



УДК 616-092.19:571.27

DOI 10.17802/2306-1278-2020-9-2-82-90

РОЛЬ РЕГУЛЯТОРНЫХ Т-КЛЕТОК В СИСТЕМНОМ ВОСПАЛИТЕЛЬНОМ ОТВЕТЕ

М.Ю. Ханова ✉, В.Г. Матвеева, Л.В. Антонова, Е.В. Григорьев

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновы́й бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

- В статье проанализированы данные литературы о роли регуляторных Т-клеток в патогенезе системного воспалительного ответа, в частности в формировании индуцированной иммуносупрессии. Регуляторные Т-клетки оцениваются как предиктор и диагностический маркер.

Резюме

Системный воспалительный ответ – сложный мультисиндромный, фазоспецифичный патологический процесс, развивающийся при системном повреждении. Исход во многом зависит от баланса разнонаправленных последовательных стадий: гиперовоспалительной реакции и компенсаторного противовоспалительного механизма. Регуляторные Т-клетки (Tregs) способны ограничивать адаптивные и врожденные иммунные реакции и вносить свой вклад в различные этапы системного воспалительного ответа. На начальной гиперовоспалительной стадии Tregs способны ограничивать аутогенное повреждение. Однако в последующем Tregs способствуют развитию компенсаторного противовоспалительного механизма и формированию индуцированной иммуносупрессии, которая предрасполагает к высокой восприимчивости к нозокомиальным и оппортунистическим инфекциям с последующим переходом в полиорганную недостаточность. Регуляторные Т-клетки и их функциональные изменения рассматриваются как диагностические и прогностические маркеры осложнений системного воспалительного ответа.

Ключевые слова Системный воспалительный ответ • Регуляторные Т-клетки • Иммуносупрессия

Поступила в редакцию: 29.01.2020; поступила после доработки: 16.02.2020; принята к печати: 30.02.2020

ROLE OF REGULATORY T-CELLS IN THE SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME

M.Yu. Khanova ✉, V.G. Matveeva, L.V. Antonova, E.V. Grigoriev

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

- The article presents a literature review of the recent data on the role of regulatory T-cells in the pathogenesis of systemic inflammatory response syndrome and induced immunosuppression. Tregs are considered as a predictor and diagnostic marker.

Abstract

Systemic inflammatory response syndrome is a complex multisyndromic, phase-specific pathological process that develops with systemic damage. Outcomes largely depend on the balance of multidirectional sequential stages: hyperinflammatory reaction and compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS). Regulatory T-cells (Tregs) are able to regulate adaptive and innate immune responses and contribute to the various stages of the systemic inflammatory response syndrome. At the initial hyperinflammatory stage, Tregs are able to limit self-inflicted damage. At the same time, Tregs contribute to CARS and the formation of induced immunosuppression, predisposing to a high susceptibility

Для корреспонденции: Ханова Марьям Юрисовна, khanovam@gmail.com; адрес: Сосновы́й бульвар, 6, Кемерово, Россия, 650002

Corresponding author: Mariam Yu. Khanova, khanovam@gmail.com; address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation

to nosocomial and opportunistic infections, with subsequent transition to multiple organ dysfunction syndrome. Regulatory T-cells and their functional changes are considered as predictors and prognostic markers of critical illness.

Keywords

Systemic inflammatory response syndrome • Regulatory T-cells • Immunosuppression

Received: 29.01.2020; received in revised form: 16.02.2020; accepted: 30.02.2020

Список сокращений

АТФ	– аденозинтрифосфата	PAMPs	– патоген-ассоциированные паттерны
цАМФ	– циклический аденозинмонофосфат	PD-1	– запрограммированная смерть клетки-1
APC	– антигенпрезентирующая клетка	SIRS	– системный воспалительный ответ
CARS	– компенсаторный противовоспалительный механизм	Teff	– эффекторная Т-клетка
CD	– кластер дифференцировки	TGF- β	– трансформирующий фактор роста- β
DAMPs	– паттерны, ассоциированные с повреждением	Treg	– регуляторная Т-клетка
DC	– дендритная клетка	tTregs	– тимические регуляторные Т-клетки
IL	– интерлейкин	pTregs	– периферические регуляторные Т-клетки
NK	– натуральный киллер	TLR	– toll-подобные рецепторы

Введение

Системный воспалительный ответ (Systemic inflammatory response syndrom, SIRS) – неспецифическая, генерализованная реакция организма на тяжелую травму, инфекционный процесс, искусственное кровообращение и прочие состояния.

Начальная гипервоспалительная стадия, называемая цитокиновым штормом», сопровождается значительным выбросом провоспалительных цитокинов и вследствие своей избыточности вызывает побочное клеточно-опосредованное повреждение тканей. Параллельно с гипервоспалительной реакцией и в целях ограничения аутогенного повреждения включается компенсаторный противовоспалительный механизм (Compensatory antiinflammatory response syndrome, CARS) отрицательной обратной связи, который стремится восстановить гомеостаз [1]. Противовоспалительный ответ в случае чрезмерной выраженности и пролонгированного течения вызывает развитие глубокой иммуносупрессии, которая предрасполагает к высокой восприимчивости к нозокомиальным и оппортунистическим инфекциям с последующим переходом в полиорганную недостаточность.

Регуляторные Т-клетки (Regulatory T cells, Tregs) благодаря супрессорным свойствам способны ограничивать воспаление и контролировать иммунный гомеостаз, однако при SIRS они становятся важными участниками в развитии и поддержании индуцированной иммуносупрессии.

