



УДК 571.27

EDN TPXAXE

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-3-239-251>

Дифференцировка и функции CD4⁺ эффекторных Т-клеток

А. В. Москалев¹, В. Я. Апчел^{1,2}, Е. А. Никитина^{✉2,3}

¹ Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова,
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

² Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена,
191186, Россия, Санкт-Петербург, наб. р. Мойки, д. 48

³ Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6

Сведения об авторах

Александр Витальевич Москалев, SPIN-код: 8227-2647, ORCID: 0000-0002-3403-3850, e-mail: alexmav195223@yandex.ru

Василий Яковлевич Апчел, SPIN-код: 4978-0785, ResearcherID: E-8190-2019, Scopus AuthorID: 6507529350, ORCID: 0000-0001-7658-4856, e-mail: apchelvyva@mail.ru

Екатерина Александровна Никитина, SPIN-код: 7844-8621, ResearcherID: L-5761-2014, Scopus AuthorID: 56603106300, ORCID: 0000-0003-1897-8392, e-mail: 21074@mail.ru

Для цитирования: Москалев, А. В., Апчел, В. Я., Никитина, Е. А. (2025) Дифференцировка и функции CD4⁺ эффекторных Т-клеток. *Интегративная физиология*, т. 6, № 3, с. 239–251. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-3-239-251> EDN TPXAXE

Получена 10 сентября 2025; прошла рецензирование 19 октября 2025; принята 26 октября 2025.

Финансирование: Исследование не имело финансовой поддержки.

Права: © А. В. Москалев, В. Я. Апчел, Е. А. Никитина (2025). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY 4.0.

Аннотация. В обзоре охарактеризованы субпопуляции эффекторных CD4⁺ Т-лимфоцитов: Th1, Th2, Th17, Th9, Th22, фолликулярных Т-лимфоцитов, их биологические особенности, роль транскрипционных факторов и сигнальных путей в созревании и дифференцировке CD4⁺ Т-лимфоцитов. Представлены основные интерлейкины, секретируемые эффекторными CD4⁺ Т-лимфоцитами, а также их роль в развитии противомикробного иммунного ответа и возможной иммунологической патологии. Описаны адгезионные молекулы и гуморальные факторы, индуцирующие «интимные» механизмы созревания и дифференцировки популяции эффекторных CD4⁺ Т-лимфоцитов. Популяция эффекторных CD4⁺ Т-лимфоцитов включает три основные субпопуляции Т-хелперов (Th — помощников): Th1-, Th2- и Th17-типов, которые секретируют различные цитокины. Так, Th1-клетки распознают антигены микробов, попавших в организм фагоцитов, активируют фагоциты для уничтожения микробов. Активация макрофагов Th1-клетками опосредована взаимодействиями IFN γ и CD40L–CD40. Кроме того, Th1-клетки имеют критическое значение в развитии наследственных иммунодефицитов, их сопровождают гомозиготные мутации, влияющие на рецепторы IFN γ , IL-12 и STAT1. Th2-клетки распознают антигены, экспрессируемые внеклеточно паразитирующими микробами, а также аллергены. Созреванию и дифференцировке Th2-клеток способствуют IL-25, IL-33 и стромальный лимфопоэтин тимуса. Th17 стимулируют активацию нейтрофилов, которые уничтожают внеклеточные бактерии и грибки и поддерживают целостность эпителия. Th17 также могут играть важную роль в предотвращении повреждения тканей при аутоиммунных заболеваниях. Важнейшими сигнальными молекулами и путями, обеспечивающими созреванию и дифференцировку Т-лимфоцитов, являются JAK-3, STAT1-6, T_H-BET, GATA-3. Нарушения, связанные с функционированием этих молекул, сопровождаются изменением функционирования Th1- и Th2-клеток.

Ключевые слова: гены, интерлейкины, Т-лимфоциты, транскрипционные факторы, рецепторы, хемокины, гомозиготные мутации

Differentiation and functions of CD4⁺ effector T cells

A. V. Moskalev¹, V. Ya. Apchel^{1,2}, E. A. Nikitina^{✉2,3}

¹ Kirov Military Medical Academy, 6 Akademika Lebedeva Str., Saint Petersburg 194044, Russia

² Herzen State Pedagogical University of Russia, 48 Moika Emb., Saint Petersburg 191186, Russia

³ Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences,
6 Makarova Emb., Saint Petersburg 199034, Russia

Authors

Alexander V. Moskalev, SPIN: 8227-2647, ORCID: 0000-0002-3403-3850, e-mail: alexmav195223@yandex.ru

Vasily Ya. Apchel, SPIN: 4978-0785, ResearcherID: E-8190-2019, Scopus AuthorID: 6507529350, ORCID: 0000-0001-7658-4856, e-mail: apchelvya@mail.ru

Ekaterina A. Nikitina, SPIN: 7844-8621, ResearcherID: L-5761-2014, Scopus AuthorID: 56603106300, ORCID: 0000-0003-1897-8392, e-mail: 21074@mail.ru

For citation: Moskalev, A. V., Apchel, V. Ya., Nikitina, E. A. (2025) Differentiation and functions of CD4⁺ effector T cells. *Integrative Physiology*, vol. 6, no. 3, pp. 239–251. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-3-239-251> EDN TPXAXE

Received 10 September 2025; reviewed 19 October 2025; accepted 26 October 2025.

Funding: The study did not receive any external funding.

Copyright: © A. V. Moskalev, V. Ya. Apchel, E. A. Nikitina (2025). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY License 4.0.

Abstract. This review describes the subpopulations of effector CD4⁺ T lymphocytes — including Th1, Th2, Th17, Th9, Th22, and follicular helper T (Tfh) cells — their biological characteristics, and the roles of key transcription factors and signaling pathways in their maturation and differentiation. The review also summarizes the principal interleukins secreted by these effector subsets and their roles in generating an anti-infective immune response, as well as their potential contribution to immunopathology. Furthermore, the article describes the adhesion molecules and humoral factors that mediate the precise cellular interactions required for the maturation and differentiation of CD4⁺ T lymphocyte populations. The effector CD4⁺ T lymphocyte population is primarily composed of three major helper subsets: Th1, Th2, and Th17 cells, each defined by distinct cytokine secretion profiles. Th1 cells recognize antigens derived from intracellular microbes and activate phagocytes to destroy these pathogens. Macrophage activation by Th1 cells is mediated through interactions involving IFN γ and the CD40L–CD40 signaling axis. Th1 cells are critical in the development of hereditary immunodeficiencies, involving homozygous mutations in the receptors for IFN γ , IL-12, and STAT1. Th2 cells respond to antigens expressed by extracellular parasitic microbes and allergens. Their maturation and differentiation are promoted by the cytokines IL-25, IL-33, and thymic stromal lymphopoietin (TSLP). Th17 cells stimulate neutrophil activation to eliminate extracellular bacteria and fungi and maintain the integrity of the epithelium. Th17 cells may also play a crucial role in preventing tissue damage in autoimmune diseases. Key signaling molecules and pathways that govern T lymphocyte maturation and differentiation include JAK-3, STAT1-6, T-T-BET, and GATA-3. Dysregulation of these molecules is associated with functional impairments in Th1 and Th2 cells.

