Особенности Т-регуляторных клеток у больных системной красной волчанкой

Торгашина А.В., Соловьев С.К.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Т-регуляторные (Т-рег) клетки — субпопуляция CD4+ лимфоцитов, поддерживающая ауто толерантность организма путем подавления активности аутореактивных лимфоцитов. Существует гипотеза, что дефекты функций или снижение количества Т-рег-клеток лежат в основе патогенеза ряда аутоиммунных заболеваний. В статье рассмотрены основные особенности фенотипа Т-рег-клеток. Обсуждаются количество Т-рег-клеток как в периферической крови, так и в пораженных органах при системной красной волчанке, а также динамика уровня и функциональных способностей различных субпопуляций Т-рег-клеток на фоне иммуносупрессивной терапии. Кроме того, представлены различные подходы к использованию Т-рег-лимфоцитов в терапии аутоиммунных заболеваний.

Ключевые слова: Т-регуляторные клетки; системная красная волчанка; цитокины.

Контакты: Анна Васильевна Торгашина; anna.torgashina@gmail.com

Для ссылки: Торгашина АВ, Соловьев СК. Особенности Т-регуляторных клеток у больных системной красной волчанкой. Современная ревматология. 2018;12(4):9–15.

Specific features of regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus

Torgashina A.V., Solovyev S.K.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522*

Regulatory T cells (Tregs) is a CD4+ lymphocyte subpopulation that maintains autotolerance by suppressing the activity of autoreactive lymphocytes. There is a hypothesis that functional defects or a smaller number of Tregs underlie the pathogenesis of a number of autoimmune diseases. The paper considers the main features of the phenotype of Tregs. It discusses the number of Tregs in both peripheral blood and affected organs in systemic lupus erythematosus, as well as the time course of changes in the level and functional abilities of different subpopulations of Tregs during immunosuppressive therapy. In addition, the paper presents various approaches to using Treg lymphocytes in the therapy of autoimmune diseases.

Keywords: regulatory T cells, systemic lupus erythematosus, cytokines.

Contact: Anna Vasilyevna Torgashina; anna.torgashina@gmail.com

For reference: Torgashina AV, Solovyev SK. Specific features of regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):9–15.

DOI: 10.14412/1996-7012-2018-4-9-15

Фундаментальным свойством иммунной системы является иммунная толерантность — способность распознавать собственные антигены без развития эффекторных реакций против них. Из огромного количества лимфоцитов, постоянно образующихся в костном мозге и тимусе, 15–20% являются аутореактивными. За прошедшие полвека в ходе экспериментов были обнаружены как клеточные, так и молекулярные механизмы, позволяющие уничтожать или инактивировать аутореактивные лимфоциты в лимфоидных органах и на периферии [1].

Развитие Т-регуляторных (Т-рег) клеток.

Фенотипические особенности

В середине 90-х годов выявлена субпопуляция Т-клеток, способная предотвратить развитие системного аутоиммунного заболевания у грызунов после тимэктомии. По некоторым данным, в тимусе постоянно образуются специфические CD4+ Т-лимфоциты, обладающие супрессорными свойствами. При выполнении тимэктомии сразу после рождения процесс образования этих клеток прекращается, в то

время как аутореактивные Т-лимфоциты спонтанно активируются, что приводит к развитию полиорганной аутоиммунной патологии (тиреоидит, гастрит, орхит, простатит и сиаалодинит). Совершенствование молекулярных методов исследования позволило идентифицировать Т-рег-клетки — немногочисленную субпопуляцию, составляющую лишь 1% CD4+ периферических Т-лимфоцитов человека [2].

Более точное определение Т-рег-клеток стало возможным после исследования молекулы CD25 — α-цепи рецептора интерлейкина (ИЛ) 2. ИЛ2 признан ключевым фактором роста и выживаемости Т-рег-клеток. При нейтрализации ИЛ2 моноклональными антителами количество CD4+CD25+ Т-рег-клеток снижается, что провоцирует развитие аутоиммунной патологии у грызунов [3]. Таким образом, CD25+ принято считать маркером функциональной активности Т-рег-клеток. До некоторых пор лучшим маркером для определения этих клеток являлась экспрессия ядерного фактора транскрипции FOXP3 (forkhead box protein 3), который регулирует работу определенных генов и тем самым синтез кодируемых ими белков. Мутация в гене

FOXP3 у человека является причиной тяжелого аутоиммунного заболевания, проявляющегося полиэндокринопатией, энтеропатией и развитием аллергии. Перенос FOXP3 с помощью ретровирусов обычным CD4+CD25- Т-лимфоцитам превращает их в Т-рег-подобные клетки фенотипически и функционально [2].

Все Т-рег-клетки происходят из CD4+ Т-лимфоцитов и подразделяются на две субпопуляции: естественные Т-рег, формирующиеся в тимусе (тТ-рег) и Т-рег, формирующиеся на периферии (пТ-рег). Развитие тТ-рег-клеток происходит в тимусе из предшественников Т-рег-клеток путем положительной селекции и требует внеклеточного сигнала TCR, TGFb и др. Исходно эта субпопуляция определяется экспрессией α -цепи рецептора ИЛ2 (CD25) [4]. Вследствие миграции из тимуса и поляризации TCR, TGFb и интерлейкина (ИЛ) 2 наивные Т-рег-клетки пролиферируют и дифференцируются в Т-рег-клетки памяти, которые активно перемещаются на периферию для подавления иммунной реакции против аутоантигенов [5]. ПТ-рег-клетки обладают такой же супрессивной способностью, как и тТ-рег-клетки *in vitro* и *in vivo* [6]. Принято считать, что пТ-рег-клетки участвуют в основном в поддержании толерантности слизистых оболочек, в то время как тТ-рег-клетки важны для общей иммунной толерантности. В настоящее время недостаточно специфических маркеров для отличия тТ-рег- и пТ-рег-клеток.