Биологические характеристики Tregs

Tregs – это субпопуляция CD4⁺ (cluster of differentiation, кластер дифференцировки) Т-лимфо-

цитов, основной функцией которой является регуляция иммунных реакций на патогены, аллергены и аутоантигены [2]. Популяция Tregs активно изучается биологами, фундаменталистами и клиническими иммунологами, поэтому для формирования более четких критериев были разработаны номенклатурные рекомендации [3]. Согласно рекомендациям, среди популяций Tregs выделяют два основных типа клеток, отличающихся онтогенезом: тимические регуляторные Т-клетки (Thymus-derived Tregs, tTregs) и периферические регуляторные Т-клетки (Peripherally derived tregs, pTregs), которые физиологически продуцируются нормальным тимусом и являются высокоспециализированной популяцией клеток-супрессоров [4]. Кроме того, встречается описание еще одной популяции, которая генерируется *in vitro* и получила соответствующее название индуцированных *in vitro* регуляторных Т-клеток (*in vitro* induced Tregs).

tTregs дифференцируются и созревают в тимусе, их фенотип характеризуется как CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺. Далее tTregs мигрируют во вторичные лимфоидные ткани, где выполняют свою задачу по формированию периферической ауто толерантности путем элиминации аутореактивных клонов лимфоцитов в циркулирующем пуле лимфоцитов [5].

pTregs активируются антигеном во вторичных лимфоидных органах и тканях из наивных Т-клеток. При иммунном ответе pTregs дифференцируются под влиянием трех типов стимулов: TCR-сигнала (T-cell receptor, Т-клеточный рецептор), сигнала ко-стимулирующей молекулы и действия цитокинов (TGF- β и IL-2). Основная функция pTregs – поддержание иммунного гомеостаза на локальном уровне в различных тканях.

В конце 1960-х г. впервые предложена концепция обратной отрицательной регуляции иммунных ответов и идентифицированы CD8⁺ Т-клетки, обладающие супрессорной активностью [6]. Позднее в 1995 г. S Sakaguchi и соавт. обнаружили субпопуляцию CD4⁺ Т-клеток, предотвращающую аутоиммунные заболевания. Фенотип данных клеток был описан как CD4⁺ CD25⁺, и они получили название «Т-регуляторные клетки». Молекула CD25, α-цепь рецептора интерлейкина-2 (Interleukin-2 receptor subunit alpha, IL-2Rα), предложена в качестве одного из первых маркеров для детекции Tregs [7]. Однако у человека Tregs определяются высокой экспрессией CD25, тогда как средние уровни экспрессии характеризуют активированные Т-клетки [7, 8]. Однозначная связь с супрессорной активностью CD4⁺ CD25⁺ Tregs доказана только для транскрипционного фактора FOXP3 (Forkhead transcription factor), который является критическим регулятором дифференцировки и функциональной активности Tregs [9].

Таким образом, фенотип Tregs характеризуется постоянной экспрессией на мембране клетки CD25 и внутриклеточной экспрессией белка гена *Foxp3* [10]. Внутриклеточная локализация ключевого маркера Tregs *Foxp3* усложняет его идентификацию. Поиск специфических маркеров для Tregs показал, что поверхностный рецептор CD127 (α-цепь рецептора IL-7) является хорошей альтернативной *Foxp3* [11, 12] и позволяет идентифицировать Tregs с помощью комбинации CD4⁺ CD25⁺ CD127⁻. Отсутствие экспрессии CD127 (α-цепь рецептора IL-7) на Tregs помогает отличить их от эффекторных Т-клеток (Effector T cells, Teffs) [13]. Тем не менее в зависимости от поставленных исследователем целей и задач для типирования Tregs используют различные сочетания маркеров и стратегии гейтирования (CD4⁺ CD25⁺; CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺; CD4⁺ FOXP3⁺ и т. д.).

Для детализации функциональных характеристик и локализации популяций Tregs дополнительно исследуют ряд функциональных молекул: ко-стимулирующие CTLA-4, GITR и PD-1, эндонуклеазы CD39 и CD73, маркер пролиферации ядерный белок Ki67, CD147 и CD156 активационные маркеры, ряд Toll-подобных рецепторов (Toll-like receptor, TLR), CD103 (Е-интегрин) и CD62L (L-селектин), который является «рецептором хоминга» для лимфоцитов, проникающих в лимфоидные ткани.

Механизмы супрессии Tregs

Активированные Tregs способны подавлять активность различных типов иммунных клеток, включая субпопуляции Т-клеток CD4⁺ и CD8⁺, В-клетки, NK-клетки (Natural killer cells), NKT-клетки (Natural killer T cells), макрофаги, моноциты и дендритные клетки (Dendritic cells, DCs) [14, 15]. Tregs, как высокоспециализированные иммунные супрессоры,

способны регулировать иммунные ответы с помощью различных механизмов.

Так, Tregs способны продуцировать противовоспалительные цитокины: трансформирующий фактор роста-β (Transforming growth factor beta, TGF-β), IL-10, IL-35. Неоспоримая роль этих цитокинов в иммуносупрессии подтверждается в экспериментальных моделях воспалительных заболеваний. IL-35 является недавно идентифицированным членом семейства IL-12, который способен ингибировать пролиферацию Т-клеток. Исследования на мышах показывают, что отсутствие синтеза IL-35 Tregs снижает их супрессорную функцию в экспериментах *in vitro* и *in vivo* [16]. TGF-β ингибирует активность гена *IL-2* Т-клеток, поэтому действует как антипролиферативный фактор для Т-лимфоцитов [18]. TGF-β активирует апоптоз лимфоцитов благодаря индукции экспрессии проапоптического белка Bim. Снижение пролиферации и стимуляция апоптоза лимфоцитов способствуют подавлению иммунной реакции организма. В эксперименте показано, что у TGF-β-дефицитных мышей развивается спонтанное мультифокальное воспалительное заболевание [17]. IL-10 является цитокином с множественными pleiotropic эффектами при иммунорегуляции и воспалении. IL-10 способен ингибировать активацию и эффекторную функцию Т-клеток, антигенпрезентирующую способность моноцитов и макрофагов, а также синтез провоспалительных цитокинов, продуцируемых клетками, такими как макрофаги и Th1. IL-10 играет ключевую роль в дифференцировке Tregs [19]. В случае дефицита IL-10 развивается хроническое воспаление [20]. Tregs индуцируют регуляторный потенциал Т-клеток, стимулируя синтез IL-10 [36]. Показано, что основным источником продукции IL-10 являлись CD4⁺ Т-клетки, а не CD8⁺ Т-клетки, макрофаги, дендритные клетки, В-клетки или гранулоциты.

