

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК: 57.083.324:612.112.94

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-1-77-88>

Поступила в редакцию 18.08.2025

Received 18.08.2025

А. А. Жерносеченко, Ю. В. Савич, Т. В. Шман, Я. И. Исайкина*Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии,
д. Боровляны, Минский район, Республика Беларусь***ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ Т-ЛИМФОЦИТОВ
И ИХ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ
ХОЗЯИНА» У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ
ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК**

Аннотация. Регуляторные Т-лимфоциты CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ (Treg) представляют собой особую субпопуляцию Т-хелперов, играющих центральную роль в поддержании иммунного гомеостаза. В работе мы проанализировали имеющиеся данные о CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ Treg. Нами суммирована основная информация о различных субпопуляциях Treg, механизмах их дифференцировки, иммуносупрессивных свойствах и возможности клинического применения при терапии реакции «трансплантат против хозяина». В настоящее время, благодаря значительному исследовательскому интересу, накоплена значительная база знаний о Treg и начаты клинические испытания их использования у пациентов с реакцией «трансплантат против хозяина».

Ключевые слова: Т-регуляторы, клеточная иммунотерапия, реакция «трансплантат против хозяина»

Для цитирования: Функциональные свойства CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ Т-лимфоцитов и их значение для реакции «трансплантат против хозяина» у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / А. А. Жерносеченко, Ю. В. Савич, Т. В. Шман, Я. И. Исайкина // Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2026. – Т. 23, № 1. – С. 77–88. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-1-77-88>

Hanna A. Zhernasechanka, Juliya V. Savich, Tatsiana V. Shman, Yanina I. Isaikina*Republican Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology,
Borovlyany v., Minsk region, Republic of Belarus***FUNCTIONAL PROPERTIES OF CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ T-LYMPHOCYTES
AND THEIR IMPORTANCE FOR GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE IN PATIENTS
AFTER ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION**

Abstract. CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ regulatory cells (Tregs) are a special lineage of cells central in the maintenance of immune homeostasis. In this review, we have analyzed the available data on CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ Tregs. We have summarized the basic information about the various subpopulations of Tregs, the mechanisms of their differentiation, their immunosuppressive properties and the possibility of clinical use in graft-versus-host disease. Now a significant knowledge base has been accumulated about Tregs and clinical trials of their use in patients with graft-versus-host disease have begun.

Keywords: T-regulators, cellular immunotherapy, graft-versus-host disease

For citation: Zhernasechanka H. A., Savich J. V., Shman T. V., Isaikina Y. I. Functional properties of CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ T-lymphocytes and their importance for graft-versus-host disease in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Vesti Natsyonal'noi akademii nauk Belarusi. Seriya meditsynskikh nauk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2026, vol. 23, no. 1, pp. 77–88 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-1-77-88>

Введение. В 1995 г. S. Sakaguchi с соавт. впервые идентифицировали в лимфатических узлах и селезенке мышей популяцию CD4⁺ клеток, экспрессирующих высокие уровни α-цепи рецептора IL-2 (CD25). Эта идентифицированная популяция CD4⁺CD25⁺ Т-клеток продуцировала спектр цитокинов, отличных от Т-хелперов первого и второго типов (Th1 и Th2); супрессировала функции Th1 и Th2 типов, блокировала аутоиммунную патологию и обеспечивала доминантную иммунологическую толерантность к собственным антигенам. Это популяция клеток получила название Т-регуляторы (Treg, от англ. T regulatory cells). Было описано значительное количество поверхностных маркеров CD4⁺ Treg, среди которых присутствовали CD5, CD25, CD62L, CD38, CD103, CTLA-4 (от англ. Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4), GITR (от англ. Glucocorticoid-induced TNFR-related protein), PD-1 (от англ. Programmed cell death protein 1)

и Swap70 (от англ. Switch-associated protein 70). Экспрессия CD25 оказалась наиболее постоянной и характерной для Treg. При развитии иммунного ответа на инфекцию на активированных Т-клетках (нерегуляторных) усиливается экспрессия CD25, поэтому этот кластер дифференцировки не может являться уникальным маркером Treg [1–3]. Дальнейшие исследования показали, что FoxP3 (от англ. Forkhead box P3) является идентифицированным специфическим маркером, экспрессируемым в Treg [3].

Субпопуляция CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ Treg через ко-ингибирующие сигналы (CTLA4 и PD-1) активно участвует в снижении уровня активации Т-клеток. Естественные периферические CD4⁺CD25⁺ Treg конститутивно экспрессируют FoxP3 в отличие от других Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, натуральных киллеров [1]. Рецептор к IL-7 (CD127) является маркером, обратно коррелирующим с экспрессией FoxP3. Поэтому в литературе часто можно встретить обозначение Treg как CD4⁺CD25⁺CD127⁻.

Treg поддерживают баланс и стабильность, обеспечивая функционирование иммунной системы в нормальных физиологических условиях. Дисбаланс активности или количества Treg может иметь серьезные последствия: чрезмерная активность или избыток Treg способны привести к иммунодефициту, хроническим инфекциям и раку, тогда как недостаточная активность или количество Treg могут вызывать аутоиммунитет, иммунопатологию и ослабление патоген-специфических иммунных реакций [4].

Treg составляют приблизительно 1 % от лимфоцитов периферической крови [5] и только 5–10 % – от CD4⁺ Т-клеток [6]. Процент Treg в тканях отличается. Так, Treg тонкого и толстого кишечника, локализующиеся в собственной пластинке слизистой оболочки кишечника, составляют ~35 и ~25 % резидентных CD4⁺ Т-клеток соответственно. При этом Treg наиболее многочисленны в толстой кишке, а наименьшее их количество обнаруживается в двенадцатиперстной кишке тонкого кишечника. Treg составляют в среднем 20 % резидентных CD4⁺ Т-лимфоцитов кожи. В скелетных мышцах в состоянии покоя содержится 10 % Treg от CD4⁺ Т-клеток. При патологии это количество может меняться. Так, при травме на 4-е сутки наблюдается быстрое накопление Treg в мышечной ткани – до 40–50 % от CD4⁺ Т-клеток [7].

В последние годы активно изучаются механизмы участия Treg в реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Это тяжелейшее осложнение после аллогенной трансплантации органов или тканей, которое характеризуется тем, что иммунные клетки трансплантата распознают клетки реципиента как «чужеродные» и атакуют их. РТПХ возникает после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) (наиболее часто – костного мозга); после трансплантации солидных органов, богатых лимфоидными клетками (например, печени). Все пациенты, перенесшие трансплантацию гемопоэтических клеток, подвержены потенциальному риску развития РТПХ. Существует две формы РТПХ – острая и хроническая. Острая форма РТПХ диагностируется более чем у 50 % пациентов, перенесших ТГСК от HLA (от англ. Human Leukocyte Antigens)-совместимых доноров. РТПХ является причиной смертности после ТГСК более чем у 10 % пациентов [8].

Treg обладают иммуносупрессивной активностью, поэтому ожидается, что они будут оказывать противовоспалительное действие при РТПХ [9]. Согласно исследованиям донорские Treg могут не только ингибировать летальную РТПХ после аллогенной ТГСК, но также способствовать поддержке реакции «трансплантат против опухоли» (GVT, от англ. Graft-versus-tumor) [10, 11].