Известно, что активированные эффекторные Т-лимфоциты человека временно также экспрессируют некоторое количество FOXP3 [7], это обуславливает необходимость поиска дополнительных маркеров для определения Т-рег-клеток. Экспрессия FOXP3 одновременно с высокой экспрессией CD25 в значительной степени идентифицирует чистую популяцию Т-рег-клеток, однако для исключения обычных активированных Т-клеток было предложено учитывать дополнительные особенности Т-рег-клеток, такие как отсутствие на них маркеров CD49d [8] или CD127 (рецептора ИЛ7) [9]. Таким образом, Т-рег-клетки экспрессируют FOXP3, CD25, CTLA4, GITR, CD39 и CD73 наряду с низким уровнем ИЛ7R α (CD127) [10]. Сообщается, что некоторые FOXP3+ клетки периферической крови являются фенотипически наивными (CD45RA+) и не обладают супрессивной способностью, в то время как другие FOXP3+ представляют собой Т-рег-клетки памяти (CD45RA-) [11]. М. Miyara и соавт. [12] показали, что человеческие FOXP3+CD4+ Т-клетки могут быть разделены на три функционально и фенотипически отдельные субпопуляции: CD45RA+FOXP3low – наивные, покоящиеся Т-рег-клетки, CD45RA-FOXP3high – активированные Т-рег-клетки (оба подтипа способны к супрессии *in vitro*) и несупрессирующие CD45RA-FOXP3low Т-рег-клетки (неТ-рег), секретирующие цитокины. Кроме общепринятых Т-рег-клеток, недавно были описаны CD4+FOXP3- Т-рег-клетки 1-го типа, экспрессирующие ИЛ10 и обладающие выраженной иммуносупрессивной активностью [13].

Т-рег-клетки супрессируют активацию и пролиферацию CD4+, CD8+ Т-лимфоцитов, натуральных киллеров (НК-клетки), В-лимфоцитов и антиген-презентирующих клеток *in vitro* и *in vivo*. Эффекторные функции подавляются контакт-зависимым образом при межклеточном взаимодействии. Цитокины ИЛ10 и трансформирующий ростовой фактор I (TGFI), секретируемые Т-рег-клетками, подавляют активность макрофагов и пролиферацию лимфоцитов, а

гранзим А и В и перфорин вызывают лизис эффекторных клеток [14]. Кроме того, Т-рег-клетки способны уменьшать цитотоксичность НК-клеток, продукцию ими интерферона γ и продукцию антител В-лимфоцитами [15].

Т-рег у больных системной красной волчанкой (СКВ)

СКВ – хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся активацией В-клеток и потерей толерантности иммунной системы больного к собственным антигенам, ведущей к образованию аутоантител и иммунокомплексному поражению тканей [16]. Иммунный ответ против аутоантигенов индуцирует продукцию аутоантител и отложение иммунных комплексов в тканях, что вызывает активацию комплемента, аккумуляцию нейтрофилов, моноцитов и аутореактивных лимфоцитов [17]. Гиперактивность Т- и В-лимфоцитов при СКВ многие исследователи объясняют снижением количества Т-рег-клеток или нарушением их функционирования.

Содержание и функции Т-рег-клеток при СКВ в последние годы изучались во многих работах, однако получены противоречивые результаты.

Количество и функции Т-рег-клеток могут варьироваться в зависимости от стадии заболевания, развития обострений и терапевтических вмешательств. Кроме того, расхождения возникают из-за различий в методиках получения истинных Т-рег-клеток из-за отсутствия уникального маркера или комбинации маркеров для их идентификации и выделения. В таблице представлены результаты последних исследований Т-рег-клеток у больных СКВ.

В настоящее время наиболее изученной субпопуляцией Т-рег-лимфоцитов являются CD4+CD25highFOXP3+. Было показано, что количество CD4+CD25+ клеток у детей с СКВ снижено, причем степень этого снижения коррелировала с активностью заболевания по SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) и уровнем антител к двуспиральной ДНК [18]. Аналогичные закономерности прослеживаются и у взрослых пациентов с СКВ [19, 20].

В немногочисленных исследованиях оценивалась динамика количества Т-рег-клеток у больных СКВ на фоне различной иммуносупрессивной терапии. Так, С. Prado и соавт. [21] изучали действие дексаметазона на активированные лимфоциты и генерированные *in vitro* Т-рег-клетки, а также регуляторную активность CD4+CD25high-клеток у больных СКВ, получающих и не получающих терапию глюкокортикоидами (ГК). Дексаметазон *in vitro* существенно повышал экспрессию FOXP3, однако этот эффект, к сожалению, не сопровождался увеличением регуляторной активности. Это наблюдение подтверждено тем, что антипролиферативная активность CD4+CD25high-клеток у больных СКВ, получавших ГК, также не повышалась [21]. К. Tselios и соавт. [22] выявили значительное увеличение количества Т-рег-клеток у больных с волчаночным нефритом после четырех пульсовых введений циклофосфана (ЦФ), что коррелировало со снижением активности нефрита и уровнем протеинурии. Однако в этом исследовании не изучено количество Т-рег-клеток до начала иммуносупрессивной терапии.