Tregs могут модулировать иммунный ответ через DCs, ингибируя их антигенпрезентирующую способность или способствуя секреции противовоспалительных факторов. Так, в эксперименте *in vitro*, Tregs человека способствовали повышенной секреции IL-10 и снижению экспрессии CD80 и HLA-DR на DCs [21].

Tregs через путь CTLA-4-CD80 / CD86 индуцируют в DCs высвобождение индоламина 2,3-диоксигеназы (Indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO), которая является мощной регуляторной молекулой, ингибирующей активацию Teffs. Чем выше уровень экспрессии CTLA-4 на Tregs, тем выше индукция IDO [22].

Еще один поверхностный антиген, который может играть роль в Treg-подавлении функции антигенпрезентирующих клеток (Antigen-presenting cells, APCs), является лимфоцитарный активационный ген-3 (Lymphocyte activation gen 3, LAG-3),

CD4-гомолог, который связывает молекулы комплекса гистосовместимости II на APCs с высоким сродством подавляет созревание и иммуностимулирующую функцию DCs [23].

Основным механизмом подавления функции Teffs регуляторными Т-клетками является CTLA-4-зависимое блокирование ко-стимуляции через молекулу CD28 [24]. В основе этого механизма лежат конкуренция Tregs и Teffs за взаимодействие с APCs. CTLA-4 связывается со своим лигандом (CD80 / CD86) с большим сродством, чем CD28. Далее CTLA-4 удаляет CD80 / CD86 с поверхности DCs посредством трансэндоцитоза с последующей внутриклеточной деградацией, предотвращая ко-стимуляцию Teffs [25].

Tregs способны контролировать иммунные реакции различных популяций клеток: CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов, моноцитов, DCs [26, 27], NKs и NKT-клеток, гранулоцитов [29]. Цитотоксичность обеспечивается гранзимом, который секретируется Tregs вместе с перфорирующим белком перфорином, чтобы обеспечить апоптоз в клетках-мишенях. tTregs экспрессируют гранзим А и небольшое количество гранзима В, тогда как рTregs – в основном гранзим В.

Способность Tregs генерировать и накапливать высокие уровни циклического АМФ (цАМФ) позволяет транспортировать его в клетки-мишени через щелевые соединения, формируемые белками-коннексонами. цАМФ способен снижать экспрессию ко-стимулирующих молекул на DCs и ингибировать пролиферацию и секрецию цитокинов Т-клетками [29, 30]. Пуринергический механизм индуцирования апоптоза Teffs основывается на конвертации регуляторными Т-клетками аденозинтрифосфата (АТФ) и аденозиндифосфата в аденозин с помощью эктоэнзима CD39 / CD73 [31]. Распознавание аденозина активирует в Teffs цАМФ, который индуцирует апоптоз. Внеклеточный АТФ высвобождается из апоптотических и некротических клеток, является провоспалительной молекулой и относится к паттернам, ассоциированным с повреждением (Damage-associated molecular patterns, DAMPs) [32, 33]. Аденозин в свою очередь является противовоспалительным агентом [31], соответственно, трансформация внеклеточного АТФ в аденозин обуславливает противовоспалительную способность Tregs. Примечательно, что внеклеточный АТФ, активируя пуринергические рецепторы P2, оказывает противоположный эффект на активированные Т-клетки по сравнению с Tregs. Так, высокие концентрации АТФ ингибируют активацию Т-клеток за счет усиления апоптоза, уменьшения пролиферации, клеточной адгезии и высвобождения критических провоспалительных цитокинов. Тогда как Tregs под влиянием высоких концентраций АТФ активно пролиферируют, мигрируют, по-

вышается их способность к адгезии к различным типам клеток и супрессорная активность [34].

Еще один супрессорный механизм Tregs основан на конкуренции с Teffs за связывание IL-2 – главного цитокина, необходимого для активации и пролиферации лимфоцитов. В условиях депривации цитокина индуцируется апоптоз. Конкуренция обусловлена конститутивно высоким уровнем экспрессии CD25 – рецептора к IL-2 [35].

Механизм подавления эффекторных Т-клеток также опосредуется рецептором запрограммированной смерти клетки-1 (Programmed cell death 1, PD-1). PD-1 является отрицательной ко-ингибирующей молекулой, которая экспрессируется на поверхности активированных лимфоцитов, миелоидных клеток и DCs. PD-1 (CD279) относится к семейству CD28 / CTLA-4 и взаимодействует с двумя лигандами PD-L1 и PD-L2, при этом индуцирует апоптоз Т-клеток антиген-специфическим образом. PD-L1 представлен на Т- и В-лимфоцитах, DCs, макрофагах, также активированных Tregs.

PD-1 на Т-клетках является ингибирующей молекулой, тогда как PD-1 обеспечивает PD-L1-сигнал на Tregs, который регулирует развитие и функциональную активность Tregs. PD-L1 действительно высоко экспрессируется на Tregs. В эксперименте *in vitro* продемонстрирована критическая роль PD-L1 в регуляции индукции CD4⁺ Foxp3⁺ Tregs из наивных Т-клеток. PD-L1 индуцирует экспрессию Foxp3, усиливает супрессорную активность Tregs *in vitro*. PD-L1 повышает эффективность Tregs опосредованной супрессии Teffs. Также *in vivo* продемонстрировано, что дефицит PD-L1 приводит к нарушению развития популяции рTregs *de novo*, что приводит к развитию фатального воспалительного заболевания [37].

Плотность рецепторов PD-1 на Tregs выше, чем на CD4⁺ Т-клетках, однако PD-1 не регулирует их фенотип и не требуется для развития tTregs. PD-1 положительно регулирует дифференцировку рTregs, но не регулирует опосредуемую Tregs супрессию пролиферации Т-клеток *in vitro* или *in vivo* [38].