Целью работы явился анализ знаний о CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ Т-регуляторах и их роли в РТПХ, а также оценка возможности применения данной субпопуляции Т-лимфоцитов в терапии осложнений аллогенной ТГСК.

Субпопуляции CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ Treg и их дифференцировка. На сегодняшний день описаны несколько субпопуляций CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ Treg. Наибольшее количество информации получено о естественных, происходящих из тимуса, Treg (tTreg) и периферических (или индуцированных) pTreg. Естественные Treg развиваются в тимусе, составляют 2–3 % от общего числа CD4⁺ Т-лимфоцитов и являются самой большой субпопуляцией Treg [12, 13].

Популяции Treg называются «периферическими», если дифференцировка Treg произошла *in vivo* вне тимуса. Периферические Treg возникают преимущественно в местах воспаления и на границе с окружающей средой (например, в кишечнике). Субпопуляцию *in vitro* дифференциро-

ванных Treg называюць індукіраванымі Treg (iTreg), яны могуць быць атрыманы *in vitro* пасля стимуляцыі CD4⁺ Т-лімфоцитаў (напрыклад, трансфармуючым фактарам росту β – TGFβ, ад англ. Transforming growth factor β) [12].

Т-клеточныя рэцэптары (TCR, ад англ. T-cell receptor) натуральных Treg в асноўным распазнаюць сабственыя антыгены. Treg перыферічнага паходжання дыферэнцыруюцца з наіўных CD4⁺ Т-клетак у Treg пасля распазнавання чужероднага антыгена [14]. Дыферэнцыраваць папуляцыю натуральных Treg ад перыферічных/індуцыраваных Treg можна з дапамогай аналізу локусаў, кодуючых FoxP3 [12].

Проведзеныя даследаванні паказалі, што такія маркеры Treg, як CD103, CTLA-4, GITR, PD-1 і Swar70 не могуць быць выкарыстаны для адрознення tTreg і pTreg [2]. Для ідэнтыфікацыі tTreg ад pTreg былі прапанаваны фактар транскрыпцыі Helios (адносіцца да сямейства транскрыпцыйных фактараў Ikaros) і мембранны белок нейрапілін-1 (Nrpl) [14].

А. М. Thornton і саавт. паказалі, што Helios з'яўляецца маркерам tTreg, яны асновываліся на даных аб тым, што ўсе Treg, узнікаючыя з тымуса ў першыя тыдні жыцця, экспрэсуюць Helios і, што найбольш важна, перыферічныя Treg не экспрэсуюць Helios [15]. Працягнуўшы сваё даследаванне на мадэлях мышэй, А. М. Thornton і саавт. адзначылі, што папуляцыя Helios⁺ Treg дэманстравала больш высокую супрэсывную здольнасць *in vitro*, але была эквівалентна субпапуляцыі Helios⁻ Treg па сваёй здольнасці падаўляць запаліцельнае захворванне кішечніка *in vivo*. Абодва папуляцыі падтрымлівалі экспрэсію FoxP3, якая была менш стабільнай у Helios⁻ Treg. Аналіз рэпертуара TCR паказаў вельмі невялікае супадзенне паміж Helios⁺ і Helios⁻ Treg. Такім чынам, субпапуляцыі Helios⁺ і Helios⁻ Treg фенатыпічна і функцыянальна адрозніваюцца і экспрэсуюць розныя рэпертуары TCR [16]. Згодна літаратурным даным 80–90 % Treg экспрэсуюць Helios [17].

У 2012 г. дзве групы даследвальцаў паведавалі, што нейрапілін-1 (Nrpl), рэцэптар семафарына III, можна выкарыстоўваць у якасці маркера для клетак tTreg. Большасць tTreg экспрэсуюць Nrpl на высокіх узроўнях, у той час як pTreg, генеруемыя слізістай абалочкай, і другія невоспаліцельныя pTreg экспрэсуюць нізкія узроўні Nrpl [18, 19]. J. M. Weiss і саавт. абнаражылі, што экспрэсія Nrpl знаходзіцца пад кантролем TGFβ [18]. Для клетак чалавека Helios лічыцца больш стабільным маркерам для адрознення tTreg ад pTreg, чым Nrpl [2].

Па ступені дыферэнцыравання Treg падзяляюць на наіўныя клеткі (CD45RA⁺CCR7⁺CD62L⁺CTLA-4⁻), цэнтральныя клеткі памяці (CD45RA⁻CCR7⁺CD62L⁺) і эфектарныя Treg (CD45RA⁻CCR7⁻CD62L⁻CTLA-4⁺), таксама выдзяляюць эфектарныя клеткі памяці з фенатыпам CD4⁺CD25⁺FoxP3^{+/+}CD127⁺CD45RA⁻CCR7⁻CD62L⁻CTLA-4⁺. Молекулы CCR7 і CD62L забяспечваюць хомінг Treg ў вторычныя лімфатэльныя органы, у той час як экспрэсія CTLA-4 адлюстроўвае супрэсывную актыўнасць Treg [20].

У нарме ў маладых людзей працэнт наіўных Treg складае каля 30 %, але ў далейшым, з-за інвалюцыі тымуса, доля гэтых клетак памяці змяншаецца, уступаючы месца Treg памяці [21].

Фарміраванне папуляцыі tTreg адбываецца шляхам селекцыі, опосрадаванай высокаавідным узаемадзеяннем TCR з адпаведным лігандам [13]. У тымусе для нармальнага развіцця Treg неабходна дастатковае колькасць ІЛ-2 [22]. Treg на 3–4-ы дзень неанатальнага перыода перемешваюцца з тымуса ў перыферічныя лімфатэльныя органы, такім чынам, пачынаючы з ранняга перыода постнатальнага онтогенеза, яны выконваюць функцыю захавання імуннага гомеастаза [13]. Пасля выхаду з тымуса tTreg актывуюцца ў вторычных лімфатэльных органах і далей дыферэнцыруюцца ў натуральныя Treg у тканіне кішечніка, атрымваючы ІЛ-33 і сігналы асяродка ад мікробіацы і метаболітаў. У кішечніку tTreg пераважна экспрэсуюць Helios, GATA3, але не RORγt. Існуе альтэрнатыўны шлях развіцця tTreg. Дендрытныя клеткі (DC) кішечніка могуць мігрыраваць у тымус і прадставіць антыгены камэнсальнай мікробіацы тымоцытам, каб дыферэнцыраваць іх у tTreg. Гэтыя tTreg змяшчаюць TCR, якія могуць распазнаваць чужеродны антыген і мігрыраваць у кішечнік, каб усталяваць перыферічную толерантнасць [14].

У кішечніку pTreg пераважна экспрэсуюць RORγt, але не экспрэсуюць GATA3 і Helios. Гэтая субпапуляцыя RORγt⁺ pTreg развіваецца з наіўных CD4⁺ Т-клетак, стимуляван-

ных чужеродными антигенами, представленными ROR γ t⁺ антигенпрезентирующими клетками (APC), и далее активируется для приобретения свойств супрессивных эффекторных Treg [14]. Кроме DC в качестве APC могут выступать и другие популяции клеток. В. Akagbosu с соавт. описали особую субпопуляцию ROR γ t⁺ APC, со свойствами медуллярных эпителиальных клеток тимуса и дендритных клеток, которая может стимулировать образование ROR γ t⁺ pTreg [23].