Keywords: genes, interleukins, T lymphocytes, transcription factors, receptors, chemokines, homozygous mutations

Введение

Т-лимфоциты обеспечивают защиту от патогенов, использующих как внутриклеточный, так и внеклеточный тип паразитирования. Кроме того, они способствуют элиминации опухолевых клеток. Т-клеточный иммунитет претерпел многочисленные этапы эволюции, направленные на улучшение эффективности клеточно-опосредованного иммунного ответа. Дисфункции и дефекты клеточно-опосредованного иммунитета приводят к повышению восприимчивости к вирусам и бактериям, а также к несостоятельности противоопухолевого иммунитета и развитию

реакций гиперчувствительности. Свои эффекторные функции CD4⁺-лимфоциты осуществляют через секретируемые цитокины. Они играют решающую роль в фагоцитарно-опосредованной элиминации микробов, в активации макрофагов, нейтрофилов, а также стимулируют выработку антител В-лимфоцитами. Понятно, что при осуществлении каждой из этих эффекторных функций возможны различные отклонения. Кроме того, существуют и другие субпопуляции Т-клеток, влияющих на эффективность CD4⁺-лимфоцитов, роль которых в противоинфекционной защите изучена недостаточно (Moskalev et al. 2019; 2022a; 2022b).

Цель исследования — изучение отечественной и зарубежной научной литературы, отражающей механизмы активации Т-лимфоцитов и формирование возможных иммунных дисфункций.

Биологические особенности активации CD4⁺ Т-лимфоцитов

Эффекторные CD4⁺ Т-клетки функционируют для уничтожения микробов. Эффективность миграции зависит от молекул эндотелиальной адгезии и хемокинов, осуществляющих свои эффекты взаимодействием интегринов и их лигандов. Важнейшие из них: очень поздние антигены-4, -5 (very late antigens-4, -5 — VLA), которые связываются с фибронектином во внеклеточном матриксе, а третья молекула адгезии, CD44, которая также интенсивно экспрессируется активированными Т-клетками, связывается с гиалуронатом. Кроме того, рецепторы для хемокинов, экспрессируемые активированными Т-лимфоцитами, связывают хемокины, вырабатываемые в тканях. В результате этих адгезивных и хемотаксических взаимодействий антигенспецифические эффекторные Т-клетки, сталкивающиеся с антигеном, удерживаются во внесосудистом участке. Т-клетки, неспецифичные к антигену, но мигрировавшие в очаг воспаления, подвергаются гибели в тканях или мигрируют в кровотоки (Baumjohann, Ansel 2013). Некоторые Т-клетки памяти также мигрируют в периферические ткани, используя те же молекулы адгезии и рецепторы хемокинов, что и эффекторные клетки. Ещё одна субпопуляция CD4⁺ Т-клеток активируется во вторичных лимфоидных органах и мигрирует в лимфоидные фолликулы. Эти фолликулярные Т-лимфоциты (Т-follicular helper — Tfh) обеспечивают В-лимфоцитам секрецию высокоаффинных антител различных изоформ (Murphy, Stockinger 2010).

При развитии клеточно-опосредованных иммунных реакций Т-клетки специфически распознают микробные антигены, а привлечённые фагоциты уничтожают патогены. Таким образом, эффекторные CD4⁺ Т-лимфоциты сочетают специфическое распознавание микробов с активацией клеток, фагоцитирующих микробы. Эта фундаментальная концепция была впервые сформулирована в ходе исследований клеточно-опосредованного иммунитета к *Listeria monocytogenes*, использующей внутриклеточный тип паразитирования. Так, у мышей, инфицированных сублетальной дозой листерий, формируется иммунитет, защищающий от заражения более высокими дозами, которые вызывали

летальный исход у неинфицированных животных. То есть, если ввести такие Т-лимфоциты «наивным» животным, то именно они, а не антитела обеспечивают иммунную защиту. Эти результаты показали, что специфическая защита от внутриклеточной бактериальной инфекции обеспечивается Т-клетками. Однако при важнейшей роли Т-лимфоцитов в защите от патогенов, использующих внутриклеточный тип паразитирования, фагоцитируются они активированными макрофагами (Мф), что подчёркивает центральную роль Мф в уничтожении микробов. Но фагоцитоз без участия Т-лимфоцитов нередко бывает незавершённым (Mackaness 1962; Mosmann et al. 1986).

Активация фагоцитов CD4⁺ Т-клетками осуществляется путём взаимодействия поверхностных молекул CD40–CD40L и цитокинов. Популяция эффекторных CD4⁺ Т-лимфоцитов включает три основные субпопуляции Т-хелперов (помощников — Th-клеток): Th1-, Th2- и Th17-типов, которые секретируют различные цитокины. Tfh-клетки опосредуют антительный иммунитет, а регуляторные Т-лимфоциты не являются эффекторными клетками, но контролируют развитие иммунных реакций на собственные и чужеродные антигены. Субпопуляции Т-хелперов обеспечивают развитие иммунологических реакций против патогенов различной природы. Физиологические различия субпопуляций Т-хелперов связаны с секретируемыми ими цитокинами (Th1 — интерферон гамма (IFN γ); Th2 — интерлейкины (IL) — 4, 5, 13; Th17 — IL-17 и IL-22), с факторами транскрипции, которые они экспрессируют, а также с экспрессией рецепторов для хемокинов и других белков. Th1 экспрессируют высокие уровни хемокиновых рецепторов CXCR3, CCR5 и лигандов для E- и P-селектинов, что обеспечивает миграцию этих клеток в очаги воспаления. Th2 экспрессируют рецепторы хемокинов CCR3, CCR4 и CCR8, что связано с развитием аллергических реакций. Клетки Th17 экспрессируют CCR6, который связывает хемокин CCL20, вырабатываемый клетками различных тканей и Мф при бактериальных и грибковых инфекциях. Уникальным является пересмотр биологических эффектов этих эффекторных клеток. Оказалось, что именно Tfh-клетки во вторичных лимфоидных органах, а именно в зародышевых центрах, способствуют секреции В-лимфоцитами различных изоформ антител, а не Th1- и Th2-типов (Nakayama et al. 2017; Pritchard et al. 2019).

Идентификация субпопуляций Th1-, Th2- и Th17-типов позволила во многом понять их физиологические характеристики. Однако

не все эффекторные CD4⁺ Т-клетки могут быть отнесены к этим субпопуляциям. Так, отдельные CD4⁺ эффекторные Т-клетки секретируют комбинации цитокинов или только некоторые из них, характерные для определенного типа клеток. Например, при многих воспалительных реакциях отдельные Т-клетки секретируют как IFN γ , так и IL-17. И наоборот, некоторые клетки секретируют цитокины, которые не характерны ни для одной из трех подгрупп (IL-9), или только некоторые из цитокинов, секретируемых определенным типом Т-хелперов. Эти ограниченные профили цитокинов привели к расширению номенклатуры Т-хелперов (Th9, Th22 и так далее). Однако остаётся неизвестным, являются ли эти клетки со смешанным или ограниченным набором цитокинов промежуточными звеньями в развитии классических поляризованных эффекторных клеток или сами по себе являются фиксированными популяциями. Также установлено, что некоторые из этих эффекторных Т-клеток могут изменять профиль цитокинов в ответ на изменение условий активации. Поэтому степень и значение пластичности или стабильности дифференцированных эффекторных Т-клеток остаются предметом активных исследований (Kanno et al. 2012; Mazzoni et al. 2019).

CD4⁺ эффекторные Т-клетки являются основными источниками многих цитокинов в защитных и патологических адаптивных иммунных реакциях, но те же цитокины могут продуцироваться и другими типами клеток, такими как $\gamma\delta$ Т-клетки и врождённые лимфоидные клетки (innate lymphoid cells — ILC). Субпопуляции ILC секретируют многие из тех же цитокинов, что и эффекторные CD4⁺ Т-клетки. По этой причине возникла концепция, согласно которой цитокинзависимая защита организма и патологические реакции опосредуются скоординированными действиями ILC на ранних стадиях иммуновоспалительного процесса, а эффекторными CD4⁺ Т-клетками — на поздних стадиях. Такие реакции можно рассматривать как типы иммунитета: иммунитет 1-го типа обеспечивается ILC1-, NK- и Th1-клетками; иммунитет 2-го типа — ILC2- и Th2-типа; а иммунитет 3-го типа — ILC3- и Th17-типа (Mosmann et al. 1986; Murphy, Stockinger 2010).

