

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Обзорная статья
УДК 612.017:612.112
<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-35-47>

1.5.11. Микробиология (медицинские науки)
3.2.7. Аллергология и иммунология
(медицинские науки)

СУБПОПУЛЯЦИИ Т-ХЕЛПЕРОВ И ИХ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Александр Витальевич Москалёв¹, Борис Юрьевич Гумилевский¹,
Оксана Петровна Гумилевская¹, Александр Викторович Жестков²,
Ольга Александровна Башкина⁴, Любовь Денисовна Власова³,
Юлия Александровна Старова²

¹Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

²Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия

³Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

⁴Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. Рассмотрены биологические особенности субпопуляции Т-хелперов: Th1, Th2, Th17, Th9, Th22, фолликулярных Т-лимфоцитов. Охарактеризованы соответствующие транскрипционные факторы, сигнальные пути, участвующие в биологических эффектах CD4⁺Т-лимфоцитов и секретируемые ими интерлейкины, влияющие на развитие иммунного ответа. Эффективность созревания, дифференцировка Т-хелперов зависят от адгезионных молекул и гуморальных факторов. Th1-типа критически важны в развитии первичных иммунодефицитных состояний, гомозиготных мутаций, с которыми связаны рецепторы IFN- γ , IL-12 и сигнальные белки STAT1. В биологической активации Th2-типа участвуют IL-25, IL-33 и стромальный лимфопоезтин тимуса. В созревании и дифференцировке Т-лимфоцитов принимают участие JAK-3, STAT1-6, T-T-BET, GATA-3. Отклонения в функционировании перечисленных молекул приводят к изменениям биологических эффектов Th1-типа и Th2-типа. Таким образом, биологические эффекты субпопуляции Т-хелперов имеют большое значение в реализации реакций врожденного и приобретенного иммунитета, безусловно актуальными представляются новые исследования в этой области.

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

Для цитирования: Москалёв А. В., Гумилевский Б. Ю., Гумилевская О. П., Жестков А. В., Башкина О. А., Власова Л. Д., Старова Ю. А. Субпопуляции Т-хелперов и их биологические эффекты (обзор литературы) // Астраханский медицинский журнал. 2026. Т. 21, № 2. С. 35–47. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-35-47>.

SCIENTIFIC REVIEWS

Review article

T-HELPER SUBPOPULATIONS AND THEIR BIOLOGICAL EFFECTS

Alexander V. Moskalev¹, Boris Yu. Gumilevskiy¹, Oksana P. Gumilevskaya¹,
Alexander V. Zhestkov², Olga A. Bashkina⁴,
Lyubov D. Vlasova³, Yuliya A. Starova²

¹Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

²Medical University Reaviz, Samara, Russia

³Samara State Medical University, Samara, Russia

⁴Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. The biological features of a subpopulation of T helper cells: Th1, Th2, Th17, Th9, Th22, follicular T lymphocytes are considered. The corresponding transcription factors, signaling pathways involved in the biological effects of CD4⁺T lymphocytes, and interleukins secreted by them, which influence the development of the immune

response, are characterized. The maturation efficiency and differentiation of T-helper cells depend on adhesion molecules and humoral factors. Th1-type are critically important in the development of primary immunodeficiency states, homozygous mutations associated with IFN- γ , IL-12 receptors, and STAT1 signaling proteins. IL-25, IL-33, and thymus stromal lymphopoietin are involved in the biological activation of Th2-type. JAK-3, STAT1-6, T_H-BET, and GATA-3 are involved in the maturation and differentiation of T-lymphocytes. Deviations in the functioning of these molecules lead to changes in the biological effects of Th1-type and Th2-type. Thus, the biological effects of the T-helper subpopulation are of great importance in the implementation of innate and acquired immune responses, and new research in this area is certainly relevant.

Key words: genes, interleukins, receptors, chemokines, transcription factors, T-lymphocytes

For citation: Moskalev A. V., Gumilevskiy B. Yu., Gumilevskaya O. P., Zhestkov A. V., Bashkina O. A., Vlasova L. D., Starova Yu. A. T-helper subpopulations and their biological effects. Astrakhan Medical Journal. 2026; 21 (2): 35–47. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-35-47> (In Russ.).