Более удачный дизайн использован в исследовании Л. Ма и соавт. [23], в котором уровень Т-рег-клеток различных субпопуляций исследован у 23 больных СКВ при установлении диагноза до начала терапии. Обнаружено значительное снижение количества CD4+CD25+FOXP3+ и CD4+CXCR5+FOXP3+

ОБЗОРЫ

Анализ субпопуляций Т-рег-клеток при СКВ

Источник	Субпопуляция Т-рег-клеток	Уровень Т-рег-клеток	Супрессивные функции	Клинические корреляции
Z. Dai и соавт., 2009 [51]	CD4+ NKG2D+ Продукующие ИЛ10 и TGFβ	Повышен	Норма	Обратная корреляция с активностью по SLEDAI
X. Pan и соавт., 2014 [37]	CD45RA+ FOXP3 ^{low} Наивные Т-рег-клетки	Повышен у больных с высокой активностью СКВ	Снижены	Прямая корреляция с активностью по SLEDAI и уровнем антител к ДНК
A. Golding и соавт., 2013 [52]	FOXP3+ Helios+ Т-рег-клетки, не продуцирующие цитокины	Повышен у больных с высокой активностью СКВ, по сравнению с неактивной стадией СКВ и со здоровыми лицами	–	Прямая корреляция с активностью по SLEDAI
L. Ma и соавт., 2013 [23]	CD4+CD25+ FOXP3+CD4+ +CXCR5+ FOXP3+ CD4+CD25- FOXP3+	Снижен Повышен	–	Обратная корреляция с активностью по SLEDAI. Прямая корреляция с активностью по SLEDAI, СОЭ, С3-компонентом комплемента
T. Alexander и соавт., 2013 [53]	FOXP3+ Helios+	Повышен	Повышены по сравнению с FOXP3+ Helios-Т-рег-клетками	Прямая корреляция с активностью
G. Nocentini и соавт., 2014 [35]	CD4+CD25 ^{low} /-GITR+ CD4+CD25 ^{high} GITR-	Повышено у больных в стадии ремиссии. Низкое количество независимо от степени активности СКВ	Высокая ингибиторная активность. Слабая регуляторная активность	Нет
N. El-Maraghy и соавт., 2018 [54]	CD4+CD25- FOXP3+	Повышен по сравнению с контрольной группой	–	Прямая корреляция с активностью СКВ и продолжительностью заболевания, наличием поражений почек и гематологических изменений
M. Zabinska и соавт., 2016 [55]	CD4+CD2+CD127- CD4+CD25+ FOXP3+	Снижен Снижен	–	Обратная корреляция с активностью по SLEDAI
M. Vitales-Noyola и соавт., 2017 [56]	CD4+CD69+	Повышен	Снижена	Нет
H.L. Silva-Neta и соавт., 2018 [57]	CD4+FOXP3 ^{high} CD45RA- Активированные Т-рег-клетки CD4+CD45RA-FOXP3 ^{low} неТ-рег-клетки	Снижен Повышен	– Не имеют	Обратная корреляция с активностью СКВ

Т-рег-клеток на фоне уменьшения концентрации ИЛ10, в то время как количество CD4+CD25-FOXP3+ Т-клеток было повышенным. Наименьшие концентрации Т-рег-клеток отмечались у серопозитивных по антителам к ДНК больным. Назначение больным лефлуномида, метотрексата (МТ) и преднизолона корректировало дисбаланс Т-рег-клеток и повышало концентрацию ИЛ10 у больных с хорошим эффектом лечения. М. Prete и соавт. [24] у 20 больных СКВ оценивали динамику количества Т-рег-клеток на фоне анти-В-клеточной терапии белимумабом (полностью гуманизированные моноклональные антитела к фактору активации В-лимфоцитов). Под влиянием такой терапии в течение 6 мес нормализовалось соотношение Т-рег/Th17, т. е. увеличилось количество Т-рег-клеток и снижалось количество Th17-клеток. Восстановление соотношения Т-рег/Th17-клеток ассоциировалось с уменьшением ежедневной дозы преднизолона и активностью заболевания [24].

В то же время, по мнению ряда авторов [25, 26], количество CD4+ Т-регуляторных клеток, экспрессирующих CD25+ и/или FOXP3, не меняется или даже повышено [27, 28] у больных СКВ по сравнению со здоровыми лицами. Противоречивость результатов можно объяснить отсутствием четких маркеров фенотипа Т-рег-клеток. CD25+ — уникальный маркер как активированных CD4+ Т-клеток так и Т-рег-клеток, поэтому особенно важно отделить CD25high-клетки от CD25low, что крайне сложно сделать методом флюоресценции. В тех случаях, когда в качестве маркера Т-рег-клеток используется только CD25, CD25high Т-рег-клетки могут быть контаминированы CD25low-эффекторными Т-клетками, что приводит к неточным результатам.