Процесс дифференцировки эффекторных Т-клеток включает несколько этапов. Это сигналы от антигенпрезентирующих клеток (АПК), которые получают «наивные» Т-лимфоциты, позволяющие им дифференцироваться в эффекторные клетки и постепенно приобретать определённый профиль секреции цитокинов.

Это приводит к формированию субпопуляций Т-клеток, секретирующих различные наборы цитокинов. Существует несколько важных общих особенностей дифференциации субпопуляций Т-клеток. Кроме цитокинов, на характер дифференцировки Т-хелперов и формирование доминирующей субпопуляции влияют аффинность Т-клеточного рецептора (ТКР) к антигену, количество антигена и природа АПК. Однако вклад этих факторов в развитие субпопуляций Т-хелперов в большинстве иммунных реакций неясен. Генетическая структура организма — ещё один важный фактор, определяющий характер дифференцировки Т-клеток. У некоторых инбредных штаммов мышей развиваются Th2-реакции на те же микробы, которые стимулируют дифференцировку Th1 у большинства других штаммов. Штаммы мышей, у которых развивается Th2-доминантная реакция, восприимчивы к внутриклеточным инфекциям. Возможно, но не доказано, что люди также могут различаться по своей склонности к развитию реакций Th1-, Th2- или Th17-типов, в зависимости от унаследованных генов (Nakayama et al. 2017; Patel, Kuchroo 2015; Pulendran, Artis 2012).

Цитокиновые профили дифференцирующихся клеточных субпопуляций контролируются факторами транскрипции, которые активируют экспрессию генов цитокинов, и модификациями хроматина, влияющими на доступность этих факторов для промоторов и регуляторных элементов генов цитокинов. Сами факторы транскрипции активируются сигналами от ТКР и универсальных рецепторов врождённого иммунитета, костимуляторов и рецепторов цитокинов. Каждая субпопуляция экспрессирует свой характерный набор факторов транскрипции. По мере поляризации Т-хелперов локусы генов, кодирующие характерные цитокины этих клеток, подвергаются гистоновым модификациям (метилирование и ацетилирование), а также процессам ремоделирования хроматина. Эти механизмы обеспечивают доступность данных локусов для РНК-полимеразы и факторов транскрипции, в то время как локусы для других цитокинов (тех, которые не секретируются этой субпопуляцией) находятся в недоступном для хроматина состоянии (Kanno et al. 2012; Mazzoni et al. 2019; Sallusto 2016; Schmitt, Ueno 2015). Таким образом, гены цитокинов, характерные для определённой субпопуляции, становятся чувствительными к антигену, тогда как гены, кодирующие цитокины, не продуцируемые этой субпопуляцией, остаются неактивными. Эти эпигенетические

изменения передаются по наследству потомству пролиферирующих клеток, гарантируя, таким образом, что эффекторные Т-клетки становятся стабильно вовлеченными в выработку определённого набора цитокинов.

Каждая субпопуляция дифференцированных эффекторных клеток секретирует цитокины, способствующие её собственному развитию и подавляющие развитие других подгрупп. Так, IFN γ , секретируемый Th1-клетками, стимулирует дальнейшую дифференцировку Th1 и ингибирует образование Th2- и Th17-клеток, а IL-4, секретируемый Th2-клетками, способствует дифференцировке Th2. Таким образом, как только иммунный ответ развивается по одному эффекторному пути, он становится всё более поляризованным в этом направлении. Наиболее сильная поляризация наблюдается при хронических инфекциях или при хроническом воздействии антигенов окружающей среды. Дифференцировке и последующей клеточной поляризации способствуют и микроорганизмы, что отражает способность иммунной системы оптимально реагировать на микробную инвазию (Sungnak et al. 2019; Tubo, Jenkins 2014).

Th1-тип — основная популяция эффекторных Т-клеток, обеспечивающих защиту макроорганизма от патогенов, использующих внутриклеточный тип паразитирования. Их дифференцировка обусловлена, главным образом, цитокинами IL-12 и IFN γ , секретируемыми дендритными клетками (ДК), Мф, NK-клетками (natural killer cells), в ответ на микробную активацию (микобактерии, листерии, лейшмании, вирусы, риккетсии и др.). Общей чертой этих инфекций является то, что они вызывают врождённые иммунные реакции, связанные с секрецией определённых цитокинов (IL-12, IL-18 и IFN I типа). Все они способствуют развитию Th1-типа, а IL-12, вероятно, является наиболее мощным стимулятором. Многие микробы активируют NK-клетки к выработке IFN γ , способствующего дифференцировке в Th1-тип, а также воздействуют на ДК и Мф, вызывая повышенную секрецию IL-12. Кроме того, IFN γ ингибирует дифференцировку «наивных» CD4⁺ Т-клеток в субпопуляции Th2- и Th17-типов, способствуя, таким образом, поляризации иммунного ответа в одном направлении. Т-клетки могут дополнительно усиливать выработку цитокинов ДК и Мф благодаря тому, что CD40L активированных Т-клеток взаимодействует с CD40 АПК и стимулирует секрецию IL-12 (Walker, McKenzie 2018; Wynn 2015; Wynn et al. 2013).

IFN- γ и IL-12 стимулируют дифференцировку Th1 путём активации транскрипционных

факторов T-BET, STAT1 и STAT4. T-BET, представитель семейства транскрипционных факторов T-box, индуцируется «наивными» CD4⁺ Т-клетками в ответ на стимуляцию антигеном и IFN γ . IFN γ также активирует преобразователь сигнала и активатор транскрипции 1 (signal transducer and activator of transcription 1 — STAT1), который, в свою очередь, стимулирует экспрессию T-BET. Затем T-BET стимулирует выработку IFN γ посредством комбинации прямой активации транскрипции гена *IFNG* и индуцирования ремоделирования хроматина промоторной области *IFNG*. Способность IFN γ стимулировать экспрессию T-BET и способность T-BET усиливать транскрипцию IFN γ создают положительную петлю амплификации, которая стимулирует дифференцировку Т-клеток в направлении фенотипа Th1-типа. IL-12 способствует дифференцировке Th1, связываясь с рецепторами CD4⁺ Т-клеток, стимулированных антигеном, и активируя транскрипционный фактор STAT4, который дополнительно усиливает выработку IFN γ (Ivashkiv 2018; Pritchard et al. 2019; Sica, Mantovani 2012; Szabo et al. 2000).

Основная функция Th1-клеток заключается в активации Мф, а также в развитии реакций гиперчувствительности, характерных для многих воспалительных процессов. Некоторые из них сопровождаются гранулематозным воспалением и хроническим течением. IFN γ — основной цитокин, активирующий Мф. Его секретируют CD4⁺Th1-клетки, ILCs, NK-клетки и CD8⁺Т-клетки в ответ на экспрессию лигандов на поверхности инфицированных или стрессовых клеток-хозяев или в ответ на IL-12; в этих условиях IFN- γ функционирует как медиатор врождённого иммунитета. При адаптивном иммунитете Т-клетки продуцируют IFN- γ в ответ на распознавание антигена, а выработка IL-12 и IL-18 усиливается (Wynn et al. 2013; Zheng, Flavell 1997). Рецептор для IFN- γ состоит из двух структурно гомологичных полипептидов — IFN γ R1 и IFN γ R2. IFN- γ связывается с двумя рецепторными цепями и индуцирует их димеризацию. Это приводит к активации связанных JAK1- и JAK2-киназ и, в конечном счёте, к фосфорилированию и димеризации STAT1, что стимулирует транскрипцию нескольких генов. Гены, активируемые IFN- γ , кодируют множество молекул, опосредующих биологическую активность этого цитокина. Th1, кроме IFN- γ , секретируют фактор некроза опухоли (tumor necrosis factor — TNF), способствующий привлечению других клеток и усилению воспаления. Как ни странно, Th1 также являются источниками IL-10, ингибирующего

ДК и Мф и, таким образом, подавляющего активацию Th1. Это пример отрицательной обратной связи в иммунном ответе Т-клеток (Ivashkiv 2018; Sungnak et al. 2019).