Введение. Т-лимфоциты обладают многогранными биологическими эффектами в защите макроорганизма от внутриклеточно и внеклеточно паразитирующих микроорганизмов. Они задействованы в опухолеассоциированных процессах. Необходимо учитывать, что Т-лимфоциты, как и другие факторы иммунной системы (ИС) прошли многочисленные эволюционные процессы, что способствовало повышению эффективности клеточно-опосредованного иммунного ответа (ИО). Нарушения, дисфункции в различных звеньях клеточно-опосредованного иммунитета приводят к увеличению частоты инфекционных заболеваний, опухолеассоциированных процессов и аллергических реакций. Биологические эффекты Т-лимфоциты осуществляют, секретируя цитокины, играющие важнейшую роль в активации иммунокомпетентных клеток и механизмах фагоцитоза, способствуют секреции антител плазматическими. Эффективность функционирования Т-хелперов зависит от других субпопуляций лимфоцитов. Однако их роль в развитии механизмов противoinфекционной защиты изучена недостаточно [1–3].

Цель: изучить отечественную и зарубежную литературу, отражающую механизмы активации Т-лимфоцитов и формирование возможных иммунных дисфункций.

Эффективность микробицидных эффектов Т-хелперов во многом связана с адгезионными молекулами, хемокинами, обеспечивающими миграционные процессы. Такими молекулами являются очень поздние антигены-4,-5 (very late antigens-4,-5 – VLA-4 и -5), связывающиеся с фибронектином внеклеточного матрикса. Адгезионная молекула CD44, экспрессируемая активированными Т-лимфоцитами, связывается с гиалуронатом. Хемокиновые рецепторы Т-лимфоцитов связываются с тканевыми хемокинами. Эти адгезионные и хемотаксические эффекты способствуют удержанию антиген-специфических Т-лимфоцитов во внесосудистых участках. Антиген-неспецифические Т-лимфоциты, мигрировавшие в очаг воспаления, как правило, погибают в тканях или мигрируют в кровеносное русло [4]. Т-лимфоциты-памяти, мигрирующие в периферические ткани, задействуют те же молекулы адгезии и хемокиновые рецепторы, что и эффекторные клетки. Из периферических лимфоидных органов в лимфоидные фолликулы мигрируют фолликулярные Т-лимфоциты (T-follicular helper – Tfh), способствующие секреции антител В-лимфоцитами различные изотипы высокоаффинных антител [5].

При клеточно-опосредованных иммунных реакциях Т-лимфоциты распознают представленные микробные антигены, что сочетается с активацией фагоцитов. Это впервые было показано при изучении развития клеточно-опосредованного ИО к внутриклеточно паразитирующей *Listeria monocytogenes*. У мышей, инфицированных сублетальной дозой листерий, формировался иммунитет, обеспечивающий защиту от более высоких доз, вызывающих летальный исход у неинфицированных животных. Поэтому при введении таких Т-лимфоцитов неинфицированным мышам, именно они будут обеспечивать иммунную защиту, а не антитела. Эти результаты были представлены как фундаментальная концепция противoinфекционного иммунитета при бактериальных инфекциях, вызванных внутриклеточно паразитирующими микроорганизмами.

Однако патогены, использующие внутриклеточный тип паразитирования, фагоцитируются активированными макрофагами (Мф), но без участия Т-лимфоцитов фагоцитоз нередко бывает незавершенным [6, 7].

Фагоциты активируются CD4⁺Т-клетками за счет взаимодействия поверхностных молекул CD40–CD40L и вырабатываемых цитокинов. В популяцию эффекторных CD4⁺Т-лимфоцитов входят Th1-, Th2- и Th17-типов, секретирующие цитокины с различными биологическими эффектами. Tfh-лимфоциты опосредуют гуморальный иммунитет, а регуляторные Т-лимфоциты, не являющиеся эффекторными клетками, не допускают развитие иммунных реакций на аутоантигены.

Таким образом, Т-хелперы участвуют в развитии иммунологических реакций против патогенов различной природы. Различия биологических эффектов субпопуляций Т-хелперов определяются секретируемыми ими цитокинами (Th1 – IFN γ ; Th2 – интерлейкины (IL) – 4, 5, 13; Th17 – IL-17 и IL-22), экспрессируемыми ими факторами транскрипции, экспрессией рецепторов для хемокинов и белковых молекул. Для обеспечения своей миграции в очаги воспаления Th1-типа экспрессируют хемокиновые рецепторы CXCR3, CCR5 и лиганды для Е- и Р-селектинов. Th2-типа экспрессируют хемокиновые рецепторы CCR3, CCR4, CCR8, что связано с развитием аллергических реакций. Th17-лимфоциты экспрессируют CCR6, связывающий хемокин CCL20, секретируемый макрофагами и клетками различных тканей при бактериальных и грибковых инфекциях. Уникальным явилось открытие, что именно Tfh-лимфоциты зародышевых центров вторичных лимфоидных органов, способствуют секреции плазматическими различными изотипов антител, а не Th1- и Th2-типов [8, 9].