Роль Tregs в критических состояниях и их клиническая ценность

В модели течения критических состояний, предложенной R.C. Bone, выживаемость зависит от баланса между разнонаправленными провоспалительными и противовоспалительными иммунными ответами. Превалирование SIRS над CARS способно вызывать раннюю летальность у пациентов палат интенсивной терапии, в более отсроченный период преобладание CARS вызывает индуцированную иммуносупрессию с высоковероятной последующей полиорганной недостаточностью [1].

Устойчивая иммуносупрессия проявляется как продолжительная неспособность формировать

полноценный иммунный ответ. Большое количество исследований SIRS и индуцированной иммуносупрессии выполнено на септических моделях или описано у пациентов с сепсисом, тогда как механизмы стерильного SIRS и его осложнений изучены недостаточно. Тем не менее известно, что в патогенезе иммуносупрессии, индуцированной инфекционным и стерильным SIRS, важная роль отводится Tregs.

Роль Tregs различается в зависимости от периода течения SIRS. Так, положительное влияние Tregs заключается в ограничении на раннем этапе воспалительных иммунных реакций и сопутствующего повреждения тканей, тем самым они регулируют иммунный гомеостаз и способствуют противовоспалительным компенсаторным механизмам. Tregs вносят свой вклад в CARS через подавление Teffs и продукцию ингибирующих цитокинов.

Негативное влияние Tregs связано с усугублением иммуносупрессии при дальнейшем развитии CARS. Treg-опосредованный противовоспалительный ответ способствует ослаблению антимикробного (антиинфекционного) иммунитета и, как следствие, формирует низкую резистентность критических пациентов к оппортунистическим инфекциям.

SIRS индуцируется различными критическими состояниями, включая стерильный SIRS, сепсис, ишемию/реперфузию, тяжелое ожоговое повреждение, тяжелую травму. При SIRS на ранних этапах основным активирующим агентом выступают DAMPs, при сепсисе роль активаторов выполняют как PAMPs (Pathogen-associated molecular patterns, патоген-ассоциированные паттерны), так и DAMPs. При попадании во внеклеточную среду PAMPs или DAMPs идентифицируются посредством паттерн-распознающих рецепторов различными клетками врожденного иммунитета, включая PMN-гранулоциты, NK-клетки, макрофаги и DCs. PAMPs и DAMPs могут связываться различными паттерн-распознающими рецепторами, включая внутриклеточные NOD-подобные рецепторы, мембранные TLRs, мембранные scavenger-рецепторы (рецепторы-мусорщики). В качестве PAMPs выступают консервативные структуры микроорганизмов, не имеющие строгой видоспецифичности. DAMPs – это молекулы эндогенного происхождения, которые являются маркерами тканевого повреждения, сигнализирующими о наличии продуктов тканевой деградации, белков теплового шока, белка S100A, некоторых ядерных белков, фрагментов РНК и ДНК (в том числе митохондриальных ДНК), мембранных фосфолипидов, мочевой кислоты, тканевых факторов и ряда других продуктов повреждения клеток и межклеточного матрикса.

Tregs способны активироваться как антигеном через APCs, так и напрямую, неспецифически распознавая PAMPs и DAMPs. На своей поверхности

Tregs экспрессируют ряд TLRs (TLR-2, TLR-4, TLR-5, TLR-7, TLR-8, которые экспрессируются селективно) [39], что позволяет неспецифически распознавать паттерны (PAMPs и DAMPs) и ускоряет процесс подключения к регуляции иммунного ответа.

Показано *in vitro*, что стимуляция LPS через молекулу рецептора TLR4 увеличивает экспрессию поверхностных маркеров активации Tregs (CD69, CD80, CD44, CD38), индуцирует пролиферацию и активирует супрессорную функцию. Способность напрямую активировать Tregs бактериальным продуктом свидетельствует о поликлональной активации этих клеток во время инфекции. Более того, Tregs-активированные LPS эффективно подавляют воспаление при переносе мышам дефицитным Т-клетками [40]. Также T.J. Murphy и коллеги показали способность Tregs регулировать индуцированный микробным агентом воспалительный ответ врожденной иммунной системы после ожоговой травмы [41].

Исследование M. Hanschen и др. позволяет предположить, что Tregs могут специфически реагировать на травму. Показано, что ожоговая травма способна индуцировать раннюю TCR-сигнализацию Tregs у мышей, которая, по-видимому, опосредуется исключительно с помощью CD4⁺ Tregs [42]. N.N. Choileain и соавт. показали, что Tregs мышей после ожоговой травмы могут более эффективно блокировать пролиферацию CD4⁺ Т-клеток, чем Tregs мышей группы контроля [43]. Также обнаружено, что Tregs способны активно подавлять активность Th1 (T helper type 1 cells) [43, 44]. На лабораторных животных продемонстрировано, что ожоговая травма может усилить супрессорную функцию Tregs, приводя к подавлению иммунного ответа Th1-типа, который возникает после тяжелой травмы [43].

О функциональной роли Tregs в клинически значимой модели сепсиса не сложилось единого мнения. На модели полимикробного сепсиса описано повышение выживаемости животных после введения Tregs [45]. Этому противоречат результаты исследования F. Hein и коллег, которые, моделируя септический шок у мышей, не наблюдали влияния Tregs на выживаемость и продукцию цитокинов [46].

Количественные изменения Tregs на различных этапах течения SIRS

Описаны общие тенденции увеличения относительного количества CD4⁺ Tregs у пациентов сразу после наступления септического шока, в то время как их абсолютное число оставалось ниже, чем у здоровых добровольцев [47, 48]. Примечательно, что у септических пациентов относительный уровень Tregs был выше, чем у пациентов с SIRS [46, 49]. При SIRS относительное количество Tregs увеличивается по сравнению со здоровыми донорами,

хотя достоверных различий не обнаружено [50, 51]. Эту тенденцию попытались объяснить F. Venet и коллеги, наблюдавшие сразу после септического шока относительное увеличение Tregs за счет уменьшения количества $CD4^+ CD25^-$ Т-клеток, предположив, что Tregs обладают устойчивостью к апоптозу, возникающему во время септического шока [48].