Классическая активация Мф, опосредованная Th1, осуществляется контактно-опосредованными сигналами CD40L–CD40 и IFN- γ , что обеспечивает их дифференцировку в M1-макрофаги. Сигналы CD40 активируют фактор ядерной транскрипции κB (nuclear factor κB — NF- κB) и активационный белок 1 (activation protein 1 — API), а IFN- γ активирует фактор транскрипции STAT1. Эти факторы транскрипции вместе индуцируют экспрессию генов, кодирующих несколько ферментов, которые локализуются в фаголизосомах Мф, включая индуцируемую синтазу оксида азота (NO), стимулирующую выработку NO, и лизосомальных ферментов. Активация Мф также связана с накоплением фермента фагоцитарной оксидазы в мембране фаголизосом, который индуцирует выработку активных форм кислорода (АФК) (хотя это менее заметно, чем у нейтрофилов). Необходимость взаимодействия поверхностных молекул CD40 макрофагов и CD40L Т-клеток гарантирует, что Мф, представляющие антигены Т-клеткам, также будут наиболее эффективно активироваться Т-клетками. Активированные Мф лизируют фагоцитированные микробы главным образом под действием NO, АФК и лизосомальных ферментов. Однако эти токсичные молекулы могут попадать в соседние ткани, где они не только нейтрализуют внеклеточно паразитирующие микробы, но и повреждают нормальные ткани (Murphy, Stockinger 2010; Schmitt, Ueno 2015; Sica, Mantovani 2012).

Как оказалось, Th1-клетки имеют критическое значение в развитии наследственных иммунодефицитов, связанных с развитием клеточно-опосредованного иммунодефицита против внутриклеточных патогенов. Их сопровождают гомозиготные мутации, влияющие на рецепторы IFN γ , IL-12 и STAT1, которые вызывают дефекты в развитии Th1-клеток. Пациенты с этими наследственными мутациями подвержены заражению микобактериями туберкулеза, другими низковирулентными микобактериями окружающей среды и ослабленным штаммом живой туберкулезной палочки *Mycobacterium bovis*, используемым в вакцине БЦЖ (бацилла Кальметта–Герена, *bacillus Calmette–Guerin–BCG*). Эти индивидуумы также подвержены заражению сальмонеллами, паразитарным инвазиям, что еще раз подтверждает критическую роль Th1-клеток в защите от внутриклеточных патогенов. Некоторые

пациенты вырабатывают аутоантитела против IFN γ и также восприимчивы к микобактериальным инфекциям. Люди с наследственными мутациями гена *CD40L* (X-сцепленный гипер-IgM-синдром) и мыши, у которых ген *CD40* или *CD40L* нокаутирован, восприимчивы к внутриклеточным патогенам, а также к *Pneumocystis jiroveci*, для уничтожения которых требуется активация Мф. Иммунные реакции, связанные с Th1-клетками, нередко сопровождаются повреждениями тканей при различных хронических воспалительных заболеваниях (Sallusto 2016; Schorer et al. 2019).

Th2-клетки активируют защитные механизмы против патогенов, использующих внеклеточный тип паразитирования. Они играют центральную роль в развитии аллергических заболеваний, а также считается, что Th2-клетки играют важную роль в восстановлении тканей. Дифференцировка Th2-клеток зависит от IL-4, который является продуктом Th2-клеток, антиген-стимулированных Т-клеток, тучных клеток и, возможно, ILC2, а также секретируется другими клетками, расположенными вблизи активированных Т-клеток. Созреванию и дифференцировке Th2-клеток способствуют IL-25, IL-33 и стромальный лимфопоэтин тимуса, секретируемые эпителиальными и другими клетками и участвующие в активации ILC2. IL-4, стимулируя дифференцировку Th2, активирует транскрипционный фактор STAT6, который вместе с сигналами ТКР индуцирует экспрессию GATA3, что необходимо для секреции IL-4, IL-5 и IL-13. GATA3, взаимодействуя с промоторами этих генов цитокинов, вызывает перестройку хроматина, которая открывает доступ к локусу другим факторам транскрипции. Это похоже на то, как T-BET влияет на экспрессию IFN- γ . GATA3 обеспечивает стабильную привязку дифференцирующихся клеток к фенотипу Th2, усиливая собственную экспрессию посредством положительной обратной связи. Кроме того, GATA3 блокирует дифференцировку Th1, подавляя экспрессию сигнальной цепи рецептора IL-12. У нокаут-мышей, у которых отсутствуют IL-4, STAT6 или GATA3, нарушены реакции Th2-типа (Nakayama et al. 2017; Schmitt, Ueno 2015; Sungnak et al. 2019; Van Dyken, Locksley 2013).

IL-4, основной цитокин Th2-клеток, функционирует и как индуктор, и как эффектор этих клеток. Он относится к семейству четырех- α -спиральных цитокинов I типа. Основными клеточными источниками IL-4 являются Th2, ILC2s и активированные тучные клетки. Рецептор IL-4 состоит из цитокинсвязывающей α -цепи, которая является членом семейства цитокиновых

рецепторов I типа, связанных с γ с-цепью, разделяемой другими цитокиновыми рецепторами. Рецептор IL-4R α с передает сигналы по пути JAK-STAT, включающему JAK1, JAK3 и STAT6, а также по пути, который включает белок-субстрат инсулинового ответа 2. Активированный STAT6 индуцирует транскрипцию генов, отвечающих за многие действия этого цитокина. IL-4 оказывает биологические эффекты и на другие типы клеток (Walker, McKenzie 2018; Wynn 2015; Zheng, Flavell 1997).

Продуцируемые Tfh-клетками IL-4 и IL-13 стимулируют переключение тяжелой цепи Ig B-клеток на синтез изотипа IgE. IL-4 также усиливает переключение на синтез IgG4, но значение этой роли IL-4 неясно, поскольку эти подклассы IgG не связываются с Fc-рецепторами фагоцитов и не активируют комплемент. IL-4 и IL-13 стимулируют усиление экспрессии молекул адгезии эндотелиальными клетками и секрецию хемокинов, связывающихся с рецепторами, экспрессируемыми эозинофилами. IL-4 вместе с IL-13 способствуют альтернативной форме активации Mф, которая отличается от активации IFN γ . Они подавляют классическую активацию макрофагов. Кроме того, IL-4 и IL-13 стимулируют перистальтику желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). А IL-13 также увеличивает секрецию слизи эпителиальными клетками дыхательных путей и кишечника. Оба эффекта способствуют уничтожению микробов на поверхности эпителия (Nakayama et al. 2017; Sungnak et al. 2019; Van Dyken, Locksley 2013).

IL-13 структурно и функционально схож с IL-4, относится к семейству четырех- α -спиральных цитокинов I типа. IL-13 продуцируется в основном Th2-клетками, но ILC2 и другие лейкоциты также могут секретировать этот цитокин. Рецептор IL-13 является гетеродимером цепи IL-4R α и цепи IL-13R α 1. Этот комплекс связывает как IL-4, так и IL-13 с высокой аффинностью, а также передает сигналы по JAK1, JAK3 и STAT6-путям. Рецептор экспрессируется широким спектром клеток, включая B-клетки, мононуклеарные фагоциты, ДК, эозинофилы, базофилы, фибробласты, эндотелиальные клетки и эпителиальные клетки бронхов. Несмотря на то что IL-13 работает совместно с IL-4, некоторые его эффекты перекрывают действия IL-4, а другие отличаются. IL-13 и IL-4 могут активировать B-клетки для переключения на синтез IgE и другие изотипы IgG, рекрутируют лейкоциты, и оба участвуют в альтернативной активации Mф. IL-13 стимулирует выработку слизи эпителиальными клетками дыхательных путей, что является важным компонентом ал-

лергических реакций, таких как астма. Но в отличие от IL-4, IL-13 не участвует в дифференцировке Th2 (Schmitt, Ueno 2015; Sungnak et al. 2019).