В некоторых исследованиях обсуждается особая субпопуляция Т-рег-клеток, которые не экспрессируют поверхностные молекулы CD25+. CD4+CD25-FOXP3+ клетки имеют фенотипические характеристики, близкие к таковым традиционных Т-рег-клеток, и обладают более низкой, но все же существенной супрессивной активностью [29]. У больных СКВ обнаружено увеличение количества CD4+CD25-FOXP3+ клеток. Оно было максимальным у пациентов с поражением почек и ассоциировалось с терапией ЦФ, в то время как использование гидроксихлорохина, МТ, микофенолата мофетила и даже преднизолона не влияло на количество клеток. В моче больных волчаночным нефритом также отмечалось повышение содержания CD4+CD25-FOXP3+ клеток в зависимости от уровня протеинурии. Концентрация FOXP3 мРНК в моче коррелировала с индексом гистологической активности нефрита. У больных, не ответивших на лечение, концентрация FOXP3 мРНК в моче была выше, чем у достигших ремиссии [30]. Обсуждалась роль этого показателя в качестве неинвазивного маркера активности волчаночного нефрита. Вероятно, повышение уровня CD25-FOXP3+ Т-рег-клеток является компенсаторным в связи со снижением содержания CD25highFOXP3+ Т-рег-клеток у больных с высокой активностью СКВ [31]. Существует гипотеза, согласно которой субпопуляция CD4+CD25-FOXP3+ в периферической крови при СКВ представляет собой резервуар CD4+CD25+FOXP3+ Т-рег-клеток. В условиях активации аутоиммунного ответа эти клетки могут быть задействованы для образования истинных CD4+CD25+FOXP3+ Т-рег-клеток с целью более эффективного подавления аутореактивных лимфоцитов и восстановления гомеостаза [32].

Уровень Т-рег-клеток был исследован в том числе в ткани биоптата почек у больных волчаночным нефритом. С помощью иммуногистохимии обнаружена более выраженная экспрессия Foxp3+ в биоптатах в случаях активного пролиферативного нефрита по сравнению с таковыми при нефрите с минимальными изменениями [33]. Столь высокая экспрессия маркера в пораженном органе может отражать увеличение количества Т-рег-клеток, необходимое для контроля аутореактивного процесса.

Интересно, что у больных с активной СКВ наблюдается повышение содержания фракции CCR6+ клеток и снижение уровня CD27+ среди CD4+CD25++ Т-рег-клеток, что может отражать нарушения хоминга или функциональной активности Т-рег. Увеличение количества CCR6+CD4+CD25++ Т-клеток связано с повышением их содержания в пораженных органах и тканях при СКВ [34]. Кроме того, обнаружено, что количество CD4+FOXP3+ Т-лимфоцитов в воспалительном инфильтрате биоптата кожи при СКВ не отличалось от такового при других воспалительных заболеваниях (псориаз, атопический дерматит).

Т-рег-клетки экспрессируют большое количество GITR (глюкокортикоид-индуцированного рецептора фактора некроза опухолей, ФНО), в то время как остальные Т-клетки экспрессируют низкий уровень маркера, который повышается только при активации. Не так давно были описаны CD4+CD25low/-GITR+ Т-лимфоциты, экспрессирующие различные маркеры Т-рег-клеток (FOXP3, CTLA4, TGFβ и ИЛ10) и обладающие регуляторной активностью. Уровень этих клеток повышен у 50% больных в неактивной стадии СКВ. В ходе функциональных экспериментов установлено, что CD4+CD25low/-GITR+ Т-лимфоциты обладают высокой подавляющей активностью в отношении аутологических клеток в отличие от CD4+CD25highGITR-. Супрессия, опосредованная этими клетками, осуществляется с помощью ИЛ10 и TGFβ и не зависит от межклеточного взаимодействия [35].

Поскольку известно, что как CD25, так и FOXP3 могут экспрессироваться активированными эффекторными клетками, для выделения истинной субпопуляции Т-рег-клеток используется комбинация маркеров CD25 и CD45RA или CD45RA. Данные маркеры позволяют выделить наивные Т-рег-, активированные Т-рег- и FOXP3+ неТ-рег-клетки. При применении подобной тактики в исследовании не обнаружено снижения количества Т-рег-клеток у больных СКВ ни в зависимости от активности заболевания, ни по сравнению со здоровыми донорами. Вместе с тем уровень активированных неТ-рег-клеток был повышен у больных с высокой активностью СКВ [36]. При анализе маркеров CD45RA и FOXP3 другими авторами описано увеличение содержания наивных Т-рег- и неТ-рег-клеток у больных СКВ по сравнению со здоровыми донорами на фоне снижения уровня активных Т-рег-клеток [12]. Х. Рап и соавт. [37] также наблюдали повышение количества наивных Т-рег- и неТ-рег-клеток у больных СКВ при обострении по сравнению со здоровыми донорами и пациентами с ремиссией, в то же время эти авторы не выявили изменения частоты выявления активных Т-рег-клеток в этих группах. Кроме того, только количество наивных Т-рег-клеток коррелировало с активностью заболевания.

Таким образом, сразу в трех независимых исследованиях отмечены повышение уровня наивных Т-рег-клеток

у больных с высокой активностью СКВ по сравнению со здоровыми лицами и высокий процент неТ-рег-клеток у больных с обострением по сравнению с больными, имеющими ремиссию. В этих исследованиях, по мнению их авторов, продемонстрирована наиболее удачная и воспроизводимая различными лабораториями стратегия определения Т-рег-клеток.