Иммуносупрессивные механизмы Treg. Супрессорная активность tTreg обусловлена внутриклеточным фактором транскрипции FoxP3, индукция которого в наивных Т-лимфоцитах повышает экспрессию CD25 и других Treg-ассоциированных молекул клеточной поверхности, таких как CTLA-4 и GITR, а также подавляет продукцию IL-2, IFN γ и IL-4. Индукция FoxP3 контролируется различными сигнальными путями, включающими TCR, IL-2, STAT, Smad, TGF β и Notch. Ретиноевая кислота (метаболит витамина А) также индуцирует *de novo* генерацию клеток FoxP3⁺ Treg и способствует дифференцировке наивных Т-клеток в клетки FoxP3⁺ Treg в присутствии TGF β [22].

Естественные Treg оказывают супрессорную функцию не только на Т-лимфоциты, но и практически на все клетки-участники иммунного ответа, в частности, дендритные клетки, макрофаги, естественные киллеры, $\gamma\delta$ T-клетки, В-лимфоциты, что обеспечивает поддержание периферической толерантности [13].

Современные представления об иммуносупрессии основываются на том, что в условиях нормы иммунная система эндогенно продуцирует субпопуляции Т-клеток, которые высокоспециализированы на супрессивных функциях. Как правило, при активации Treg (связывании TCR с соответствующим антигенным пептидом в комплексе с МНС) не пролиферируют и не продуцируют IL-2, но приобретают способность ингибировать пролиферацию и продукцию цитокинов Т-эффекторами, то есть проявляют супрессивные свойства. Но после активации Treg в присутствии очень высоких концентраций IL-2 при участии костимулирующей молекулы CD28 Treg проявляют способность к пролиферации. После активации через TCR Treg экспрессируют хемокиновый рецептор CCR7 [1].

Считается, что tTreg принимают участие в системном гомеостазе, контролируют толерантность к собственным антигенам (так как подавляют аутореактивные Т-лимфоциты), ограничивают количество активированных Т-клеток памяти. На tTreg экспрессированы паттерн-распознающие толл-подобные рецепторы (TLR, от англ. Toll-like receptor) – TLR-4, TLR-5, TLR-7 и TLR-8. Из-за присутствия TLR Treg могут активироваться через контакт с инфекционным агентом, который несет на своей поверхности соответствующий лиганд. Было показано, что естественные Treg могут пролиферировать после активации их TLR-лигандами микроорганизмов [13].

В настоящее время широко изучаются механизмы, с помощью которых Treg проявляют свои иммуносупрессивные свойства (рисунок). Для Treg характерно ингибирование активации Т-лимфоцитов посредством секреции противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10, IL-35, TGF β , galectin-1 и т. д. [2, 3, 10, 13, 22]. IL-10, который является ключевым иммунорегулятором при вирусных, бактериальных, грибковых, простейших и гельминтных инфекциях, ингибирует чрезмерный ответ CD4⁺ Th1 и CD8⁺ Т-клеток. Согласно результатам исследований Treg усиливают эффероцитоз макрофагами (механизм, который позволяет макрофагам удалять апоптотные тельца), что является критически важным эффекторным звеном исхода воспаления. Это достигается за счет передачи сигналов от IL-10, что приводит к повышению фагоцитарной активности и продукции CCL18, усилению экспрессии CD163 и подавлению HLA-DR в макрофагах M2, а также подавлению высвобождения TNF α и IL-6 [3].

Эффекторные функции естественных киллеров могут быть подавлены TGF β , который преимущественно экспрессируется CD45RO⁺ Treg памяти. Treg могут опосредовать индукцию макрофагов M2 цитокин-независимым и контактно-зависимым путями. Иммуносупрессивной характеристикой Treg является выделение растворимого рецептора II TNF α , который может нейтрализовать TNF α и таким образом предотвратить передачу провоспалительных сигналов [3].



Механизмы иммуносупрессивных свойств Treg
Mechanisms of Treg immunosuppressive properties

Treg модулируют созревание и функции APC, особенно DC, посредством взаимодействия CTLA-4 на Treg с его лигандом CD80/86 на APC [10, 13]. CTLA-4-зависимый механизм может представлять собой основу супрессии *in vivo* [22]. CTLA-4 – коингибиторный рецептор, который уменьшает пролиферацию аллоантиген-специфических эффекторных Т-клеток и снижает продукцию IFN γ эффекторными Т-клетками [3]. Активированные Treg могут стимулировать DC к экспрессии фермента индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), который катаболизирует превращение незаменимой аминокислоты триптофана в кинуренин, который токсичен для Т-клеток, соседних с DC [2, 22]. Эти процессы зависят от молекул CTLA-4, экспрессируемых на поверхности клеток Treg. Активированные Treg также могут способствовать гибели APC [22]. Кроме того, Treg связывают комплексы МНС II (от англ. Major histocompatibility complex) плюс пептид (специфичные к их TCR) с поверхности APC, поглощают и разрушают их посредством трансэндоцитоза. Таким образом, Treg косвенно предотвращают активацию эффекторных Т-клеток, снижая способность APC презентировать специфические антигены [3, 13].

Treg индуцируют апоптоз Т-клеток посредством гранзима А/В и перфорина [2], пути Fas/Fas-лиганда [10, 13]. Контакт Treg с соответствующей клеткой-мишенью, например CD8⁺ Т-клеткой, индуцирует апоптотические сигнальные пути посредством индукции оси Fas-FasL, что приводит к активации каспазного каскада, который инициирует апоптоз. Апоптоз также активируется через перфорин/гранзимный путь, используемый Treg для нацеливания и уничтожения CD4⁺ и CD8⁺ эффекторных Т-клеток, моноцитов, нейтрофилов и дендритных клеток, что сопровождается адгезией через CD18 [3].

Конститутивно высокая экспрессия CD25 является ключевой особенностью Treg. В Treg FoxP3 репрессирует транскрипцию IL-2 и активирует CD25, делая их сильно зависимыми от экзогенного IL-2 для их поддержания на периферии. Кроме того, IL-2 необходим для устойчивой экспрессии FoxP3 и CD25 в tTreg и усиливает их супрессивную функцию *in vitro*. Таким образом, развитие и поддержание Treg сильно зависят от IL-2, секретируемого другими субпопуляциями лимфоцитов [22]. Предполагается, что IL-2 и его передача сигналов через IL-2R (CD25) в основном необходимы для выживания Treg [22]. Высокая экспрессия CD25 на Treg способствует захвату IL-2, тем самым лишая эффекторные Т-клетки этого цитокина, что является важным механизмом, посредством которого опосредуется иммунная супрессия, так как IL-2 необходим для пролиферации и дифференцировки эффекторных Т-клеток [3, 13].

Treg мышей и человека экспрессируют очень высокий уровень CD39 и CD73 [24]. CD39 действует как иммунодепрессант в координации с мембраносвязанным гликопротеином CD73.

CD73 может быть коэкспрессирован на Treg или представлен на соседних клетках или экзосомах [3].