Изучение субпопуляций Th1-, Th2- и Th17-типов позволило во многом понять их физиологические характеристики, которые отличались многообразием. Причем далеко не все эффекторные CD4⁺ Т-лимфоциты обладают типичными характеристиками Т-хелперов. Так, некоторые CD4⁺-лимфоциты секретируют комбинации цитокинов или только некоторые из них, характерные для определенного типа клеток. При некоторых воспалительных реакциях отдельные Т-лимфоциты могут секретировать как IFN- γ , так и IL-17. И, наоборот, отдельные лимфоциты секретируют цитокины, не характерные ни для одной из трех подгрупп (IL-9), или цитокины, секретируемые конкретным типом Т-хелперов. Эти исследования секреции цитокинов привели к расширению номенклатуры Т-хелперов (Th9, Th22 и т. д.).

Однако по-прежнему остается неясным, являются ли эти лимфоциты со смешанным или ограниченным набором цитокинов промежуточными звеньями развития классических эффекторных Т-хелперов или эти клетки являются фиксированными популяциями. Важным в характеристике Т-хелперов является и то, что некоторые из этих эффекторных клеток могут изменять профили цитокинов в ответ на изменение условий активации. Поэтому дальнейшее изучение физиологических эффектов этих клеток, их пластичности, стабильности дифференцированных эффекторных Т-лимфоцитов является актуальной задачей и предметом активных исследований [10, 11].

CD4⁺ эффекторные Т-лимфоциты – основные источники различных цитокинов в иммунных реакциях, но эти же цитокины могут секретироваться и другими типами клеток, такими как $\gamma\delta$ Т-лимфоциты и врожденные лимфоидные клетки (innate lymphoid cells – ILC). Так, ILC секретируют многие из тех же цитокинов, что и эффекторные CD4⁺ Т-лимфоциты. В результате появилась концепция, отражающая, что цитокинзависимая защита организма и патологические реакции на ранних стадиях иммунновоспалительного процесса опосредуются скоординированными эффектами ILC, а на поздних стадиях – эффекторными CD4⁺ Т-лимфоцитами. Такие реакции можно рассматривать как варианты или типы ИО: иммунитет 1-го типа обеспечивается ILC1-, натуральными киллерами (NK) и Th1-лимфоцитами; иммунитет 2-го типа – ILC2- и Th2-типа; а иммунитет 3-го типа – ILC3- и Th17-типа [5, 7].

Стадии дифференцировки Т-хелперов связаны с сигналами от антигенпрезентирующих клеток (АПК), которые получают «наивные» Т-лимфоциты для их дифференцировки в эффекторные клетки и последующей секреции цитокинов определенного профиля. Эти этапы дифференцировки и созревания приводят к формированию субпопуляций Т-лимфоцитов, секретирующих различные наборы цитокинов. Установлены важные особенности дифференциации субпопуляций Т-лимфоцитов. Так, на характер дифференцировки лимфоцитов и формирование доминирующей субпопуляции Т-хелперов влияют не только цитокины, но и аффинность Т-клеточного рецептора (ТКР) к антигену, количество этого антигена, а также природа АПК.

К сожалению, отдельный вклад этих факторов в развитие субпопуляций Т-хелперов в большинстве иммунных реакций остается неизвестным. Еще один важнейший фактор, с которым связаны особенности и характер дифференцировки Т-хелперов – генетическая структура организма. У отдельных штаммов инбредных мышей развиваются реакции Th2-типа на те же микробные антигены, которые стимулируют дифференцировку Th1-типа у большинства других штаммов. Штаммы мышей, у которых развивается Th2-доминантная реакция, восприимчивы к внутриклеточным инфекциям. Вероятно, что и у людей также, в зависимости от унаследованных генов, могут преимущественно развиваться реакции по Th1-, Th2- или Th17-типу [8, 12, 13].