Влияние провоспалительных цитокинов на Т-рег-клетки

Полученные данные свидетельствуют о том, что при СКВ не отмечается стойкого снижения уровня большинства субпопуляций Т-рег-клеток, их супрессивная функция также существенно не нарушена. В последнее время все активнее обсуждается дисбаланс между эффекторными клетками и Т-рег-клетками при аутоиммунных заболеваниях. Т-рег-клетки у больных СКВ не в состоянии контролировать избыточную активацию Т- и В-лимфоцитов [38]. Это связано с особенностями взаимодействия Т-рег-клеток с другими иммунными клетками в воспалительной среде. Так, при СКВ отмечается дефицит ИЛ2. Введение экспериментальным животным ИЛ2 восстанавливало пропорции Т-рег- и эффекторных Т-лимфоцитов и препятствовало прогрессированию волчанки у мышей NZBxNZW и MRL/lpr [39]. У некоторой части доброкачественных тТ-рег-клеток с деметилированным TSDR в локусе FOXP3 также снижается активность FOXP3 во время воспалительного аутоиммунного ответа, таким образом, эти клетки приобретают характеристики эффекторных Т-клеток [40]. Дополнительное введение ИЛ2 или ИЛ2-анти-ИЛ2-комплексов восстанавливает экспрессию FOXP3. Таким образом, дефицит ИЛ2, характерный для СКВ, может привести к нестабильности Т-рег-клеток [39]. Прочие цитокины, такие как ИЛ6, ФНО α и ИЛ21, могут, с одной стороны, снижать функциональные способности Т-рег-клеток, а с другой — делать эффекторные Т-клетки более устойчивыми к действию Т-рег-клеток. К примеру, у пациентов с СКВ снижено количество сывороточного TGF β , который запускает образование Т-рег-клеток. Передача сигналов TGF β необходима не только для периферической индукции Т-рег-клеток, секреция TGF β также является одним из механизмов, посредством которых Т-рег-клетки подавляют пролиферацию Т-клеток CD4+ и продуцирование В-клетками иммуноглобулинов [41]. У больных СКВ наблюдается нарушение баланса между Th17- и Т-рег-клетками, важную роль в поддержании которого играет ИЛ6. Сильная ИЛ6-опосредованная активация STAT3 приводит к появлению эффекторных Т-клеток CD4+, устойчивых к супрессии Т-рег-клетками [42]. В присутствии ИЛ6 наивные CD4+ Т-лимфоциты дифференцируются в Th17-клетки вместо Т-рег-клеток [43]. ИЛ6 вместе с ИЛ1 индуцирует деградацию FOXP3, что подавляет регуляцию Т-рег-клеток [44]. Высокие концентрации ИЛ6 в сыворотке крови и моче у больных СКВ коррелируют с активностью заболевания. Блокада ИЛ6 у мышей значительно увеличивает экспрессию FOXP3 и препятствует развитию заболевания [45]. Повышенная экспрессия ИЛ6 поддерживается эстрогенами и, соответственно, характерна преимущественно для женщин, что может объяснить большую предрасположенность женщин к развитию СКВ [46]. Таким образом, Т-рег-лимфоциты при СКВ не

подавляют избыточные аутоиммунные реакции из-за измененной провоспалительной среды, с одной стороны, и низкого уровня ИЛ2 — с другой.

Т-рег-клетки в терапии аутоиммунных заболеваний

По мере изучения роли Т-рег-клеток при аутоиммунных заболеваниях предпринимаются различные попытки использовать их для лечения больных. Известно, что ИЛ2 имеет важное значение для дифференцировки и функционирования Т-рег-клеток. Дефицит продукции ИЛ2 у больных СКВ может способствовать нарушению толерантности к аутоантигенам. Высказано предположение, что низкие дозы ИЛ2, вводимые больному СКВ, смогут улучшить течение заболевания. Данному методу терапии посвящено несколько исследований, в которых продемонстрировано, что подкожные введения ИЛ2 в дозе 1–1,5 $\times 10^6$ МЕ в течение нескольких дней приводят к увеличению содержания Т-рег-клеток и снижению уровня эффекторных Th17-лимфоцитов в периферической крови, а также активности заболевания по SLEDAI у 80% больных минимум на четыре пункта [47]. Применение ИЛ2 в лечебных целях осложняется очень коротким периодом его полувыведения (около 5–7 мин), в связи с чем разрабатываются новые формы ИЛ2: например, ИЛ2, модифицированный с полиэтиленгликолем, или человеческие ИЛ2-анти-ИЛ2-иммунные комплексы, которые обладают более длительным периодом полувыведения и способствуют продолжительной пролиферации и активации Т-рег-клеток. Кроме того, использование наночастиц ИЛ2, меченных антителами, распознающими специфические ткани, позволяет добиться более адресной доставки препарата [48].

Адаптивный перенос размноженных *ex vivo* Т-рег-клеток обсуждается при таких заболеваниях, как сахарный диабет 1-го типа, реакция «трансплантат против хозяина». Ранее сообщалось об эффективности использования данного метода на мышинных моделях СКВ [49]. Недавно инициировано исследование введений аутологичных Т-рег-клеток у больных СКВ (NCT02428309) [48].