CD39 и CD73 – это эктонуклеотидазы, под действием которых АТФ (аденозинтрифосфат) в ходе ряда последовательных реакций гидролизует до аденозина. АТФ и аденозин являются медиаторами, которые высвобождаются во внеклеточное пространство в ответ на различные, например, метаболические нарушения [25]. После высвобождения АТФ во внеклеточное пространство CD39 (эктонуклеозидтрифосфатдифосфогидролаза 1, E-NTPDase1) превращает АТФ в АМФ (аденозинмонофосфат), а затем CD73 (экто-5'-нуклеотидаза, Ecto5'NTase) дефосфорилирует АМФ в аденозин [10, 24, 25]. Аденозин связывается с аденозиновым рецептором А2А, что приводит к ингибированию DC и Т-лимфоцитов [10]. Аденозинмонофосфат препятствует активации, пролиферации, синтезу цитокинов и цитотоксичности Т-клеток. АДФ и АТФ высвобождаются поврежденными или некротизированными клетками, вызывая провоспалительную передачу сигналов посредством активации пуринергического рецептора P2 [3]. Практически все иммунные клетки экспрессируют рецепторы P2 и P1, с которыми взаимодействуют АТФ и аденозин соответственно. Молекула АТФ в зависимости от концентрации может действовать или как иммуностимулятор, или как иммунодепрессант, в то время как аденозин функционирует только как иммуносупрессор [25].

Все вышеперечисленные механизмы иммуносупрессии направлены на снижение локальных и системных воспалительных реакций, которые сопровождают иммунный ответ, но в тоже время это может быть причиной снижения эффективности иммунного ответа на микроорганизм и развития хронической инфекции [13].

Механизмы участия Treg в РТПХ. Лучевая терапия или химиотерапия перед трансплантацией костного мозга являются причиной локальных повреждений тканей, что вызывает потерю целостности защитных барьеров и способствует развитию РТПХ [26].

Несколько субпопуляций Т-хелперов участвуют в патогенезе данного заболевания через продукцию цитокинов. Избыточная продукция цитокинов, таких как ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17 и IFN- γ , дифференцированными Т-хелперами (Th1 и Th17) может привести к воспалительной реакции и повреждению ряда тканей (печени, кишечника) хозяина при РТПХ. Напротив, Th2 проявляют защитную функцию при РТПХ и ослабляют тяжесть РТПХ через механизм, опосредованный ИЛ-4. Кроме того, иммуносупрессивная функция Treg играет ключевую роль в подавлении РТПХ [27].

Роль Treg на барьерных поверхностях, таких как кишечник, легкие и кожа, имеет решающее значение для поддержания гомеостаза тканей и восстановления нормальной функции после повреждения. Treg толстого кишечника относительно более изучены по сравнению с Treg кожи и легких. На сегодняшний день отмечена разница в соотношениях pTreg и tTreg между резидентными Treg в кишечнике и коже.

Большинство периферических Treg кишечника представляют собой ROR γ t⁺Helios⁻ Treg, которые были индуцированы комменсальными микробами. Количество Treg в кишечнике взрослых людей увеличивается от тощей кишки к подвздошной кишке. Популяция Treg в толстой кишке сильно зависит от местной антигенной среды, а микроокружение сильно влияет на функцию и специфичность Treg [14]. Активация путей хемотаксиса направляет Treg к месту осуществления их иммуносупрессивной активности, например, высокая экспрессия CCR4 направляет Treg к зрелым дендритным клеткам, которые продуцируют соответствующие лиганды [28]. Treg с TCR, специфичными к антигенам, присутствующим только в отдельной ткани, демонстрируют тканеспецифический хоуминг-потенциал [3].

Популяции Treg могут регулировать и супрессировать иммунные ответы и минимизировать РТПХ через контактные и неконтактные механизмы, такие как цитолиз, секреция ингибирующих цитокинов, метаболические нарушения и влияние на DC [6, 29].

Взаимоотношения между Treg и DC выполняют важную и сложную функцию в контроле РТПХ. В дополнение к уничтожению реактивных Т-клеток через межклеточный контакт Treg могут действовать на несколько клеток-мишеней, особенно на DC. А также DC имеют более стабильную связь с Treg, с чем с Th, что предотвращает последующее взаимодействие между DC

и Th. DC реципиента или донора способствуют праймированию Т-клеток, представляя аллоантигены в составе молекул HLA и обеспечивая вторичные сигналы, способствующие полной активации Т-клеток. Treg конститутивно экспрессируют CTLA-4, аффинность которого к CD80/86, экспрессируемому на DC, выше, чем к CD28, что препятствует полной активации Т-клеток за счет блокирования связывания CD28 и CD80/86. Иммуносупрессивные цитокины, такие как IL-10, высвобождаемые Treg, могут препятствовать активации DC и презентации антигена. Treg могут препятствовать созреванию DC, делая их недостаточно активными в праймировании Т-клеток [6].

У пациентов с хронической РТПХ наблюдается снижение частоты Treg, при этом отмечена обратная корреляция между Treg и CD3+CD8+Т-лимфоцитами, что указывает на прямую физиологическую связь между Treg и цитотоксическими Т-лимфоцитами. Исследования, проведенные E. Zorn с соавт., предоставляют убедительные доказательства того, что хроническая РТПХ взаимосвязана со снижением количества Treg после аллогенной ТГСК, но не связана со снижением функции субпопуляции этих клеток [30]. Delia с соавт. отметили, что снижение количества Т-регуляторов, инфильтрирующих кожу, слизистую оболочку кишечника коррелирует с началом и тяжестью острой РТПХ [9]. При РТПХ происходит нарушение развития Treg из-за дисфункции тимопоэза и повышенной гибели этих клеток на периферии, что способствует развитию острой и хронической РТПХ [31, 32].

Количество инфильтрирующих CD8⁺ Т-клеток в коже тесно коррелирует с тяжестью повреждения тканей вследствие РТПХ. Согласно E. Mavin с соавт. Treg ингибируют аллореактивную инфильтрацию CD8⁺ Т-лимфоцитов в кожу, что приводит к уменьшению гистопатологического повреждения ткани. Этот эффект связан с подавлением экспрессии рецепторов хоминга CXCR3 и CLA (от англ. Cutaneous lymphocyte antigen) на CD8⁺ Т-лимфоцитах, а также с нарушением продукции хемокинов CXCL10 и CXCL11. Таким образом, Treg подавляют адгезию и миграцию эффекторных Т-клеток [33].

Согласно F. Malard с соавт. количество циркулирующих Th17 увеличивается вскоре после аллогенной ТГСК у пациентов по мере развития острой РТПХ. В начале заболевания количество циркулирующих Th17 снижается в периферической крови, поскольку они мигрируют в ткани-мишени, где и запускают ее повреждение. Количество Th17 значительно увеличено в слизистой оболочке кишечника и коже пациентов с желудочно-кишечной или кожной РТПХ по сравнению с пациентами после ТГСК, у которых не развилась РТПХ [34].

Клетки Th17 и Treg тесно взаимосвязаны путями дифференцировки и ингибирования функций, так как имеют общий сигнальный путь, опосредованный TGF-β. Исследования показали, что в присутствии IL-6 или IL-21 (с TGF-β) наивные CD4⁺ Т-клетки дифференцируются в клетки Th17, но в отсутствие провоспалительных цитокинов наивные CD4⁺ Т-клетки дифференцируются в клетки Treg. Нарушение этого баланса приводит к развитию ряда аутоиммунных заболеваний, включая ВЗК (воспалительные заболевания кишечника) [35].

