определение концепции, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи; А.П. Ризопулу — определение концепции, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе не применима, новые данные не собирали и не создавали.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: F.Yu. Garib: conceptualization, writing—original draft, writing—review and editing; A.P. Rizopulu: conceptualization, writing—original draft, writing—review and editing. All authors approved the version of the manuscript to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Funding sources: No funding.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities or interests for the last three years related with for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: In creating this work, the authors did not use previously published information (text, illustrations, data).

Data availability statement: The editorial policy regarding data sharing does not apply to this work, and no new data was collected or created.

Generative AI: Generative AI technologies were not used for this article creation.

Provenance and peer-review: This paper was submitted to the journal on an unsolicited basis and reviewed according to the usual procedure. Two external reviewers, a member of the editorial board, and the scientific editor of the publication participated in the review.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Wing JB, Tanaka A, Sakaguchi S. Human FOXP3⁺ regulatory T cell heterogeneity and function in autoimmunity and cancer. *Immunity*. 2019;50(2):302–316. doi: 10.1016/j.immuni.2019.01.020 EDN: LJRACK
2. Dikiy S, Rudensky AY. Principles of regulatory T cell function. *Immunity*. 2023;56(2):240–255. doi: 10.1016/j.immuni.2023.01.004 EDN: YCOAQB
3. Crawford A, Angelosanto JM, Kao C, et al. Molecular and transcriptional basis of CD4⁺ T cell dysfunction during chronic infection. *Immunity*. 2014;40(2):289–302. doi: 10.1016/j.immuni.2014.01.005
4. Hori S. FOXP3 as a master regulator of T_{reg} cells. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(10):618–619. doi: 10.1038/s41577-021-00598-9 EDN: TBGYPP
5. Sun L, Su Y, Jiao A, et al. T cells in health and disease. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):235. doi: 10.1038/s41392-023-01471-y EDN: YTYTPU
6. Iglesias-Escudero M, Arias-González N, Martínez-Cáceres E. Regulatory cells and the effect of cancer immunotherapy. *Mol Cancer*. 2023;22(1):26. doi: 10.1186/s12943-023-01714-0 EDN: KHGUKI
7. Xu Z, Ho S, Chang CC, et al. Molecular and cellular characterization of human CD8 T suppressor cells. *Front Immunol*. 2016;7:549. doi: 10.3389/fimmu.2016.00549
8. Blank CU, Haining WN, Held W, et al. Defining 'T cell exhaustion'. *Nat Rev Immunol*. 2019;19(11):665–674. doi: 10.1038/s41577-019-0221-9
9. Lyadova IV, Panteleev AV. Th1 and Th17 cells in tuberculosis: protection, pathology, and biomarkers. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:854507. doi: 10.1155/2015/854507
10. Brooks DG, Teyton L, Oldstone MB, McGavern DB. Intrinsic functional dysregulation of CD4 T cells occurs rapidly following persistent viral infection. *J Virol*. 2005;79(16):10514–10527 doi: 10.1128/JVI.79.16.10514-10527.2005
11. Garib FY, Rizopulu AP. T-Regulatory cells as part of strategy of immune evasion by pathogens. *Biochemistry*. 2015;80(8):957–971. doi: 10.1134/S0006297915080015 EDN: WXMZNT
12. Göschl L, Scheinecker C, Bonelli M. Treg cells in autoimmunity: from identification to Treg-based therapies. *Semin Immunopathol*. 2019;41(3):301–314. doi: 10.1007/s00281-019-00741-8 EDN: RGHUPY
13. Zhang Z, Guo J, Jia R. Treg plasticity and human diseases. *Inflamm Res*. 2023;72(12):2181–2197. doi: 10.1007/s00011-023-01808-x EDN: MNLULS
14. Klatzmann D, Abbas AK. The promise of low-dose interleukin-2 therapy for autoimmune and inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(5):283–294. doi: 10.1038/nri3823

15. Thiruppathi M, Rowin J, Li Jiang Q, et al. Functional defect in regulatory T cells in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci.* 2012;1274(1):68–76. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06840.x
16. Korn T, Muschaweckh A. Stability and maintenance of Foxp3⁺ Treg Cells in Non-lymphoid microenvironments. *Front Immunol.* 2019;10:2634. doi: 10.3389/fimmu.2019.02634 EDN: SQNGIR
17. Komatsu N, Okamoto K, Sawa S, et al. Pathogenic conversion of Foxp3⁺ T cells into TH17 cells in autoimmune arthritis. *Nat Med.* 2014;20(1):62–68. doi: 10.1038/nm.3432 EDN: SOXIDN
18. Rojas M, Restrepo-Jiménez P, Monsalve DM, et al. Molecular mimicry and autoimmunity. *J Autoimmun.* 2018;95:100–123. doi: 10.1016/j.jaut.2018.10.012 EDN: FKVDHC
19. Zhou X, Bailey-Bucktrout S, Jeker LT, Bluestone JA. Plasticity of CD4(+) FoxP3(+) T cells. *Curr Opin Immunol.* 2009;21(3):281–285. doi: 10.1016/j.coi.2009.05.007
20. Pesenacker AM, Broady R, Levings MK. Control of tissue-localized immune responses by human regulatory T cells. *Eur J Immunol.* 2015;45(2):333–343. doi: 10.1002/eji.201344205
21. Li P, Liu C, Yu Z, Wu M. New insights into regulatory T cells: exosome- and non-coding RNA-mediated regulation of homeostasis and resident treg cells. *Front Immunol.* 2016;7:574. doi: 10.3389/fimmu.2016.00574
22. Wu T, Wang L, Gao C, et al. Treg-derived extracellular vesicles: roles in diseases and theranostics. *Mol Pharm.* 2024;21(6):2659–2672. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.4c00233
23. Asemani Y, Najafi S, Ezzatifar F, et al. Recent highlights in the immunomodulatory aspects of treg cell-derived extracellular vesicles: special emphasis on autoimmune diseases and transplantation. *Cell Biosci.* 2022;12(1):67. doi: 10.1186/s13578-022-00808-4 EDN: MHVSXU
24. Tung SL, Boardman DA, Sen M, et al. Regulatory T cell-derived extracellular vesicles modify dendritic cell function. *Sci Rep.* 2018;8(1):6065. doi: 10.1038/s41598-018-24531-8

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS' INFO

<p>* Ризопулу Анна Панаёгисовна, д-р биол. наук; адрес: Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID: 0009-0008-8631-0339; eLibrary SPIN: 6286-6542; e-mail: annarizopulu@inbox.ru</p>	<p>* Anna P. Rizopulu, MD, Dr. Sci. (Biology); address: 2/1 Barrikadnaya st, bldg 1, Moscow, Russia, 125993; ORCID: 0009-0008-8631-0339; eLibrary SPIN: 6286-6542; e-mail: annarizopulu@inbox.ru</p>
<p>Гариб Фируз Юсулович, д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0003-3749-1950; eLibrary SPIN: 8084-0700; e-mail: fgarib@yandex.ru</p>	<p>Firuz Yu. Garib, MD, Dr. Sci. (Medicine), professor; ORCID: 0000-0003-3749-1950; eLibrary SPIN: 8084-0700; e-mail: fgarib@yandex.ru</p>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author