IL-5 является активатором эозинофилов и служит основным связующим звеном между активацией T-клеток и эозинофильным воспалением. Он продуцируется в основном Th2-клетками и ILC2s. Рецептор IL-5 представляет собой гетеродимер, состоящий из уникальной α -цепи и общей β -цепи (β c), которая также является частью рецепторов IL-3 и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor — GM-CSF). Основной сигнальный путь, индуцируемый IL-5, включает активацию зрелых эозинофилов, стимулирование роста и дифференцировки эозинофилов. Эозинофилы экспрессируют Fc-рецепторы, специфичные для IgA и некоторых изотипов IgG, и, таким образом, способны связываться с гельминтами, которые покрыты этими антителами (Tubo, Jenkins 2014; Van Dyken, Locksley 2013; Walker, McKenzie 2018).

Альтернативная активация Mф IL-4 и IL-13 способствует их дифференцировке в M2-клетки, синтезу коллагена и фиброзу. M2-Mф секретируют цитокины, прекращающие воспаление и иницирующие восстановление повреждённых тканей. M2-Mф, а также сами Th2-клетки индуцируют образование рубцов, секретируют факторы роста, которые стимулируют пролиферацию фибробластов (тромбоцитарный фактор роста), синтез коллагена (IL-13, трансформирующий фактор роста- β (transforming growth factor β — TGF- β)) и ангиогенез (фибробластный фактор роста). Как видим, для Mф характерна биологическая гетерогенность. Однако M1- и M2-Mф, вероятно, не являются фиксированными субпопуляциями, так как описаны и другие субпопуляции (Sica, Mantovani 2012; Wynn et al. 2013).

Th17 в основном участвует в привлечении нейтрофилов и, в меньшей степени, моноцитов к очагам инфекции и воспаления. Некоторые цитокины, секретлируемые Th17, поддерживают целостность эпителиальных барьеров и также вносят значительный вклад в развитие хронических воспалительных процессов. Развитие клеток Th17 стимулируется провоспалительными цитокинами (IL-6, IL-1, IL-23), вырабатываемыми в ответ на воздействие бактерий и грибов. Взаимодействие дектина-1 с ДК является сигналом для выработки этих цитокинов. IL-6 и IL-1 стимулируют ранние стадии дифференцировки

Th17, а IL-23 может быть более важным для пролиферации и поддержания дифференцированных Th17. Важным аспектом дифференцировки Th17 является то, что TGF- β , который продуцируется многими типами клеток и является противовоспалительным цитокином, способствует развитию Th17 при наличии других медиаторов воспаления, таких как IL-6 или IL-1. Дифференцировка Th17 ингибируется IFN γ и IL-4; следовательно, сильные реакции Th1 и Th2, как правило, подавляют развитие Th17 (Cua et al. 2003; Ivanov et al. 2006; Mazzoni et al. 2019; McGeachy et al. 2019; Stockinger, Omenetti 2017).

Дифференцировка и созревание Th17 зависят от транскрипционных факторов ROR γ t и STAT3. TGF- β и, главным образом, IL-6 и IL-1 взаимодействуют, индуцируя выработку ROR γ t, фактора транскрипции, относящегося к семейству рецепторов ретиноевой кислоты. ROR γ t — белок, кодируемый геном *RORC*, поэтому иногда этот белок называют ROR α . IL-6 активирует транскрипционный фактор STAT3, который совместно с ROR γ t управляет эффектами Th17. Th17, по-видимому, в избытке присутствуют в тканях слизистых оболочек, особенно в ЖКТ, что позволяет предположить, что тканевая среда влияет на образование этой субпопуляции клеток, обеспечивая высокие локальные концентрации TGF- β и воспалительных цитокинов. Также полагают, что Th17 могут быть особенно важны в борьбе с кишечными инфекциями и в развитии воспалительных процессов в ЖКТ. Развитие клеток Th17 в ЖКТ зависит от микробиоты кишечника. У мышей бактерии, относящиеся к роду *Clostridium*, являются мощными индукторами Th17 (Ivanov et al. 2006; Kanno et al. 2012; Nielsen et al. 2017).

Основная функция Th17-типа заключается в уничтожении внеклеточных бактерий и грибов, главным образом путём индуцирования нейтрофильного воспаления. Важность этой роли клеток Th17 иллюстрируется наследственным заболеванием, синдромом Джоба, которое вызывается мутациями в STAT3, приводящими к дефектному развитию Th17, и характеризуется повышенной восприимчивостью к бактериальным и грибковым агентам. Нарушение функции Th17 также связано с хроническим кожно-слизистым кандидозом. У пациентов, страдающих аутоиммунным полиэндокринным синдромом, вырабатываются аутоантитела против IL-17, что способствует развитию у них кандидоза. У пациентов с мутациями гена *RORC*, кодирующего ROR γ t, являющийся каноническим фактором транскрипции Th17, обнаруживаются дефекты не только в секреции IL-17, но и в продукции IFN- γ ,

классического цитокина Th1 (Patel, Kuchroo 2015; Stockinger, Omenetti 2017; Walker, McKenzie 2018).

Th17-типа задействованы в патогенезе псориаза, воспалительных заболеваний кишечника, ревматоидного артрита и рассеянного склероза. Поэтому препараты, блокирующие дифференцировку и созревание Th17, эффективны в лечении псориаза, но не помогают при болезни Крона, воспалительных заболеваниях кишечника, несмотря на обилие клеток Th17 в кишечнике. Видимо, роль этих клеток при болезни Крона остаётся неопределённой. Таким образом, при некоторых хронических воспалительных заболеваниях как IL-17, так и IFN- γ могут способствовать развитию заболевания. Эти два цитокина секретируются субпопуляцией Th17 или смесью клеток Th17 и Th1 в очагах поражения (Wynn 2015).

IL-17 — необычный цитокин, поскольку ни он, ни его рецептор не гомологичны ни одной другой известной паре цитокин–рецептор. Семейство IL-17 включает шесть структурно родственных белков, из которых наиболее сходными являются IL-17A и IL-17F, а иммунологические функции этого семейства цитокинов опосредуются главным образом IL-17A. IL-17A продуцируется клетками Th17, а также ILC3s и некоторыми $\gamma\delta$ - и CD8⁺-Т-клетками. IL-17 и рецептор к нему являются мультимерными и экспрессируются широким спектром клеток. Они активируют NF- κ B и другие факторы транскрипции. IL-17 является важным связующим звеном между адаптивным иммунитетом, опосредованным Т-клетками, и острой воспалительной реакцией. При активации Th17 эти реакции протекают более тяжело и длительно, чем при врождённом иммунитете, когда Т-клетки не задействованы. IL-17 выполняет несколько важных функций в защите организма. Главные из них — активация нейтрофилов, стимуляция секреции IL-8, TNF, привлекающих нейтрофилы, в меньшей степени моноциты к месту активации Т-клеток. С IL-17 также связано усиление секреции G-CSF и экспрессия его рецепторов, усиление секреции антимикробных белков, включая дефензины, различными типами клеток (Tubo, Jenkins 2014; Wynn et al. 2013).