Хорошо известно, что клетки Th17 могут способствовать развитию РТПХ, при этом соотношение Th17/Treg выше у пациентов с РТПХ. Более того, в мононуклеарных клетках периферической крови пациентов с РТПХ количество клеток Th17 увеличивается, а количество клеток Treg снижается [27].

Клиническое применение Treg при РТПХ. Благодаря иммуносупрессивной терапии достигнуты определенные успехи в приживлении пересаженных органов, но длительное применение иммуносупрессивных препаратов сопровождается различными побочными эффектами (сердечно-сосудистые заболевания, нефротоксичность, онкологические заболевания, оппортунистические инфекции, метаболический синдром). Ввиду этого актуальным является применение клеточной иммунотерапии на основе Treg, которые способны стимулировать толерантность к пересаженным органам и тканям [36].

Использование донорских Treg является сложной задачей с точки зрения количества и чистоты необходимых клеток, а также их стабильности после инфузии реципиентам ТГСК. Текущие протоколы исследований основаны на пролиферации этих клеток *ex vivo* и (или) их инфузии в больших количествах [37].

Treg могут быть получены из периферической крови, пуповинной крови, тимуса или продукта лейкофереза [12]. Для достижения ответа организма на введение Treg количество клеток должно превышать физиологический уровень [3].

На сегодняшний день уже начаты клинические испытания по применению Treg при РТПХ.

P. Trzonkowski с соавт. впервые описали клинические эффекты у пациентов после введения *ex vivo* полученных CD4⁺CD25⁺CD127⁻ Treg в количестве 1×10^5 Treg/кг. Авторами было отмечено снижение доз иммуносупрессивных препаратов после проведения клеточной терапии [38].

M. Soares с соавт. в исследовании фазы I ($n = 33$) сообщали о безопасности введения донорских $0,5\text{--}3 \times 10^6$ Treg/кг у пациентов с умеренной/тяжелой РТПХ. Значимые ответы наблюдались более чем у $\frac{2}{3}$ пациентов. Авторы также отметили, что из-за низкой дозы Treg в периферии доноров для большинства пациентов потребовалось 2 забора продукта лейкофереза [39].

C. G. Brunstein с соавт. оценивали безопасность и клинические результаты у пациентов в возрасте 12–70 лет после инфузии Treg пуповинной крови. Пациенты с лимфогеомопэтическими злокачественными новообразованиями ($n = 11$) получили дозы $3\text{--}100 \times 10^6$ Treg/кг на день +1 после двойной ТГСК пуповинной крови. Средняя доля Treg в инфузионном продукте составила 87 % (78–95 %), и авторы не наблюдали дозозаменяющих нежелательных побочных реакций. Клинические ответы сравнивали с контрольной группой ($n = 22$). Частота II–IV степени острой РТПХ через 100 дней составила 9 % по сравнению с 45 % в контрольной группе. Хроническая РТПХ через 1 год была нулевой в группе с инфузией Treg и составляла 14 % в контрольной группе. Восстановление гемопоэза и химеризм, кумулятивная плотность инфекций, безрецидивная смертность, рецидивы и безрецидивная выживаемость были сходными у пациентов, получавших Treg, и в контрольной группе. Treg были безопасны и способствовали низкому риску развития острой формы РТПХ [40].

Заключение. Благодаря своим иммуносупрессивным свойствам Treg представляют значительный интерес в клеточной иммунотерапии. На основе полученной базы знаний на сегодняшний момент можно предположить, что инфузии Treg будут способствовать развитию толерантности к трансплантату, что позволит избежать длительного использования токсичных иммунодепрессантов. Это может послужить основой для определения новых терапевтических подходов для профилактики и терапии РТПХ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Фрейдлин, И. С. Регуляторные Т-клетки: происхождение и функции / И. С. Фрейдлин // Медицинская иммунология. – 2005. – Т. 7, № 4. – С. 347–354.
2. Concomitant analysis of Helios and Neuropilin-1 as a marker to detect thymic derived regulatory T cells in naïve mice / K. Singh, M. Hjort, L. Thorvaldson, S. Sandler // Scientific Reports. – 2015. – Vol. 5. – Art. 7767. <https://doi.org/10.1038/srep07767>
3. Clinical adoptive regulatory T Cell therapy: state of the art, challenges, and prospective / L. Amini, J. Kaeda, E. Fritsche [et al.] // Frontiers in Cell and Developmental Biology. – 2023. – Vol. 10. – Art. 1081644. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.1081644>
4. Regulatory T cells in homeostasis and disease: molecular mechanisms and therapeutic potential / L. Wang, Y. Liang, C. Zhao [et al.] // Signal Transduction and Targeted Therapy. – 2025. – Vol. 10, N 1. – Art. 345. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02326-4>
5. Mesenchymal stem cells transfer mitochondria to allogeneic Tregs in an HLA-dependent manner improving their immunosuppressive activity / K. Piekarska, Z. Urban-Wójciuk, M. Kurkowiak [et al.] // Nature Communications. – 2022. – Vol. 13, N 1. – Art. 856. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28338-0>
6. Regulatory T Cells in GVHD Therapy / W.-W. Guo, X.-H. Su, M.-Y. Wang [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2021. – Vol. 12. – Art. 697854. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.697854>
7. Lui, P. P. Tissue regulatory T cells / P. P. Lui, I. Cho, N. Ali // Immunology. – 2020. – Vol. 161, N 1. – P. 4–17. <https://doi.org/10.1111/imm.13208>
8. Justiz Vaillant, A. A. Graft-versus-host disease / A. A. Justiz Vaillant, P. Modi; ed. O. Mohammadi // StatPearls. – URL: <https://www.statpearls.com/point-of-care/22385> (date of access: 17.03.2025).
9. The Impact of Graft CD3 Cell/Regulatory T Cell Ratio on Acute Graft-versus-Host Disease and Post-Transplantation Outcome: A Prospective Multicenter Study of Patients with Acute Leukemia Undergoing Allogeneic Peripheral Blood Stem

Cell Transplantation / M. Delia, P. Carluccio, A. Mestice [et al.] // *Transplantation and Cellular Therapy*. – 2021. – Vol. 27, N 11. – P. 918.e1–918.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2021.08.008>

10. Regulatory T cells in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: from the lab to the clinic / G. Gu, J.-Z. Yang, J.-Q. Zhang, L.-X. Sun // *Cellular Immunology*. – 2019. – Vol. 346. – Art. 103991. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2019.103991>

11. CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells preserve graft-versus-tumor activity while inhibiting graft-versus-host disease after bone marrow transplantation / M. Edinger, P. Hoffmann, J. Ermann [et al.] // *Nature Medicine*. – 2003. – Vol. 9, N 9. – P. 1144–1150. <https://doi.org/10.1038/nm915>

12. Pandiyana, P. Origin and functions of pro-inflammatory cytokine producing Foxp3⁺ regulatory T cells / P. Pandiyana, J. Zhu // *Цытокіне*. – 2015. – Vol. 76, N 1. – P. 13–24. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.07.005>

13. Железникова, Г. Ф. Регуляторные Т-лимфоциты в иммунном ответе на инфекцию / Г. Ф. Железникова // *Журнал инфектологии*. – 2011. – Т. 3, № 1. – С. 6–13.