Предложена стратегия лечения SLE, которая сочетает в себе иммунотерапию на основе Т-рег-клеток с традиционной иммуносупрессией. Так, подавление экспрессии патогенных клеток ЦФ перед переносом Т-рег-клеток значительно увеличивает выживаемость (NZBxNZW) мышей F1 [50]. Нарращивание количества Т-рег-клеток *in vivo* с помощью ИЛ2 или ИЛ2/ИЛ2mAb-комплексов или терапия Т-рег-клетками в комбинации с ИЛ2 также могут иметь терапевтические перспективы при СКВ, хотя эффективность и безопасность такого подхода еще необходимо установить.

Таким образом, одной из главных задач, которые предстоит решить, является более точное определение Т-рег-клеток человека. Для этого необходимо использовать коэкспрессию CD25 и FOXP3 в комбинации с деметилированным участком Т-рег (TSDR). Кроме того, проводится дальнейшее изучение разнообразных Т-рег-специфических маркеров, анализ различных подмножеств в популяции Т-рег-клеток, таких как CXCR5+FOXP3+ и CD161+FOXP3+ Т-рег-клетки, что поможет определить их роль и потенциальную терапевтическую ценность при СКВ.

1. Fontenot JD, Rudensky AY. A well adapted regulatory contrivance: regulatory T cell development and the forkhead family transcription factor Foxp3. *Nat Immunol.* 2005 Apr;6(4):331-7.
2. Sakaguchi S. Regulatory T cells: history and perspective. *Methods Mol Biol.* 2011; 707:3-17. doi: 10.1007/978-1-61737-979-6_1.
3. Setoguchi R, Hori S, Takahashi T, Sakaguchi S. Homeostatic maintenance of natural Foxp3+CD25+CD4+ regulatory T cells by interleukin (IL)-2 and induction of autoimmune disease by IL-2 neutralization. *J Exp Med.* 2005 Mar 7;201(5):723-735.
4. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, et al. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol.* 1995 Aug 1; 155(3):1151-64.
5. Miyara M, Yoshioka Y, Kitoh A, et al. Functional delineation and differentiation dynamics of human CD4⁺ T cells expressing the FoxP3 transcription factor. *Immunity.* 2009 Jun 19;30(6):899-911. doi: 10.1016/j.immuni.2009.03.019. Epub 2009 May 21.
6. Chen W, Jin W, Hardegen N, et al. Conversion of peripheral CD4⁺CD25⁺ naive T cells to CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells by TGF-beta induction of transcription factor Foxp3. *J Exp Med.* 2003 Dec 15;198(12):1875-86.
7. Ramsdell F, Ziegler SF. FOXP3 and scurfy: how it all began. *Nat Rev Immunol.* 2014 May; 14(5):343-9. doi: 10.1038/nri3650. Epub 2014 Apr 11.
8. Kleinewietfeld M, Starke M, Di Mitri D, et al. CD49d provides access to «untouched» human Foxp3⁺ Treg free of contaminating effector cells. *Blood.* 2009 Jan 22;113(4):827-36. doi: 10.1182/blood-2008-04-150524. Epub 2008 Oct 21.
9. Seddiki N, Santner-Nanan B, Martinson J, et al. Expression of interleukin (IL)-2 and IL-7 receptors discriminates between human regulatory and activated T cells. *J Exp Med.* 2006 Jul 10;203(7):1693-700. Epub 2006 Jul 3.
10. Liu W, Putnam AL, Xu-Yu Z, et al. CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4⁺ T reg cells. *J Exp Med.* 2006 Jul 10; 203(7):1701-11. Epub 2006 Jul 3.
11. Buckner JH. Mechanisms of impaired regulation by CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ regulatory T cells in human autoimmune diseases. *Nat Rev Immunol.* 2010 Dec;10(12): 849-59. doi: 10.1038/nri2889.
12. Miyara M, Yoshioka Y, Kitoh A, et al. Functional delineation and differentiation dynamics of human CD4⁺ T cells expressing the FoxP3 transcription factor. *Immunity.* 2009 Jun 19;30(6):899-911. doi: 10.1016/j.immuni.2009.03.019. Epub 2009 May 21.
13. Groux H, O'Garra A, Bigler M, et al. A CD4⁺ T-cell subset inhibits antigen-specific T-cell responses and prevents colitis. *Nature.* 1997 Oct 16;389(6652):737-42.
14. Grossman WJ, Verbsky JW, Barchet W, et al. Human T regulatory cells can use the perforin pathway to cause autologous target cell death. *Immunity.* 2004 Oct;21(4):589-601.
15. Lim HW, Hilsamer P, Banham AH, Kim CH. Cutting edge: direct suppression of B cells by CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells. *J Immunol.* 2005 Oct 1;175(7):4180-3.
16. Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. [Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya: Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology: National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008].
17. Tsokos GC, Lo MS, Costa Reis P, Sullivan KE. New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol.* 2016 Nov 22; 12(12):716-730. doi: 10.1038/nrrheum.2016.186.