IL-22 относится к семейству цитокинов II типа, секретируется активированными Th17, некоторыми NK-клетками и ILC. IL-22, секретируемый Th17 в эпителиальных тканях, особенно кожи и ЖКТ, обеспечивает целостность эпителия, усиливая его барьерные функции, стимулирует репаративные реакции и индуцирует секрецию антимикробных пептидов, в частности дефензинов. Рецептор IL-22 представляет собой

гетеродимер, в котором одна из цепей является компонентом рецептора IL-10. IL-22 свои биологические эффекты осуществляет через JAK1, TYK2 и STAT3. Кроме того, IL-22 способствует воспалению, частично стимулируя выработку эпителием хемокинов, и поэтому может быть вовлечён в повреждение тканей при воспалительных реакциях (Sungnak et al. 2019).

IL-21 секретируется активированными CD4⁺ Т-клетками, включая Th17-типа и Tfh-клетки. Он оказывает широкий спектр эффектов на В-, Т- и НК-клетки. Рецептор IL-21 относится к семейству цитокиновых рецепторов I типа, состоит из лиганд-связывающей цепи и γ с-субъединицы и активирует сигнальный путь JAK-STAT, в котором STAT3 играет особенно важную роль. IL-21 стимулирует секрецию антител, особенно в реакциях, которые происходят в зародышевых центрах, стимулирует дифференцировку Tfh. IL-21 также усиливает пролиферацию, дифференцировку и эффекторные функции CD8⁺ и НК-клеток (Godfrey et al. 2015).

Как видим, среди субпопуляции Т-хелперов наиболее изучены и описаны биологические характеристики Th1, Th2 и Th17. Однако установлено и несколько других субпопуляций, одни относятся к CD4⁺ Т-клеткам, а другие не относятся ни к линии CD4, ни к линии CD8. Так, активация CD4⁺ Т-клеток в присутствии TGF- β и IL-4 приводит к образованию популяции эффекторных клеток, секретирующих преимущественно IL-9 и Th9. Th9 в избытке содержатся в коже и слизистых, активируют тучные клетки и задействованы в развитии аллергических заболеваний, включая атопический дерматит и астму. Другая субпопуляция CD4⁺ Т-клеток — Th22 преимущественно секретируют IL-22, функции которого рассмотрены выше. Роль этой субпопуляции в защите организма от инфекций или в иммунологических дисфункциях чётко не установлена отчасти потому, что уникальная транскрипционная сигнатура этих клеток была определена не так точно и существует вероятность того, что они являются переходными состояниями при дифференцировке других стабильных субпопуляций (Mazzoni et al. 2019).

Существуют и другие субпопуляции Т-лимфоцитов, которые не относятся ни к CD4⁺-, ни к CD8⁺-лимфоцитам. Они обладают отличительными характеристиками и выполняют специализированные функции по защите организма. Наиболее типичными из этих лимфоцитов являются $\gamma\delta$ Т-клетки, естественные Т-киллеры (natural killer T — NKT) и инвариантные Т-клетки, ассоциированные со слизистой оболочкой (mucosal-associated invariant T — MAIT). Все три

типа клеток имеют общие характеристики, отличающие их от CD4⁺- и CD8⁺-Т-клеток. Они распознают широкий спектр антигенов, многие из которых не являются пептидами, и эти антигены не презентуются молекулами главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex — MHC) I и II класса АПК. Антигенные рецепторы $\gamma\delta$ Т-, NKT- и MAIT-клеток имеют ограниченное разнообразие, что позволяет предположить, что все три типа клеток, возможно, эволюционировали для распознавания небольшой группы микробных антигенов. Также возможно, что эти клетки в основном реагируют не на конкретные антигены, а на цитокины, вырабатываемые в очагах воспаления. Данные особенности свидетельствуют, что эти субпопуляции Т-клеток находятся на стыке врождённого и адаптивного иммунитета. Все три типа клеток в избытке встречаются в эпителиальных тканях. Им принадлежат следующие основные функции: ранняя защита от микробов, колонизирующих эпителий, контроль клеток, подвергшихся стрессу, инфицированию или повреждению дезоксирибонуклеиновой кислоты, секреция цитокинов, влияющих на последующие адаптивные иммунные реакции (Nielsen et al. 2017; Tubo, Jenkins 2014).

Т-клетки, экспрессирующие $\gamma\delta$ ТКР, представляют собой линию, отличную от более многочисленных $\alpha\beta$ Т-клеток. Процентное содержание $\gamma\delta$ Т-клеток сильно варьирует в разных тканях и видах, но в целом менее 5% всех Т-клеток экспрессируют эту форму ТКР. Гетеродимер $\gamma\delta$ связывается с CD3- и ζ - белками таким же образом, как и гетеродимеры $\alpha\beta$ ТКР, а индуцируемые ТКР сигнальные события, типичные для Т-клеток, экспрессирующих $\alpha\beta$, также наблюдаются в $\gamma\delta$ Т-клетках. Хотя в теории потенциальное разнообразие $\gamma\delta$ ТКР даже больше, чем разнообразие $\alpha\beta$ ТКР. Однако в действительности представлено только ограниченное число γ - и δ V-областей, а разнообразие соединений практически отсутствует (Murphy, Stockinger 2010).

Различные популяции $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов развиваются в разные периоды онтогенеза, содержат различные V-области в своих антигенных рецепторах, находятся в разных тканях и обладают ограниченной способностью к рециркуляции между этими тканями. У мышей многие $\gamma\delta$ Т-клетки кожных покровов развиваются в неонатальном периоде жизни и экспрессируют один конкретный ТКР практически без изменений в V-области, в то время как $\gamma\delta$ Т-клетки во влагалище, матке и языке появляются позже и экспрессируют ТКР с другой V-областью. Ограниченное разнообразие $\gamma\delta$ ТКР во многих

тканях позволяет предположить, что антигены, распознаваемые этими рецепторами, могут принадлежать различным типам клеток или микробов, которые обычно встречаются в этих тканях. Одной из особенностей $\gamma\delta$ Т-клеток является их обилие в эпителиальных тканях определенных видов. Например, более 50% интраэпителиальных лимфоцитов в слизистой оболочке тонкой кишки мышей и цыплят являются $\gamma\delta$ Т-клетками. В коже мышей многие интраэпидермальные Т-клетки экспрессируют рецептор $\gamma\delta$. У людей аналогичные популяции клеток не столь многочисленны; только около 10% интраэпителиальных Т-клеток кишечника человека экспрессируют $\gamma\delta$ ТКР. $\gamma\delta$ Т-клетки в лимфоидных органах экспрессируют более разнообразные ТКР, чем эпителиальные $\gamma\delta$ Т-клетки (Kanno et al. 2012; Nielsen et al. 2017).

$\gamma\delta$ Т-клетки не распознают антигены, представленные в сайтах главного комплекса гистосовместимости, и не ограничены им. Некоторые клоны $\gamma\delta$ Т-клеток распознают небольшие фосфорилированные молекулы, алкиламины или липиды, которые обычно встречаются у микобактерий и других микробов и которые могут быть презентированы неклассическими молекулами, подобными МНС I класса. Другие $\gamma\delta$ Т-клетки распознают белковые или небелковые антигены, которые не требуют обработки или какого-либо определённого типа АПК для их представления. Часть $\gamma\delta$ Т-клеток активируется микробными белками теплового шока. Рабочая гипотеза, объясняющая специфичность $\gamma\delta$ Т-клеток, заключается в том, что они могут распознавать антигены, которые часто встречаются на границе эпителиальных тканей и внешней среды. Основные функции $\gamma\delta$ Т-клеток известны, но их биологические эффекты по поддержанию нормальных иммунных реакций остаются малоизученными. Было высказано предположение, что эта субпопуляция Т-клеток обеспечивает защиту эпителия от контаминации микробами до активации антигенспецифичных $\alpha\beta$ Т-клеток. Однако у мышей, у которых отсутствуют $\gamma\delta$ Т-клетки, лишь незначительно повышена восприимчивость к инфекционным агентам. Эти клетки также могут быть вовлечены в воспалительные процессы (Provine, Klenerman 2020; Sallusto 2016).