14. Cheru, N. Regulatory T cells in peripheral tissue tolerance and diseases / N. Cheru, D. A. Hafler, T. S. Sumida // *Frontiers in Immunology*. – 2023. – Vol. 14. – Art. 1154575. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1154575>

15. Expression of Helios, an Ikaros Transcription Factor Family Member, Differentiates Thymic-Derived from Peripherally Induced Foxp3⁺ T Regulatory Cells / A. M. Thornton, P. E. Korty, D. Q. Tran [et al.] // *Journal of Immunology*. – 2010. – Vol. 184, N 7. – P. 3433–3441. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0904028>

16. Helios⁺ and Helios⁻ Treg subpopulations are phenotypically and functionally distinct and express dissimilar TCR repertoires / A. M. Thornton, J. Lu, P. E. Korty [et al.] // *immuneACCESS*. – 2019. – Vol. 49, N 3. – P. 398–412. <https://doi.org/10.21417/amt2019ejj>

17. Co-expression of Foxp3 and Helios facilitates the identification of human T regulatory cells in health and disease / L. Morina, M. E. Jones, C. Oguz [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2023. – Vol. 14. – Art. 1114780. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1114780>

18. Neuropilin 1 is expressed on thymus-derived natural regulatory T cells, but not mucosa-generated induced Foxp3⁺ T reg cells / J. M. Weiss, A. M. Bilate, M. Gobert [et al.] // *The Journal of Experimental Medicine*. – 2012. – Vol. 209, N 10. – P. 1723–1742. <https://doi.org/10.1084/jem.20120914>

19. Neuropilin-1 distinguishes natural and inducible regulatory T cells among regulatory T cell subsets in vivo / M. Yadav, C. Louvet, D. Davini [et al.] // *The Journal of Experimental Medicine*. – 2012. – Vol. 209, N 10. – P. 1713–1722. <https://doi.org/10.1084/jem.20120822>

20. Shevyrev, D. Treg Heterogeneity, Function, and Homeostasis / D. Shevyrev, V. Tereshchenko // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – Vol. 10. – Art. 3100. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03100>

21. Immune modulation of inflammatory conditions: regulatory T cells for treatment of GvHD / D. Haase, M. Starke, K. J. Puan [et al.] // *Immunologic Research*. – 2012. – Vol. 53, N 1–3. – P. 200–212. <https://doi.org/10.1007/s12026-012-8267-9>

22. Ohkura, N. Regulatory T cells: roles of T cell receptor for their development and function / N. Ohkura, S. Sakaguchi // *Seminars in Immunopathology*. – 2010. – Vol. 32, N 2. – P. 95–106. <https://doi.org/10.1007/s00281-010-0200-5>

23. Novel antigen-presenting cell imparts Treg-dependent tolerance to gut microbiota / B. Akagbosu, Z. Tayyebi, G. Shibu [et al.] // *Nature*. – 2022. – Vol. 610, N 7933. – P. 752–760. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05309-5>

24. Susceptibility of aging mice to listeriosis: role of anti-inflammatory responses with enhanced Treg-cell expression of CD39/CD73 and Th-17 cells / M. S. Alam, C. Cavanaugh, M. Pereira [et al.] // *International Journal of Medical Microbiology*. – 2020. – Vol. 310, N 2. – Art. 151397. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2020.151397>

25. Экспрессия эктонуклеотидаз CD39 и CD73 в популяциях CD4⁺ лимфоцитов у условно здоровых детей / Т. В. Радыгина, Д. Г. Купцова, С. В. Петричук [и др.] // *Российский иммунологический журнал*. – 2022. – Т. 25, № 3. – С. 283–290.

26. Hill, G. R. Cytokines and costimulation in acute graft-versus-host disease / G. R. Hill, M. Koyama // *Blood*. – 2020. – Vol. 136, N 4. – P. 418–428. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000952>

27. GRIM19 ameliorates acute graft-versus-host disease (GVHD) by modulating Th17 and Treg cell balance through down-regulation of STAT3 and NF-AT activation / M. J. Park, S. H. Lee, S. H. Lee [et al.] // *Journal of Translational Medicine*. – 2016. – Vol. 14, N 1. – Art. 206. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-0963-0>

28. Suppressive properties of human CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells are dependent on CTLA-4 expression / B. Birebent, R. Lorho, H. Lechartier [et al.] // *European Journal of Immunology*. – 2004. – Vol. 34, N 12. – P. 3485–3496. <https://doi.org/10.1002/eji.200324632>

29. Graft-versus-Host Disease Modulation by Innate T Cells / Y. Fang, Y. Zhu, A. Kramer [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24, N 4. – Art. 4084. <https://doi.org/10.3390/ijms24044084>

30. Reduced frequency of FOXP3⁺ CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in patients with chronic graft-versus-host disease / E. Zorn, H. T. Kim, S. J. Lee [et al.] // *Blood*. – 2005. – Vol. 106, N 8. – P. 2903–2911. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-03-1257>

31. Current Concepts and Advances in Graft-Versus-Host Disease Immunology / G. R. Hill, B. C. Betts, V. Tkachev [et al.] // *Annual Review of Immunology*. – 2021. – Vol. 39. – P. 19–49. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-102119-073227>

32. Hamilton, B. K. Updates in chronic graft-versus-host disease / B. K. Hamilton // *Hematology*. American Society of Hematology. Education Program. – 2021. – Vol. 2021, N 1. – P. 648–654. <https://doi.org/10.1182/hematology.2021000301>

33. Regulatory T Cells Inhibit CD8⁺ T-Cell Tissue Invasion in Human Skin Graft-Versus-Host Reactions / E. Marvin, S. S. Ahmed, G. O'Boyle [et al.] // *Transplantation*. – 2012. – Vol. 94, N 5. – P. 456–464. <https://doi.org/10.1097/tp.0b013e31826205d6>

34. Translational opportunities for targeting the Th17 axis in acute graft-vs.-host disease / F. Malard, B. Gaugler, B. Larmarthee, M. Mohty // *Mucosal Immunology*. – 2016. – Vol. 9, N 2. – P. 299–308. <https://doi.org/10.1038/mi.2015.143>

35. The Function and Role of the Th17/Treg Cell Balance in Inflammatory Bowel Disease / J.-B. Yan, M.-M. Luo, Z.-Y. Chen, B.-H. He // *Journal of Immunology Research*. – 2020. – Vol. 2020. – Art. 813558. <https://doi.org/10.1155/2020/8813558>
36. Сенников, С. В. Клеточная Т-регуляторная терапия в трансплантологии: от получения до клинического применения / С. В. Сенников, Ю. Н. Хантакова, Н. Ю. Кнауэр // *Бюллетень сибирской медицины*. – 2018. – Т. 17, № 1. – С. 199–210.
37. Exogenous TNFR2 activation protects from acute GVHD via host T reg cell expansion / M. Chopra, M. Biehl, T. Steinfatt [et al.] // *The Journal of Experimental Medicine*. – 2016. – Vol. 213, N 9. – P. 1881–1900. <https://doi.org/10.1084/jem.20151563>
38. First-in-man clinical results of the treatment of patients with graft versus host disease with human *ex vivo* expanded CD4⁺CD25⁺CD127⁻ T regulatory cells / P. Trzonkowski, M. Bieniaszewska, J. Juścińska [et al.] // *Clinical Immunology*. – 2009. – Vol. 133, N 1. – P. 22–26. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2009.06.001>
39. Phase I/II Clinical Trials of Donor-Derived Purified Regulatory T Cells for the Treatment of Steroid-Refractory Chronic Graft Versus Host Disease / M. V. D. Soares, V. E. Gomez, R. I. Azevedo [et al.] // *Blood*. – 2022. – Vol. 140, suppl. 1. – P. 880–882. <https://doi.org/10.1182/blood-2022-163394>
40. Umbilical cord blood-derived T regulatory cells to prevent GVHD: kinetics, toxicity profile, and clinical effect / C. G. Brunstein, J. S. Miller, D. H. McKenna [et al.] // *Blood*. – 2016. – Vol. 127, N 8. – P. 1044–1051. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-06-653667>