Факторы транскрипции контролируют цитокиновые профили дифференцирующихся Т-хелперов, активируют экспрессию генов цитокинов, модификацию хроматина, что влияет на доступность этих факторов для промоторов и регуляторных элементов генов цитокинов. А сами транскрипционные факторы активируются сигналами ТКР, универсальных рецепторов врожденного иммунитета, костимуляторов и рецепторов цитокинов. Каждая субпопуляция Т-хелперов экспрессирует

индивидуальный характерный набор факторов транскрипции. По мере поляризации Т-хелперов локусы генов, кодирующие характерные цитокины этих клеток, подвергаются гистоновым модификациям (метилирование и ацетилирование), а также процессам ремоделирования хроматина. Благодаря этим механизмам обеспечивается доступность данных локусов для РНК-полимеразы и факторов транскрипции. Локусы цитокинов, которые не секретируются этой субпопуляцией, находятся в недоступном для хроматина состоянии [10, 14–16].

Таким образом, гены цитокинов, характерные для конкретной субпопуляции, становятся чувствительными к антигену, тогда как гены, кодирующие цитокины, не продуцируемые этой субпопуляцией, остаются неактивными. Описанные явления передаются по наследству потомству пролиферирующих клеток, а эффекторные Т-лимфоциты стабильно вовлекаются в выработку определенного набора цитокинов.

Каждая субпопуляция дифференцированных эффекторных клеток секретирует цитокины, которые способствуют ее собственному развитию и подавляют развитие других подгрупп. Так, IFN- γ , секретируемый Th1-типа, стимулирует дальнейшую дифференцировку Th1-типа и ингибирует образование Th2- и Th17-типов, а IL-4, секретируемый Th2-типа, наоборот, способствует дифференцировке Th2-типа. Таким образом, как только иммунный ответ развивается по одному эффекторному пути, он становится все более поляризованным в этом направлении. Наиболее выраженная поляризация наблюдается при хронических инфекциях или при хроническом воздействии антигенов окружающей среды. Дифференцировке и последующей клеточной поляризации способствуют и сами микроорганизмы, что отражает способность иммунной системы оптимально реагировать на микробную инвазию [17, 18].

Th1-типа обеспечивают защиту макроорганизма от патогенов, использующих внутриклеточный тип паразитирования. Их дифференцировка обусловлена, преимущественно цитокинами IL-12 и IFN- γ , секретируемыми дендритными клетками (ДК), макрофагами, НК-лимфоцитами, в ответ на активацию микобактериями, листериями, лейшманиями, вирусами, риккетсиями и др. Эти микроорганизмы способствуют развитию реакций врожденного иммунитета, связанных с секрецией IL-12, IL-18 и IFN I типа. Все они способствуют развитию иммунного ответа по Th1-типу, а IL-12, вероятно, является наиболее мощным стимулятором. Эти же микробы активируют НК-лимфоциты к секреции IFN- γ , способствующий дифференцировке «наивных» Т-лимфоцитов в Th1-типа, а также активируют дендритные клетки и макрофаги, вызывая повышенную секрецию IL-12. Также IFN- γ ингибирует дифференцировку «наивных» CD4⁺ Т-лимфоцитов в субпопуляции Th2- и Th17-типов, способствуя, таким образом, поляризации иммунного ответа в одном направлении. Т-лимфоциты могут дополнительно усиливать выработку цитокинов ДК и Мф благодаря тому, что CD40L активированных Т-лимфоцитов взаимодействует с CD40 АПК и стимулирует секрецию IL-12 [19–22].

В активации дифференцировки «наивных» Т-хелперов в Th1-типа, кроме IFN- γ и IL-12, участвуют транскрипционные факторы Т-BET, STAT1 и STAT4. Интересно, что Т-BET, секретируемый «наивными» CD4⁺ Т-лимфоцитами является представителем семейства транскрипционных факторов Т-box и также участвует в дифференцировке в ответ на стимуляцию антигеном и IFN- γ . Кроме того, секреция IFN- γ способствует преобразователю сигнала и активатору транскрипции 1 (signal transducer and activator of transcription 1 – STAT1), стимулирующему экспрессию Т-BET. Т-BET, в свою очередь, стимулирует секрецию IFN- γ посредством комбинированных эффектов активации транскрипции гена *IFNG* и ремоделирования хроматина промоторной области *IFNG*. Поэтому стимулирование экспрессии Т-BET IFN- γ способствует тому, что Т-BET усиливает транскрипцию IFN- γ , создает положительную петлю амплификации, стимулирующую дифференцировку Т-клеток в направлении фенотипа Th1-типа. IL-12 способствует дифференцировке Th1-типа посредством связывания с рецепторами CD4⁺ Т-клеток и активирует транскрипционный фактор STAT4, который дополнительно усиливает выработку IFN- γ [9, 14, 23, 24].