НКТ — небольшая популяция Т-клеток, экспрессирующая такие маркеры, как CD56, которые регистрируются на НК-клетках. α -Цепи ТКР, экспрессируемые НКТ-клетками, имеют ограниченное разнообразие, преимущественно связанное с V-областью, которая кодируется сегментом гена *Va24-Jal8* с небольшим разнообразием соединений или вообще без него. Из-за

такого ограниченного разнообразия эти клетки также называют инвариантными НКТ-клетками (iНКТ). Существуют и другие НКТ-клетки, которые имеют довольно разнообразные антигенные рецепторы. Все ТКР НКТ-клеток распознают липиды, которые связаны с молекулами, подобными МНС класса I — CDI. НКТ-клетки специфичны к липидным антигенам, после активации способны секретировать IL-4 и IFN- γ . Они способствуют В-клеткам маргинальной зоны селезёнки секретировать антитела против липидных антигенов. НКТ-клетки могут опосредовать защитные врождённые иммунные реакции против некоторых патогенов, таких как микобактерии (клеточные стенки которых богаты липидами), а iНКТ-клетки могут даже регулировать адаптивные иммунные реакции, главным образом путём секреции цитокинов. Однако роль этих клеток в противоинфекционном иммунитете неясна (Kanno et al. 2012; Sallusto 2016).

iНКТ-клетки, ассоциированные со слизистой оболочкой (MAIT) — субпопуляция Т-клеток, экспрессирующая инвариантный $\alpha\beta$ ТКР, который использует перестроенный сегмент гена *Va7.2-Ja33*. Клетки MAIT распознают грибковые и бактериальные метаболиты, представленные неполимерной молекулой, подобной МНС I класса — MR1 (МНС class I-related protein 1 — белок, связанный с МНС I класса, белок 1). Большинство MAIT-клеток являются CD8⁺-лимфоцитами и могут быть активированы либо с помощью MR1-ограниченной презентации производных микробного рибофлавина, либо непосредственно цитокинами, включая IL-12 и IL-18. Эффекторные функции клеток MAIT включают секрецию IFN γ и TNF. Эти клетки содержатся в крови, ЖКТ и печени; на их долю приходится около 50% всех Т-клеток в печени человека. Учитывая их обилие в печени, возможно, что они представляют собой важный барьер для кишечной флоры, которая преодолела эпителиальный барьер кишечника и попала в кровь (Mori et al. 2016; Tubo, Jenkins 2014).

Заключение

Клеточно-опосредованный иммунитет — это адаптивный иммунный ответ, стимулируемый микробами, использующими внутриклеточный тип паразитирования. Он опосредуется Т-лимфоцитами и может передаваться от иммунизированных к «наивным» индивидуумам Т-клетками, а не антителами. Наивные CD4⁺ Т-лимфоциты могут дифференцироваться в различные типы специализированных

эффекторных Т-клеток, включая: Th1-клетки, секретируют IFN γ и обеспечивают защиту от внутриклеточных патогенов; Th2-клетки секретируют IL-4 и IL-5, способствующие секреции IgE-эозинофилами/тучными клетками и развитию иммунных реакций против гельминтов; Th17 участвуют в воспалительных процессах и обеспечивают защиту от внеклеточных грибов и бактерий. Дифференцировка «наивных» CD4⁺ Т-клеток индуцируется цитокинами, продуцируемыми АПК, Т-лимфоцитами и другими клетками. Программа дифференцировки регулируется факторами транскрипции, которые способствуют экспрессии генов цитокинов Т-клетками и эпигенетическими изменениями в локусах генов цитокинов, которые могут быть связаны со стабильной привязанностью к определённой субпопуляции. Каждая субпопуляция секретирует цитокины, усиливающие её созревание и дифференцировку и супрессирующие развитие других субпопуляций, что приводит к поляризации реакции. Th1-клетки распознают антигены микробов, попавших в организм фагоцитов, активируют фагоциты для уничтожения микробов. Активация макрофагов Th1-клетками опосредована взаимодействиями IFN γ и CD40L–CD40. Активированные Мф лизируют фагоцитированные микробы, попавшие в фаголизосомы, под действием АФК, нитроксидных радикалов и ферментов (классическая активация макрофагов). Активированные Мф поддерживают воспаление и могут повреждать ткани. Th2-клетки распознают антигены, экспрессируемые внеклеточно паразитирующими микробами, а также аллергены. IL-4 способствует переключению В-лимфоцитов на синтез IgE, что способствует дегрануляции тучных клеток. IL-5, секретируемый активированными Th2-клетками, активирует эозинофилы, способствуя высвобождению содержимого специфических гранул, что может повреждать ткани хозяина. IL-4 и IL-13 вместе обеспечивают защиту эпителиальных барьеров, индуцируют альтернативную форму активации Мф, контролирующую воспаление и опосредующих восстановление

тканей и фиброз. Th17 стимулируют активацию нейтрофилов, которые уничтожают внеклеточные бактерии и грибки и поддерживают целостность эпителия. Th17 также могут играть важную роль в предотвращении повреждения тканей при аутоиммунных заболеваниях. $\gamma\delta$ Т-клетки, естественные киллерные Т-клетки и инвариантные Т-клетки, ассоциированные со слизистой оболочкой, — это Т-клетки, которые экспрессируют рецепторы ограниченного разнообразия и распознают различные антигены без необходимости представления, связанного с главным комплексом гистосовместимости (Moskalev et al. 2024). Эти клетки продуцируют цитокины и могут способствовать защите организма от патологических воспалительных процессов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest, either existing or potential.

Вклад авторов

- а. Москалев Александр Витальевич — разработка общей концепции, написание статьи, анализ данных;
- б. Апчел Василий Яковлевич — дизайн исследования, написание статьи, анализ данных;
- в. Никитина Екатерина Александровна — написание статьи, анализ данных.

Author Contributions

- a. Alexander V. Moskalev — conceptualization, manuscript writing, data analysis;
- b. Vasily Ya. Apchel — research design, editing, manuscript writing, data analysis;
- c. Ekaterina A. Nikitina — manuscript writing, data analysis.

References

- Baumjohann, D., Ansel, K. M. (2013) MicroRNA-mediated regulation of T helper cell differentiation and plasticity. *Nature Reviews Immunology*, vol. 13, no. 9, pp. 666–678. <https://doi.org/10.1038/nri3494> (In English)
- Суа, D. J., Sherlock, J., Chen, Y. et al. (2003) Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature*, vol. 421, no. 6924, pp. 744–748. <https://doi.org/10.1038/nature01355> (In English)
- Godfrey, D. I., Uldrich, A. P., McCluskey, J. et al. (2015) The burgeoning family of unconventional T cells. *Nature Immunology*, vol. 16, no. 11, pp. 1114–1123. <https://doi.org/10.1038/ni.3298> (In English)