References

- Freidlin I. S. Regulatory T cells: origin and functions. *Meditinskaya immunologiya [Medical immunology]*, 2005, vol. 7, no. 4, pp. 347–354 (in Russian).
- Singh K., Hjort M., Thorvaldson L., Sandler S. Concomitant analysis of Helios and Neuropilin-1 as a marker to detect thymic derived regulatory T cells in naïve mice. *Scientific Reports*, 2015, vol. 5, art. 7767. <https://doi.org/10.1038/srep07767>
- Amini L., Kaeda J., Fritsche E., Roemhild A., Kaiser D., Reinke P. Clinical adoptive regulatory T Cell therapy: state of the art, challenges, and prospective. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2023, vol. 10, art. 1081644. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.1081644>
- Wang L., Liang Y., Zhao C., Ma P., Zeng Sh., Ju D., Zhao M., Yu M., Shi Y. Regulatory T cells in homeostasis and disease: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2025, vol. 10, no. 1, art. 345. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02326-4>
- Piekarska K., Urban-Wójciuk Z., Kurkowiak M., Pelikant-Małecka I., Schumacher A., Sakowska J. [et al.]. Mesenchymal stem cells transfer mitochondria to allogeneic Tregs in an HLA-dependent manner improving their immunosuppressive activity. *Nature Communications*, 2022, vol. 13, no. 1, art. 856. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28338-0>
- Guo W.-W., Su X.-H., Wang M.-Y., Han M.-Z., Feng X.-M., Jiang E.-L. Regulatory T Cells in GVHD Therapy. *Frontiers in Immunology*, 2021, vol. 12, art. 697854. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.697854>
- Lui P. P., Cho I., Ali N. Tissue regulatory T cells. *Immunology*, 2020, vol. 161, no. 1, pp. 4–17. <https://doi.org/10.1111/imm.13208>
- Justiz Vaillant A. A., Modi P. Graft-versus-host disease. *StatPearls*. Available at: <https://www.statpearls.com/point-of-care/22385> (accessed 17.03.2025).
- Delia M., Carluccio P., Mestice A., Chiusolo P., Metafuni E., Bellesi S. [et al.]. The Impact of Graft CD3 Cell/Regulatory T Cell Ratio on Acute Graft-versus-Host Disease and Post-Transplantation Outcome: A Prospective Multicenter Study of Patients with Acute Leukemia Undergoing Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. *Transplantation and Cellular Therapy*, 2021, vol. 27, no. 11, pp. 918.e1–918.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jctc.2021.08.008>
- Gu G., Yang J.-Z., Zhang J.-Q., Sun L.-X. Regulatory T cells in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: from the lab to the clinic. *Cellular Immunology*, 2019, vol. 346, art. 103991. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2019.103991>
- Edinger M., Hoffmann P., Ermann J., Drago K., Fathman C G., Strober S., Negrin R. S. CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells preserve graft-versus-tumor activity while inhibiting graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *Nature Medicine*, 2003, vol. 9, no. 9, pp. 1144–1150. <https://doi.org/10.1038/nm915>
- Pandiyana P., Zhu J. Origin and functions of pro-inflammatory cytokine producing Foxp3⁺ regulatory T cells. *Cytokine*, 2015, vol. 76, no. 1, pp. 13–24. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.07.005>
- Zheleznikova G. F. Regulatory T lymphocytes in the immune response to infection. *Zhurnal infektologii [Journal of Infectology]*, 2011, vol. 3, no. 1, pp. 6–13 (in Russian).
- Cheru N., Hafler D. A., Sumida T. S. Regulatory T cells in peripheral tissue tolerance and diseases. *Frontiers in Immunology*, 2023, vol. 14, art. 1154575. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1154575>
- Thornton A. M., Korty P. E., Tran D. Q., Wohlfert E. A., Murray P. E., Belkaid Y., Shevach E. M. Expression of Helios, an Ikaros Transcription Factor Family Member, Differentiates Thymic-Derived from Peripherally Induced Foxp3⁺ T Regulatory Cells. *Journal of Immunology*, 2010, vol. 184, no. 7, pp. 3433–3441. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0904028>
- Thornton A. M., Lu J., Korty P. E., Kim, Y. C., Martens C., Sun P. D., Shevach E. M. Helios⁺ and Helios⁻ Treg subpopulations are phenotypically and functionally distinct and express dissimilar TCR repertoires. *immuneACCESS*, 2019, vol. 49, no. 3, pp. 398–412. <https://doi.org/10.21417/amt2019ej>
- Morina L., Jones M. E., Oguz C., Kaplan M. J., Gangaplara A., Fitzhugh C. D., Kanakry C. G., Shevach E. M., Buszko M. Co-expression of Foxp3 and Helios facilitates the identification of human T regulatory cells in health and disease. *Frontiers in Immunology*, 2023, vol. 14, art. 1114780. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1114780>