Увеличение количества Tregs осуществляется несколькими способами. Во-первых, активацией из наивных $CD4^+$ Т-клеток, во-вторых, за счет потенциальной дифференцировки из Th17 в Tregs во время бактериальных инфекций [52]. Также значительное увеличение Tregs может быть обусловлено экспансией Tregs или возможной миграцией этих клеток из иммунологически активных участков, находящихся под влиянием травмы [51].

На более поздних этапах описывают повышение относительного содержания Tregs у септических пациентов и у пациентов с SIRS [46, 51]. При этом относительное содержание Tregs обратно коррелировало с тяжестью шока. Независимо от этиологии шока отмечена общая динамика относительного количества Tregs [46]. Сразу после септического шока относительное содержание Tregs было схожим у выживших и погибших пациентов. К 7-м сут. в группе летальности наблюдалось значительное увеличение Tregs по сравнению с группой выживаемости, разница была статистически значимой. Уровни содержания Tregs на 7-й день и разница между 7-м и 1-м днями (Δ Tregs) показали их значение как ценных биомаркеров у пациентов с сепсисом [53]. G. Monneret и коллеги в своем исследовании продемонстрировали, что у септических пациентов в группе летальности наблюдалось более высокое содержание $CTLA4^+$ Tregs [47].

В плазме пациентов в группе сепсиса и SIRS обнаружено значительное увеличение уровня растворимого CD25 относительно контрольной группы. Выявлена положительная корреляция между уровнем растворимого CD25 и относительным содержанием Tregs [50].

Показано, что уровень экспрессии CD39 на Tregs позволяет выделить субпопуляцию $CD39^+$ Tregs, обладающую наиболее мощной функцией подавления иммунного ответа [54]. Другая исследовательская группа определила, что уровень экспрессии CD39⁺ на Tregs у пациентов с сепсисом был выше, чем у пациентов с SIRS, и положительно коррелировал с тяжестью заболевания (по шкале SOFA). В процессе выздоровления у пациентов с сепсисом наблюдалось значительное снижение уровней $CD39^+$ Tregs. Экспрессия $CD39^+$ на Tregs является предиктором летальности септических пациентов [49].

Treg-опосредованное изменение цитокинового профиля на различных этапах течения SIRS

На раннем этапе сепсиса и SIRS преобладает

уровень защитного иммунитета Th1-типа, что характеризуется значительным повышением уровня $IFN\gamma$ (Interferon gamma) и IL-4 в плазме пациентов по сравнению с относительно здоровыми донорами. Существенной разницы в уровне содержания $IFN\gamma$ и IL-4 у пациентов с сепсисом и SIRS не обнаружено [50].

У пациентов на поздней стадии SIRS наблюдается смещение цитокинового профиля в сторону противовоспалительной популяции Th2 ($Th1 \rightarrow Th2$). Провоспалительные Th1 характеризуются продукцией таких цитокинов, как IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF α , $IFN-\gamma$ и др., тогда как Th2 синтезируют набор противовоспалительных цитокинов IL-1ra, IL-4, IL-10, IL-11, IL-13. Tregs проявляют выраженный противовоспалительный эффект за счет непосредственного ингибирования других иммунных клеток и высокого уровня продуцирования IL-10.

М.Р. MacConmara и др. показали, что ожоговая травма вызывает значительные изменения профиля цитокинового синтеза Т-клетками, в частности Tregs вырабатывают более высокие уровни цитокинов Th2-типа (IL-4, IL-5, IL-10) и приобретают повышенную способность подавлять синтез $IFN\gamma$ $CD4^+$ Т-клетками. Ожоговая травма индуцирует Treg-опосредованное ингибирование пролиферации $CD4^+$ Т-клеток, которое значительно увеличилось с 1-го по 7-й день у пациентов после травмы [51].

Заключение

SIRS является сложным патологическим процессом, который продолжают активно изучать, тем не менее остается множество спорных вопросов. Один из таких вопросов связан со значением и особенностями индуцирования иммуносупрессии при SIRS стерильной и инфекционной этиологии, а также влияния иммуносупрессии на течение SIRS и формирование осложнений. Регуляторные Т-клетки являются высокоспециализированными иммунными супрессорами, способными ограничивать адаптивные и врожденные иммунные реакции, что предполагает их важную роль в формировании индуцированной иммуносупрессии. Дальнейшие исследования этого вопроса позволят определить значение Tregs в патогенезе иммуносупрессии и формировании тяжелых осложнений не только при сепсисе, но и стерильном SIRS, что создаст базу для диагностики, мониторинга и предсказания возможных инфекционных осложнений при SIRS, а также поможет сформировать тактику ведения данной категории пациентов палат интенсивной терапии.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы

НИИ КПССЗ № 0546-2015-0011 «Патогенетическое обоснование разработки имплантатов для сердечно-сосудистой хирургии на основе биосовместимых материалов с реализацией пациент-ориентированного подхода с использованием математического моделирования, тканевой инженерии и геномных предикторов».