18. Lee HY, Hong YK, Yun HJ, et al. Altered frequency and migration capacity of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2008 Jun;47(6):789-94. doi: 10.1093/rheumatology/ken108. Epub 2008 Apr 3.
19. Xing Q, Wang B, Su H, et al. Elevated Th17 cells are accompanied by FoxP3⁺ Treg cells decrease in patients with lupus nephritis. *Rheumatol Int.* 2012 Apr;32(4):949-58. doi: 10.1007/s00296-010-1771-0. Epub 2011 Jan 18.
20. Lyssuk EY, Torgashina AV, Soloviev SK, et al. Reduced number and function of CD4⁺CD25^{high}FoxP3⁺ regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Adv Exp Med Biol.* 2007;601:113-9.
21. Prado C, Gomez J, Lopez P, et al. Dexamethasone upregulates FOXP3 expression without increasing regulatory activity. *Immunobiology.* 2011 Mar;216(3):386-92. doi: 10.1016/j.imbio.2010.06.013. Epub 2010 Jul 27.
22. Tselios K, Sarantopoulos A, Gkoukoulas I, et al. Increase of peripheral T regulatory cells during remission induction with cyclophosphamide in active systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis.* 2014 Sep;17(7):790-5. doi: 10.1111/1756-185X.12500.
23. Ma L, Zhao P, Jiang Z, et al. Imbalance of different types of CD4⁺forkhead box protein 3 (FoxP3)+T cells in patients with new-onset systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol.* 2013 Dec;174(3):345-55. doi: 10.1111/cei.12189.
24. Prete M, Leone P, Frassanito MA, et al. Belimumab restores Treg/Th17 balance in patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2018 Oct;27(12): 1926-1935. doi: 10.1177/0961203318797425. Epub 2018 Sep 4.
25. Yates J, Whittington A, Mitchell P, et al. Natural regulatory T cells: number and function are normal in the majority of patients with lupus nephritis. *Clin Exp Immunol.* 2008 Jul;153(1):44-55. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03665.x. Epub 2008 May 23.
26. Zhang B, Zhang X, Tang FL, et al. Clinical significance of increased CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ T cells in patients with new onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2008 Jul;67(7):1037-40. doi: 10.1136/ard.2007.083543. Epub 2008 Jan 16.
27. Azab NA, Bassyouni IH, Emad Y, et al. CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells (TREG) in systemic lupus erythematosus (SLE) patients: the possible influence of treatment with corticosteroids. *Clin Immunol.* 2008 May;127(2): 151-7. doi: 10.1016/j.clim.2007.12.010. Epub 2008 Mar 4.
28. Yan B, Ye S, Chen G, et al. Dysfunctional CD4⁺, CD25⁺ -regulatory T cells in untreated active systemic lupus erythematosus secondary to interferon-alpha-producing antigen-presenting cells. *Arthritis Rheum.* 2008 Mar;58(3):801-12. doi: 10.1002/art.23268.
29. Bonelli M, Göschl L. CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ T cells: a marker for lupus nephritis? *Arthritis Res Ther.* 2014;16(2):R104.
30. Wang G, Lai FM. Urinary FOXP3 mRNA in patients with lupus nephritis: relation with disease activity and treatment response. *Rheumatology (Oxford).* 2009 Jul; 48(7):755-60. doi: 10.1093/rheumatology/kep074. Epub 2009 May 20.
31. Suen J, Chiang BL. CD4⁺FoxP3⁺ regulatory T-cells in human systemic lupus erythematosus. *J Formos Med Assoc.* 2012 Sep;111(9):465-70. doi: 10.1016/j.jfma.2012.05.013. Epub 2012 Aug 28.
32. Yan B, Liu Y. The Nature of Increased Circulating CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ T Cells in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Novel Hypothesis. *Open Rheumatol J.* 2009 Jun 9;3:22-4. doi: 10.2174/1874312900903010022.
33. Shakweer MM, Behairy M. Value of Foxp3 expressing T-regulatory cells in renal tissue in lupus nephritis; an immunohistochemical study. *J Nephropathol.* 2016 Jul; 5(3):105-10. doi: 10.15171/jnp.2016.19. Epub 2016 Jul 2.
34. Yamazaki T, Yang XO, Chung Y, et al. CCR6 regulates the migration of inflammatory and regulatory T cells. *J Immunol.* 2008 Dec 15;181(12):8391-401.
35. Nocentini G, Alunno A, Pettillo MG, et al. Expansion of regulatory GITR+CD25^{low}/CD4⁺ T cells in systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(2):R444.
36. Schmidt A, Rieger CC. Analysis of FOXP3⁺ regulatory T cell subpopulations in peripheral blood and tissue of patients with systemic lupus erythematosus. *Immunol Res.* 2017 Apr;65(2):551-563. doi: 10.1007/s12026-017-8904-4.
37. Pan X, Yuan X, Zheng Y, et al. Increased