18. Weiss J. M., Bilate A. M., Gobert M., Ding Y., Curotto de Lafaille M. A., Parkhurst C. N. [et al.] Neuropilin 1 is expressed on thymus-derived natural regulatory T cells, but not mucosa-generated induced Foxp3⁺ T reg cells. *The Journal of Experimental Medicine*, 2012, vol. 209, no. 10, pp. 1723–1742. <https://doi.org/10.1084/jem.20120914>
19. Yadav M., Louvet C., Davini D., Gardner J. M., Martinez-Llordella M., Bailey-Bucktrout S. [et al.]. Neuropilin-1 distinguishes natural and inducible regulatory T cells among regulatory T cell subsets *in vivo*. *The Journal of Experimental Medicine*, 2012, vol. 209, no. 10, pp. 1713–1722. <https://doi.org/10.1084/jem.20120822>
20. Shevryev D., Tereshchenko V. Treg Heterogeneity, Function, and Homeostasis. *Frontiers in Immunology*, 2020, vol. 10, art. 3100. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03100>
21. Haase D., Starke M., Puan K. J., Lai T. S., Rotzschke O. Immune modulation of inflammatory conditions: regulatory T cells for treatment of GvHD. *Immunologic Research*, 2012, vol. 53, no. 1–3, pp. 200–212. <https://doi.org/10.1007/s12026-012-8267-9>
22. Ohkura N., Sakaguchi S. Regulatory T cells: roles of T cell receptor for their development and function. *Seminars in Immunopathology*, 2010, vol. 32, no. 2, pp. 95–106. <https://doi.org/10.1007/s00281-010-0200-5>
23. Akagbosu B., Tayyebi Z., Shibu G., Paucar Iza Y. A., Deep D., Franco Parisotto Y. [et al.]. Novel antigen-presenting cell imparts Treg-dependent tolerance to gut microbiota. *Nature*, 2022, vol. 610, no. 7933, pp. 752–760. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05309-5>
24. Alam M. S., Cavanaugh C., Pereira M., Babu U., Williams K. Susceptibility of aging mice to listeriosis: role of anti-inflammatory responses with enhanced Treg-cell expression of CD39/CD73 and Th-17 cells. *International Journal of Medical Microbiology*, 2020, vol. 310, no. 2, art. 151397. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2020.151397>
25. Radygina T. V., Kuptsova D. G., Petrichuk S. V., Semikina E. L., Fisenko A. P. Expression of CD39 and CD73 ectonucleotidases in CD4⁺ lymphocyte populations in healthy children. *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2022, vol. 25, no. 3, pp. 283–290 (in Russian).
26. Hill G. R., Koyama M. Cytokines and costimulation in acute graft-versus-host disease. *Blood*, 2020, vol. 136, no. 4, pp. 418–428. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000952>
27. Park M. J., Lee S. H., Lee S. H., Kim E.-K., Lee E. J., Moon Y.-M., Cho M.-L. GRIM19 ameliorates acute graft-versus-host disease (GVHD) by modulating Th17 and Treg cell balance through down-regulation of STAT3 and NF-AT activation. *Journal of Translational Medicine*, 2016, vol. 14, no. 1, art. 206. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-0963-0>
28. Birebent B., Lorho R., Lechartier H., de Guibert S., Alizadeh M., A. Beauplet N. Vu., Robillard N., Semana G. Suppressive properties of human CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells are dependent on CTLA-4 expression. *European Journal of Immunology*, 2004, vol. 34, no. 12, pp. 3485–3496. <https://doi.org/10.1002/eji.200324632>
29. Fang Y., Zhu Y., Kramer A., Chen Y., Li Y.-R., Yang L. Graft-versus-Host Disease Modulation by Innate T Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, vol. 24, no. 4, art. 4084. <https://doi.org/10.3390/ijms24044084>
30. Zorn E., Kim H. T., Lee S. J., Floyd B. H., Litsa D., Arumugarajah S., Bellucci R., Alyea E. P., Antin J. H., Soiffer R. J., Ritz J. Reduced frequency of FOXP3⁺ CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in patients with chronic graft-versus-host disease. *Blood*, 2005, vol. 106, no. 8, pp. 2903–2911. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-03-1257>
31. Hill G. R., Betts B. C., Tkachev V., Kean L. S., Blazar B. R. Current Concepts and Advances in Graft-Versus-Host Disease Immunology. *Annual Review of Immunology*, 2021, vol. 39, pp. 19–49. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-102119-073227>
32. Hamilton B. K. Updates in chronic graft-versus-host disease. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 2021, vol. 2021, no. 1, pp. 648–654. <https://doi.org/10.1182/hematology.2021000301>
33. Mavin E., Ahmed S. S., O’Boyle G., Turner B., Douglass S., Norden J., Collin M., Ali S., Dickinson A., Wang X.-N. Regulatory T Cells Inhibit CD8⁺ T-Cell Tissue Invasion in Human Skin Graft-Versus-Host Reactions. *Transplantation*, 2012, vol. 94, no. 5, pp. 456–464. <https://doi.org/10.1097/tp.0b013e31826205d6>
34. Malard F., Gaugler B., Lamarthee B., Mohty M. Translational opportunities for targeting the Th17 axis in acute graft-versus-host disease. *Mucosal Immunology*, 2016, vol. 9, no. 2, pp. 299–308. <https://doi.org/10.1038/mi.2015.143>
35. Yan J.-B., Luo M.-M., Chen Z.-Y., He B.-H. The Function and Role of the Th17/Treg Cell Balance in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Immunology Research*, 2020, vol. 2020, art. 813558. <https://doi.org/10.1155/2020/813558>
36. Sennikov S. V., Khantakova Yu. N., Knauer N. Yu. T-regulatory cells in transplantology: from preparation to clinical applications. *Byulleten’ sibirskoi meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*, 2018, vol. 17, no. 1, pp. 199–210 (in Russian).
37. Chopra M., Biehl M., Steinfatt T., Brandl A., Kums J., Amich J. [et al.]. Exogenous TNFR2 activation protects from acute GvHD via host T reg cell expansion. *The Journal of Experimental Medicine*, 2016, vol. 213, no. 9, pp. 1881–1900. <https://doi.org/10.1084/jem.20151563>
38. Trzonkowski P., Bieniaszewska M., Juścińska J., Dobyszuk A., Krzystyniak A., Marek N., Myśliwska J., Hellmann A. First-in-man clinical results of the treatment of patients with graft versus host disease with human *ex vivo* expanded CD4⁺CD25⁺CD127⁺ T regulatory cells. *Clinical Immunology*, 2009, vol. 133, no. 1, pp. 22–26. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2009.06.001>
39. Soares M. V. D., Gomez V. E., Azevedo R. I., Pereira P. N. G., Velázquez T. C., Garcia-Calderón C. B. [et al.]. Phase I/II Clinical Trials of Donor-Derived Purified Regulatory T Cells for the Treatment of Steroid-Refractory Chronic Graft Versus Host Disease. *Blood*, 2022, vol. 140, suppl. 1, pp. 880–882. <https://doi.org/10.1182/blood-2022-163394>
40. Brunstein C. G., Miller J. S., McKenna D. H., Hippen K. L., DeFor T. E., Sumstad D. [et al.]. Umbilical cord blood-derived T regulatory cells to prevent GVHD: kinetics, toxicity profile, and clinical effect. *Blood*, 2016, vol. 127, no. 8, pp. 1044–1051. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-06-653667>

Информация об авторах

Жерносеченко Анна Александровна – канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, д. Боровляны, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: sapphire.anna@gmail.com. <https://orcid.org/0009-0006-9593-7067>

Савич Юлия Валерьевна – науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, д. Боровляны, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: savich.juliya@yandex.ru. <https://orcid.org/0009-0002-4713-4578>

Шман Татьяна Викторовна – канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, д. Боровляны, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: shman@oncology.by. <https://orcid.org/0000-0001-8669-8005>

Исайкина Янина Ивановна – канд. биол. наук, доцент, заведующий лабораторией. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, д. Боровляны, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: yaninai@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-5196-8554>

Information about the authors

Hanna A. Zhernasechanka – Ph. D. (Biol.), Leading Researcher. Republican Research Center for Pediatric Oncology, Hematology, and Immunology (43, Frunzenskaya Str., 223053, Borovlyany v., Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: sapphire.anna@gmail.com. <https://orcid.org/0009-0006-9593-7067>

Juliya V. Savich – Researcher. Republican Research Center for Pediatric Oncology, Hematology, and Immunology (43, Frunzenskaya Str., 223053, Borovlyany v., Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: savich.juliya@yandex.ru. <https://orcid.org/0009-0002-4713-4578>

Tatsiana V. Shman – Ph. D. (Biol.), Leading Researcher. Republican Research Center for Pediatric Oncology, Hematology, and Immunology (43, Frunzenskaya Str., 223053, Borovlyany v., Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: shman@oncology.by. <https://orcid.org/0000-0001-8669-8005>

Yanina I. Isaikina – Ph. D. (Biol.), Associate Professor, Head of the Laboratory. Republican Research Center for Pediatric Oncology, Hematology, and Immunology (43, Frunzenskaya Str., 223053, Borovlyany v., Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: yaninai@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-5196-8554>