Информация об авторах

Ханова Марьям Юрисовна, младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8826-9244

Матвеева Вера Геннадьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4146-3373

Антонова Лариса Валерьевна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией клеточных технологий федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8874-0788

Григорьев Евгений Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе, ведущий научный сотрудник федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8370-3083

Вклад авторов в статью

ХМЮ – интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

МВГ – интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

АЛВ – существенный вклад в концепцию и дизайн статьи, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ГЕВ – интерпретация данных исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Конфликт интересов

М.Ю. Ханова заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.Г. Матвеева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.В. Антонова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.В. Григорьев входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Author Information Form

Khanova Mariam Yu., research assistant at the Laboratory of Cell Technologies, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8826-9244

Matveeva Vera G., PhD, senior researcher at the Laboratory of Cell Technologies, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4146-3373

Antonova Larisa V., PhD, Head of the Laboratory of Cell Technologies, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8874-0788

Grigoriev Evgeny V., PhD, Professor of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Scientific and Medical Issues, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8370-3083

Author Contribution Statement

KhMYu – data interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

MVG – data interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

ALV – significant contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

GEV – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Bone R.C. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann Intern Med.* 1996; 125 (8): 680–687. doi: 10.7326/0003-4819-125-8-199610150-00009
2. Sakaguchi S., Sakaguchi N., Shimizu J., Yamazaki S., Sakihama T., Itoh M., Kuniyasu Y., Nomura T., Toda M., Takahashi T. Immunologic tolerance maintained by CD25+ CD4+ regulatory T cells: their common role in controlling autoimmunity, tumor immunity, and transplantation tolerance. *Immunol Rev.* 2001; 182 (1): 18–32. doi:10.1034/j.1600-065X.2001.1820102.x

3. Abbas A.K., Benoist C., Bluestone J.A., Campbell D.J., Ghosh S., Hori S., Jiang S., Kuchroo V.K., Mathis D., Roncarolo M.G., Rudensky A., Sakaguchi S., Shevach E.M., Vignali D.A., Ziegler S.F. Regulatory T cells: recommendations to simplify the nomenclature. *Nat Immunol.* 2013; 14 (4): 307–308. doi:10.1038/ni.2554. DOI: 10.1038/ni.2554
4. Fehervari Z., Sakaguchi S. CD4(+) Tregs and immune control. *Clin. Invest.* 2004; 114 (9): 1209–1217. doi:10.1172/JCI200423395
5. Sakaguchi S. Naturally arising CD4+ regulatory t cells for immunologic self-tolerance and negative control of