- Ivanov, N., McKenzie, B. S., Zhou, L. et al. (2006) The orphan nuclear receptor ROR γ directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells. *Cell*, vol. 126, no. 6, pp. 1121–1133. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.07.035> (In English)
- Ivashkiv, L. B. (2018) IFN γ : signalling, epigenetics and roles in immunity, metabolism, disease and cancer immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*, vol. 18, no. 9, pp. 545–558. <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0029-z> (In English)
- Kanno, Y., Vahedi, G., Hirahara, K. et al. (2012) Transcriptional and epigenetic control of T helper cell specification: molecular mechanisms underlying commitment and plasticity. *Annual Review of Immunology*, vol. 30, pp. 707–731. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-020711-075058> (In English)
- Mackanness, G. B. (1962) Cellular resistance to infection. *Journal of Experimental Medicine*, vol. 116, no. 3, pp. 381–406. <https://doi.org/10.1084/jem.116.3.381> (In English)
- Mazzoni, A., Maggi, L., Liotta, F. et al. (2019) Biological and clinical significance of T helper 17 cell plasticity. *Immunology*, vol. 158, no. 4, pp. 287–295. <https://doi.org/10.1111/imm.13124> (In English)
- McGeachy, M. J., Cua, D. J., Gaffen, S. L. (2019) The IL-17 family of cytokines in health and disease. *Immunity*, vol. 50, no. 4, pp. 892–906. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.021> (In English)
- Mori, L., Lepore, M., De Libero, G. (2016) The immunology of CD1- and MR1-restricted T cells. *Annual Review of Immunology*, vol. 34, pp. 479–510. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032414-112008> (In English)
- Moskalev, A. V., Apchel, V. Ya., Nikitina, E. A. (2024) Sovremennye aspekty organizatsii molekul glavnogo kompleksa gistosovmestimosti i osobennosti razvitiya immunnogo otveta [Modern aspects of the organization of molecules of the main histocompatibility complex and the development of the immune response]. *Integrativnaya fiziologiya — Integrative Physiology*, vol. 5, no. 3, pp. 261–282. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-3-261-282> (in Russian)
- Moskalev, A. V., Gumilyevsky, B. Yu., Apchel, V. Ya., Tsygan, V. N. (2019) T-limfotsity — “tsenzornye” kletki immunoj sistemy [T-lymphocytes are “censored” cells of the immune system]. *Vestnik Rossiyskoy Voennomeditsinskoy akademii — Bulletin of the Russian Military Medical Academy*, vol. 21, no. 2, pp. 191–197. <https://doi.org/10.17816/brmma25943> (in Russian)
- Moskalev, A. V., Gumilyevsky, B. Yu., Apchel, V. Ya., Tsygan, V. N. (2022a) Kletochnye i gumoralnye factory vrozhdennogo protivovirusnogo immuniteta [Cellular and humoral factors of innate antiviral immunity]. *Vestnik Rossiyskoy Voennomeditsinskoy akademii — Bulletin of the Russian Military Medical Academy*, vol. 24, no. 4, pp. 751–764. <https://doi.org/10.17816/brmma108136> (in Russian)
- Moskalev, A. V., Gumilevsky, B. Yu., Apchel, V. Ya., Tsygan, V. N. (2022b) Osobennosti rasvitiya adaptivnogo protivovirusnogo immunnogo otveta [Features of the development of an adaptive antiviral immune response]. *Vestnik Rossiyskoy Voennomeditsinskoy akademii — Bulletin of the Russian Military Medical Academy*, vol. 24, no. 4, pp. 789–800. <https://doi.org/10.17816/brmma109497> (in Russian)
- Mosmann, T. R., Cherwinski, H., Bond, M. W. et al. (1986) Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *The Journal of Immunology*, vol. 136, no. 7, pp. 2348–2357. (In English)
- Murphy, K. M., Stockinger, B. (2010) Effector T cell plasticity: Flexibility in the face of changing circumstances. *Nature Immunology*, vol. 11, no. 8, pp. 674–680. <https://doi.org/10.1038/ni.1899> (In English)
- Nakayama, T., Hirahara, K., Onodera, A. et al. (2017) Th2 cells in health and disease. *Annual Review of Immunology*, vol. 35, pp. 53–84. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-051116-052350> (In English)
- Nielsen, M. M., Witherden, D. A., Havran, W. L. (2017) $\gamma\delta$ T cells in homeostasis and host defence of epithelial barrier tissues. *Nature Reviews Immunology*, vol. 17, no. 12, pp. 733–745. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.101> (In English)
- Patel, D. D., Kuchroo, V. K. (2015) Th17 cell pathway in human immunity: lessons from genetics and therapeutic interventions. *Immunity*, vol. 43, no. 6, pp. 1040–1051. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.12.003> (In English)
- Pritchard, G. H., Kedl, R. M., Hunter, C. A. (2019) The evolving role of T-bet in resistance to infection. *Nature Reviews Immunology*, vol. 19, no. 6, pp. 398–410. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0145-4> (In English)
- Provine, N. M., Klenerman, P. (2020) MAIT cells in health and disease. *Annual Review of Immunology*, vol. 38, pp. 203–228. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-080719-015428> (In English)
- Pulendran, B., Artis, D. (2012) New paradigms in type 2 immunity. *Science*, vol. 337, no. 6093, pp. 431–435. <https://doi.org/10.1126/science.1221064> (In English)
- Sallusto, F. (2016) Heterogeneity of human CD4⁺ T cells against microbes. *Annual Review of Immunology*, vol. 34, pp. 317–334. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032414-112056> (In English)
- Schmitt, N., Ueno, H. (2015) Regulation of human helper T cell subset differentiation by cytokines. *Current Opinion in Immunology*, vol. 34, pp. 130–136. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2015.03.007> (In English)
- Schorer, M., Kuchroo, V. K., Joller, N. (2019) Role of Co-stimulatory molecules in T helper cell differentiation. In: M. Azuma, H. Yagita (eds.). *Co-signal Molecules in T Cell Activation. Advances in Experimental Medicine and Biology*. Vol. 1189. Singapore: Springer Publ., pp. 153–177. https://doi.org/10.1007/978-981-32-9717-3_6 (In English)

- Sica, A., Mantovani, A. (2012) Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *Journal of Clinical Investigation*, vol. 122, no. 3, pp. 787–795. <https://doi.org/10.1172/JCI59643> (In English)
- Stockinger, B., Omenetti, S. (2017) The dichotomous nature of T helper 17 cells. *Nature Reviews Immunology*, vol. 17, no. 9, pp. 535–544. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.50> (In English)
- Sungnak, W., Wang, C., Kuchroo, V. K. (2019) Multilayer regulation of CD4 T cell subset differentiation in the era of single cell genomics. *Advances in Immunology*, vol. 141, pp. 1–31. <https://doi.org/10.1016/bs.ai.2018.12.001> (In English)
- Szabo, S. J., Kim, S. T., Costa, G. L. et al. (2000) A novel transcription factor, T-bet, directs Th1 lineage commitment. *Cell*, vol. 100, no. 6, pp. 655–669. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80702-3](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80702-3) (In English)
- Tubo, N. J., Jenkins, M. K. (2014) TCR signal quantity and quality in CD4+ T cell differentiation. *Trends in Immunology*, vol. 35, no. 12, pp. 591–596. <https://doi.org/10.1016/j.it.2014.09.008> (In English)
- Van Dyken, S. J., Locksley, R. M. (2013) Interleukin-4 and interleukin-13 — mediated alternatively activated macrophages: Roles in homeostasis and disease. *Annual Review of Immunology*, vol. 31, pp. 317–343. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032712-095906> (In English)
- Walker, J. A., McKenzie, A. N. J. (2018) TH2 cell development and function. *Nature Reviews Immunology*, vol. 18, no. 2, pp. 121–133. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.118> (In English)
- Wynn, T. A. (2015) Type 2 cytokines: Mechanisms and therapeutic strategies. *Nature Reviews Immunology*, vol. 15, no. 5, pp. 271–282. <https://doi.org/10.1038/nri3831> (In English)
- Wynn, T. A., Chawla, A., Pollard, J. W. (2013) Macrophage biology in development, homeostasis and disease. *Nature*, vol. 496, no. 7446, pp. 445–455. <https://doi.org/10.1038/nature12034> (In English)
- Zheng, W., Flavell, R. A. (1997) The transcription factor GATA-3 is necessary and sufficient for Th2 cytokine gene expression in CD4 T cells. *Cell*, vol. 89, no. 4, pp. 587–596. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80240-8](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80240-8) (In English)