- CD45RA+FoxP3low Regulatory T Cells with Impaired Suppressive Function in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *PLoS One*. 2014 Mar 31;9(3):e93324. doi: 10.1371/journal.pone.0093324. eCollection 2014.
38. Dolff S, Bijl M, Huitema MG, et al. Disturbed Th1, Th2, Th17 and T(reg) balance in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol*. 2011 Nov;141(2):197-204. doi: 10.1016/j.clim.2011.08.005. Epub 2011 Aug 16.
39. Humrich JY, Morbach H, Undeutsch R, et al. Homeostatic imbalance of regulatory and effector T cells due to IL-2 deprivation amplifies murine lupus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Jan 5;107(1):204-9. doi: 10.1073/pnas.0903158107. Epub 2009 Dec 14.
40. Bailey-Bucktrout SL, Martinez-Llordella M, Zhou X, et al. Self-antigen-Driven Activation Induces Instability of Regulatory T Cells during an Inflammatory Autoimmune Response. *Immunity*. 2013 Nov 14;39(5):949-62. doi: 10.1016/j.immuni.2013.10.016.
41. Nakamura K, Kitani A, Fuss I, et al. TGF-beta 1 plays an important role in the mechanism of CD4+CD25+ regulatory T cell activity in both humans and mice. *J Immunol*. 2004 Jan 15;172(2):834-42.
42. Goodman WA, Young AB, McCormick TS, et al. Stat3 phosphorylation mediates resistance of primary human T cells to regulatory T cell suppression. *J Immunol*. 2011 Mar 15;186(6):3336-45. doi: 10.4049/jimmunol.1001455. Epub 2011 Feb 9.
43. Kimura A, Kishimoto T. IL-6: regulator of Treg/Th17 balance. *Eur J Immunol*. 2010 Jul;40(7):1830-5. doi: 10.1002/eji.201040391.
44. Yang XO, Nurieva R, Martinez GJ, et al. Molecular antagonism and plasticity of regulatory and inflammatory T cell programs. *Immunity*. 2008 Jul 18;29(1):44-56. doi: 10.1016/j.immuni.2008.05.007. Epub 2008 Jun 26.
45. Mao X, Wu Y, Diao H, et al. Interleukin-6 promotes systemic lupus erythematosus progression with Treg suppression approach in a murine systemic lupus erythematosus model. *Clin Rheumatol*. 2014 Nov;33(11):1585-93. doi: 10.1007/s10067-014-2717-9. Epub 2014 Jun 15.
46. Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Gender differences in autoimmune disease. *Front Neuroendocrinol*. 2014 Aug;35(3):347-69. doi: 10.1016/j.yfrne.2014.04.004. Epub 2014 May 2.
47. He J, Zhang X, Wei Y, et al. Low-dose interleukin-2 treatment selectively modulates CD4(+) T cell subsets in patients with systemic lupus erythematosus. *Nat Med*. 2016 Sep;22(9):991-3. doi: 10.1038/nm.4148. Epub 2016 Aug 8.
48. Mizui M, Tsokos GC. Targeting Regulatory T Cells to Treat Patients with Systemic Lupus erythematosus. *Front Immunol*. 2018 Apr 17;9:786. doi: 10.3389/fimmu.2018.00786. eCollection 2018.
49. Scalapino KJ, Tang Q, Bluestone JA, et al. Suppression of disease in New Zealand Black/New Zealand white lupus-prone mice by adoptive transfer of ex vivo expanded regulatory T cells. *J Immunol*. 2006 Aug 1;177(3):1451-9.
50. Weigert O, von Spee C, Undeutsch R, et al. CD4+Foxp3+ regulatory T cells prolong drug-induced disease remission in (NZBxNZW) F1 lupus mice. *Arthritis Res Ther*. 2013 Feb 27;15(1):R35. doi: 10.1186/ar4188.
51. Dai Z, Turtle CJ, Booth GC, et al. Normally occurring NKG2D+CD4+ T cells are immunosuppressive and inversely correlated with disease activity in juvenile-onset lupus. *J Exp Med*. 2009 Apr 13;206(4):793-805. doi: 10.1084/jem.20081648. Epub 2009 Mar 16.
52. Golding A, Hasni S, Golding A, Hasni S. The Percentage of FoxP3+Helios+ Treg Cells Correlates Positively With Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2013 Nov;65(11):2898-906. doi: 10.1002/art.38119.
53. Alexander T, Sattler A. Foxp3+ Helios+ regulatory T cells are expanded in active systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2013 Sep 1;72(9):1549-58. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202216. Epub 2012 Dec 21.
54. El-Maraghy N, Ghaly MS, Dessouki O, et al. CD4+CD25-Foxp3+ T cells as a marker of disease activity and organ damage in systemic lupus erythematosus patients. *Arch Med Sci*. 2018 Aug;14(5):1033-1040. doi: 10.5114/aoms.2016.63597. Epub 2016 Nov 15.
55. Zabinska M, Krajewska M, Koscielska-Kasprzak K, et al. CD4+CD25+CD127 and CD4+CD25+Foxp3+ Regulatory T Cell Subsets in Mediating Autoimmune Reactivity in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2016 Oct; 64(5):399-407. doi: 10.1007/s00005-016-0399-5. Epub 2016 May 7.
56. Viales-Noyola M, Ocegueda-Maldonado B, Nino-Moreno P, et al. Patients with Systemic Lupus Erythematosus Show Increased Levels and Defective Function of CD69+ T Regulatory Cells. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:2513829. doi: 10.1155/2017/2513829. Epub 2017 Sep 6.
57. Silva-Neta HL, Brelaz-de-Castro MCA, Chagas MBO, et al. CD4+CD45RA-FOXP3low Regulatory T Cells as Potential Biomarkers of Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus Brazilian Patients. *Biomed Res Int*. 2018 Jun 12;2018:3419565. doi: 10.1155/2018/3419565. eCollection 2018.

Поступила 1.11.2018

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.