- immune responses. *Annu Rev Immunol.* 2004; 22: 531–562. doi:10.1146/annurev.immunol.21.120601.141122
6. Gershon R.K., Kondo K. Infectious immunological tolerance. *Immunology.* 1971; 21 (6): 903–914.
 7. Sakaguchi S., Sakaguchi N., Asano M., Itoh M., Toda M. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor α -chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J. Immunol.* 1995; 155: 1151–1164.
 8. Baecher-Allan C., Brown J.A., Freeman G.J., Hafler D.A. CD4+CD25high regulatory cells in human peripheral blood. *J Immunol.* 2001; 167 (3): 1245–1253. doi:10.4049/jimmunol.167.3.1245
 9. Yagi H., Nomura T., Nakamura K., Yamazaki S., Kitawaki T., Hori S., Maeda M., Onodera M., Uchiyama T., Fujii S., Sakaguchi S. Crucial role of FOXP3 in the development and function of human CD4+CD25+ regulatory T cells. *Int. Immunol.* 2004; 16 (11): 1643–1656. doi:10.1093/intimm/dxh165
 10. Jiang S., Lechler R.I., He X.S., Huang J.F. Regulatory T cells and transplantation tolerance. *Hum. Immunol.* 2006; 67 (10): 765–776. doi:10.1016/j.humimm.2006.07.013
 11. Liu W., Putnam A.L., Xu, Yu Z., Szot G.L., Lee M.R., Zhu S., Gottlieb P.A., Kapranov P., Gingeras T.R., Fazekas de St Groth B., Clayberger C., Soper D.M., Ziegler S.F., Bluestone J.A. CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4+ T reg cells. *J Exp Med.* 2006; 203 (7): 1701–1711. doi:10.1084/jem.20060772
 12. Shen L.S., Wang J., Shen D.F. Yuan X.L., Dong P., Li M.X., Xue J., Zhang F.M., Ge H.L., Xu D. CD4+CD25+CD127low/- regulatory T cells express Foxp3 and suppress effector T cell proliferation and contribute to gastric cancers progression. *Clin Immunol.* 2009; 131 (1): 109–118. doi:10.1016/j.clim.2008.11.010
 13. Banham A.H. Cell-surface IL-7 receptor expression facilitates the purification of FOXP3(+) regulatory T cells. *Trends Immunol.* 2006; 27 (12): 541–544. doi:10.1016/j.it.2006.10.002
 14. Taams L.S., Van Amelsfort J.M., Tiemessen M.M., Jacobs K.M., de Jong E.C., Akbar A.N., Bijlsma J.W., Lafeber F.P. Modulation of monocyte/macrophage function by human CD4+CD25+ regulatory T cells. *Hum Immunol.* 2005; 66 (3): 222–230. doi:10.1016/j.humimm.2004.12.006
 15. Piccirillo C.A., Shevach E.M. Cutting edge: control of CD8+ T cell activation by CD4+CD25+ immunoregulatory cells. *J Immunol.* 2001; 167 (3): 1137–1140. doi:10.4049/jimmunol.167.3.1137
 16. Collison L.W., Workman C.J., Kuo T.T., Boyd K., Wang Y., Vignali K.M., Cross R., Sehy D., Blumberg R.S., Vignali D.A. The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function. *Nature.* 2007; 450 (7169): 566–569. doi:10.1038/nature06306
 17. Shull M.M., Ormsby I., Kier A.B., Pawlowski S., Diebold R.J., Yin M., Allen R., Sidman C., Proetzel G., Calvin D., Annunziata N., Doetschman T. Targeted disruption of the mouse transforming growth factor- β 1 gene results in multifocal inflammatory disease. *Nature.* 1992; 359 (6397): 693–699. doi:10.1038/359693a0
 18. Brabletz T., Pfeuffer I., Schorr E., Siebelt F., Wirth T., Serfling E. Transforming growth factor β and cyclosporin A inhibit the inducible activity of the interleukin-2 gene in T cells through a noncanonical octamer-binding site. *Mol Cell Biol.* 1993; 13 (2): 1155–1162. doi:10.1128/MCB.13.2.1155
 19. Moore K.W., de Waal Malefyt R., Coffman R.L., O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol.* 2001; 19: 683–765. doi:10.1146/annurev.immunol.19.1.683
 20. Kühn R., Löhler J., Rennick D., Rajewsky K., Müller W. Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis. *Cell.* 1993; 75 (2): 263–274. doi:10.1016/0092-8674(93)80068-P
 21. Misra N., Bayry J., Lacroix-Desmazes S., Kazatchkine M.D., Kaveri S.V. Cutting edge: human CD4+CD25+ T cells restrain the maturation and antigen-presenting function of dendritic cells. *J Immunol.* 2004; 172 (8): 4676–4680. doi:10.4049/jimmunol.172.8.4676
 22. Grohmann U., Orabona C., Fallarino F., Vacca C., Calcinaro F., Falorni A., Candeloro P., Belladonna M.L., Bianchi R., Fioretti M.C., Puccetti P. CTLA-4-Ig regulates tryptophan catabolism in vivo. *Nature Immunology.* 2002; 3 (11): 1097–1101. doi:10.1038/ni846
 23. Liang B., Workman C., Lee J., Chew C., Dale B.M., Colonna L., Flores M., Li N., Schweighoffer E., Greenberg S., Tybulewicz V., Vignali D., Clynes R. Regulatory T cells inhibit dendritic cells by lymphocyte activation gene-3 engagement of MHC class II. *J Immunol.* 2008; 180 (9): 5916–5926. doi:10.4049/jimmunol.180.9.5916
 24. Walker L.S. K., Sansom D.M. The emerging role of CTLA4 as a cell-extrinsic regulator of T cell responses. *Nature Reviews Immunology.* 2011; 11: 852–863. doi:10.1038/nri3108
 25. Qureshi O.S., Zheng Y., Nakamura K., Attridge K., Manzotti C., Schmidt E.M., Baker J., Jeffery L.E., Kaur S., Briggs Z., Hou T.Z., Futter C.E., Anderson G., Walker L.S.K., Sansom D.M. Trans-endocytosis of CD80 and CD86: a molecular basis for the cell extrinsic function of CTLA-4. *Science.* 2011; 332 (6029): 600–603. doi:10.1126/science.1202947
 26. Gondek D.C., Lu L.F., Quezada S.A., Sakaguchi S., Noelle R.J. Cutting Edge: contact-mediated suppression by CD4+CD25+ regulatory cells involves a granzyme B-dependent, perforin-independent mechanism. *J Immunol.* 2005; 174 (4): 1783–1786. doi:10.4049/jimmunol.174.4.1783
 27. Grossman W.J., Verbsky J.W., Barchet W., Collona M., Atkinson J.P., Ley T.J. Human T regulatory cells can use the perforin pathway to cause autologous target cell death. *Immunity.* 2004; 21 (4): 589–601. doi:10.1016/j.immuni.2004.09.002
 28. Trzonkowski P., Szmit E., Mysliwska J., Dobyszek A., Mysliwski A. CD4+CD25+ T regulatory cells inhibit cytotoxic activity of T CD8+ and NK lymphocytes in the direct cell-to-cell interaction. *Clin Immunol.* 2004; 112 (3): 258–267. doi:10.1016/j.clim.2004.04.003
 29. Rueda C.M., Jackson C.M., Chougnet C.A. Regulatory T-cell-mediated suppression of conventional T-cells and dendritic cells by different cAMP intracellular pathways. *Front Immunol.* 2016; 7: 216. doi:10.3389/fimmu.2016.00216
 30. Kobie J.J., Shah P.R., Yang L., Rebhahn J.A., Fowell D.J., Mosmann T.R. T regulatory and primed uncommitted CD4 T cells express CD73, which suppresses effector CD4 T cells by converting 5'-adenosine monophosphate to adenosine. *J Immunol.* 2006; 177 (10): 6780–6786. doi:10.4049/jimmunol.177.10.6780
 31. Takenaka M.C., Robson S., Quintana F.J. Regulation of the T cell response by CD39. *Trends Immunol.* 2016; 37 (7): 427–439. doi:10.1016/j.it.2016.04.009
 32. Chen G.Y., Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol.* 2010; 10 (12): 826–837. doi:10.1038/nri2873
 33. Cauwels A., Rogge E., Vandendriessche B., Shiva S., Brouckaert P. Extracellular ATP drives systemic inflammation, tissue damage and mortality. *Cell Death Dis.* 2014; 5: e1102. doi:10.1038/cddis.2014.70
 34. Trabanelli S., Očadlíková D., Gulinelli S., Curti A., Salvestrini V., Vieira R.P., Idzko M., Di Virgilio F., Ferrari D., Lemoli R.M. Extracellular ATP exerts opposite effects on activated and regulatory CD4+ T cells via purinergic P2 receptor activation. *J Immunol.* 2012; 189 (3): 1303–1310. doi:10.4049/jimmunol.1103800
 35. Pandiyan P., Zheng L., Ishihara S., Reed J., Lenardo M.J. CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells induce cytokine deprivation-mediated apoptosis of effector CD4+ T cells. *Nature Immunology.* 2007; 8: 1353–1362. doi:10.1038/ni1536
 36. Kearley J., Barker J.E., Robinson D.S., Lloyd C.M. Resolution of airway inflammation and hyperreactivity after in vivo transfer of CD4+ CD25+ regulatory T cells is interleukin 10 dependent. *J Exp Med.* 2005; 202 (11): 1539–1547. doi:10.1084/jem.20051166

37. Francisco L.M., Salinas V.H., Brown K.E., Vanguri V.K., Freeman G.J., Kuchroo V.K., Sharpe A.H. PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells. *J Exp Med.* 2009; 206 (13): 3015–3029. doi:10.1084/jem.20090847
38. Chen X., Fosco D., Kline D.E., Meng L., Nishi S., Savage P.A., Kline J. PD-1 regulates extrathymic regulatory T-cell differentiation. *Eur J Immunol.* 2014; 44 (9): 2603–2616. doi:10.1002/eji.201344423
39. Sakaguchi S. Control of immune responses by naturally arising CD4+ regulatory T cells that express toll-like receptors. *J. Exp. Med.* 2003; 197 (4): 397–401. doi:10.1084/jem.20030012
40. Caramalho I., Lopes-Carvalho T., Ostler D., Zelenay S., Haury M., Demengeot J. Regulatory T cells selectively express toll-like receptors and are activated by lipopolysaccharide. *J Exp Med.* 2003; 197 (4): 403–411. doi:10.1084/jem.20021633
41. Murphy T.J., Ni Choileain N., Zang Y., Mannick J.A., Lederer J.A. CD4+CD25+ regulatory T cells control innate immune reactivity after injury. *Immunol.* 2005; 174 (5): 2957–2963. doi:10.4049/jimmunol.174.5.2957
42. Hanschen M., Tajima G., O'Leary F., Ikeda K., Lederer J.A. Injury induces early activation of T-cell receptor signaling pathways in CD4+ regulatory T cells. *Shock* 2011; 35 (3): 252–257. doi:10.1097/SHK.0b013e3181f489c5
43. Choileain N.N., MacConmara M., Zang Y., Murphy T.J., Mannick J.A., Lederer J.A. Enhanced regulatory T cell activity is an element of the host response to injury. *J Immunol.* 2006; 176 (1): 225–236. doi:10.4049/jimmunol.176.1.225
44. MacConmara M.P., Tajima G., O'Leary F., Delisle A.J., McKenna A.M., Stallwood C.G., Mannick J.A., Lederer J.A. Regulatory T cells suppress antigen-driven CD4 T cell reactivity following injury. *J Leukoc Biol.* 2011; 89 (1): 137–147. doi:10.1189/jlb.0210082
45. Heuer J.G., Zhang T., Zhao J., Ding C., Cramer M., Justen K.L., Vonderfecht S.L., Na S. Adoptive transfer of in vitro-stimulated CD4+CD25+ regulatory T cells increases bacterial clearance and improves survival in polymicrobial sepsis. *J Immunol.* 2005; 174 (11): 7141–7146. doi:10.4049/jimmunol.174.11.714
46. Hein F., Massin F., Cravoisy-Popovic A., Barraud D., Levy B., Bollaert P.E., Gibot S. The relationship between CD4+CD25+CD127– regulatory T cells and inflammatory response and outcome during shock states. *Crit Care.* 2010; 14 (1): R19. doi:10.1186/cc8876
47. Monneret G., Debard A.L., Venet F., Bohe J., Hequet O., Bienvenu J., Lepape A. Marked elevation of human circulating CD4+CD25+ regulatory T cells in sepsis-induced immunoparalysis. *Crit Care Med.* 2003; 31 (7): 2068–2071. doi:10.1097/01.CCM.0000069345.78884.0F
48. Venet F., Pachot A., Debard A.L., Bohe J., Bienvenu J., Lepape A., Monneret G. Increased percentage of CD4+CD25+ regulatory T cells during septic shock is due to the decrease of CD4+CD25– lymphocytes. *Crit Care Med.* 2004; 32 (11): 2329–2331. doi:10.1097/01.CCM.0000145999.42971.4B
49. Huang H., Xu R., Lin F., Bao C., Wang S., Ji C., Li K., Jin L., Mu J., Wang Y., Li L., Sun L., Xu B., Zhang Z., Wang F.S. High circulating CD39+ regulatory T cells predict poor survival for sepsis patients. *Int J Infect Dis.* 2015; 30: 57–63. doi:10.1016/j.ijid.2014.11.006
50. Leng F.Y., Liu J.L., Liu Z.J., Yin J.Y., Qu H.P. Increased proportion of CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells during early-stage sepsis in ICU patients. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection.* 2013; 46 (5): 338–344. doi:10.1016/j.jmii.2012.06.012
51. MacConmara M.P., Maung A.A., Fujimi S., MacConmara M.P., Maung A.A., Fujimi S., McKenna A.M., Delisle A., Lapchak P.H., Rogers S., Lederer J.A., Mannick J.A. Increased CD4+ CD25+ T regulatory cell activity in trauma patients depresses protective Th1 immunity. *Ann Surg.* 2006; 244 (4): 514–523. doi:10.1097/01.sla.0000239031.06906.1f
52. Köhlhorn F., Rath M., Schmoekel K., Cziupka K., Nguyen H.H., Hildebrandt P., Hünig T., Sparwasser T., Huehn J., Pötschke C., Bröker B.M. Foxp3+ regulatory T cells are required for recovery from severe sepsis. *PLoS One.* 2013; 8 (5): e65109. doi:10.1371/journal.pone.0065109
53. Deaglio S., Dwyer K.M., Gao W., Friedman D., Usheva A., Erat A., Chen J.F., Enjyoji K., Linden J., Oukka M., Kuchroo V.K., Strom T.B., Robson S.C. Adenosine generation catalyzed by CD39 and CD73 expressed on regulatory T cells mediates immune suppression. *J Exp Med.* 2007; 204 (6): 1257–1265. doi:10.1084/jem.20062512
54. Chen K., Zhou Q.X., Shan H.W., Li W.F., Lin Z.F. Prognostic value of CD4+ CD25+ Tregs as a valuable biomarker for patients with sepsis in ICU. *World J Emerg Med.* 2015; 6 (1): 40–43. doi:10.5847/wjem.j.1920-8642.2015.01.007

Для цитирования: М.Ю. Ханова, В.Г. Матвеева, Л.В. Антонова, Е.В. Григорьев. Роль регуляторных Т-клеток в системном воспалительном ответе. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2020; 9 (2): 82–90. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-2-82-90

To cite: M.Yu. Khanova, V.G. Matveeva, L.V. Antonova, E.V. Grigoriev. Role of regulatory T-cells in the systemic inflammatory response syndrome. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2020; 9 (2): 82–90. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-2-82-90