Основная функция Th1-клеток – активация Мф и развитие реакций гиперчувствительности, которые характерны для многих воспалительных процессов, чаще всего сопровождающихся гранулематозным воспалением и хроническим течением. IFN- γ , секретируемый CD4⁺ Th1-клетками, ILCLs, НК-клетками и CD8⁺ Т-клетками в ответ на экспрессию лиганд на поверхности инфицированных или стрессовых клеток-хозяев, – является основным цитокином, активирующим Мф. Мф секретируют IFN- γ в ответ на стимулирующие эффекты IL-12; в этих условиях IFN- γ функционирует как медиатор врожденного иммунитета.

При адаптивном ИО при распознавании антигена Т-клетки секретируют IFN- γ , а в этих условиях секреция IL-12 и IL-18 усиливается [22, 25]. Рецептор для IFN- γ образован двумя структурно гомологичными полипептидами – IFN γ R1 и IFN γ R2, поэтому IFN- γ , связываясь с двумя рецепторными

цепями, индуцирует их димеризацию. Это приводит к активации связанных JAK1- и JAK2-киназ и, в конечном счете, к фосфорилированию и димеризации STAT1, что стимулирует транскрипцию нескольких генов. Гены, активируемые IFN- γ , кодируют множество молекул, опосредующих биологическую активность этого цитокина. Кроме того, IFN- γ способствует секреции фактора некроза опухолей (tumor necrosis factor – TNF), который привлекает в очаг воспаления другие клетки и усиливает воспаление. Как ни странно, Th1-типа также являются источниками IL-10, ингибирующего активность ДК и Мф и, таким образом, подавляющего активацию Th1-типа. Это пример отрицательной обратной связи в развитии ИО Т-клеток [14, 17].

Классическая активация Мф опосредована Th1 и осуществляется контактно-опосредованными сигналами взаимодействия CD40L-CD40 и IFN- γ , обеспечивающих дифференцировку Мф в M1-макрофаги. В результате сигналы CD40 активируют фактор ядерной транскрипции κB (nuclear factor κB – NF- κB), активационный белок 1 (activation protein 1 – API), что способствует активации IFN- γ фактора транскрипции STAT1. Эти факторы транскрипции совместно индуцируют экспрессию генов, кодирующих несколько ферментов, локализующихся в фаголизосомах Мф. Активация Мф способствует накоплению фермента фагоцитарной оксидазы в мембране фаголизосом, индуцирующего выработку активных форм кислорода (АФК) (хотя это менее заметно, чем у нейтрофилов). Взаимодействие молекул CD40 макрофагов и CD40L Т-клеток обеспечивает, что Мф, представляющие антигены Т-клеткам, также будут наиболее эффективно активироваться Т-лимфоцитами. В итоге, активированные Мф лизируют фагоцитированные микробы за счет микробицидных эффектов NO, АФК и лизосомальных ферментов. Однако необходимо учитывать, что эти молекулы могут попадать в соседние ткани, где они не только нейтрализуют внеклеточно паразитирующие микробы, но и повреждают нормальные ткани [5, 16, 23].

Кроме того, Th1-клетки критически важны в развитии наследственных иммунодефицитов, связанных с развитием клеточно-опосредованного ИО против внутриклеточных патогенов. Эти иммунодефициты сопровождают развитие возможных дефектов в развитии Th1-клеток. Пациенты с этими наследственными мутациями подвержены заражению *M. tuberculosis*, другими низковирулентными микобактериями *Mycobacterium bovis*, вакциной bacillus Calmette-Guerin (БЦЖ). Такие индивидуумы подвержены заражению сальмонеллами, склонны к паразитарным инвазиям, что подтверждает важную роль Th1-клеток в защите от внутриклеточных патогенов. Индивидуумы с мутациями в CD40L (X-сцепленный гипер-IgM-синдром), а также мыши, у которых гены *CD40* или *CD40L* нокаутированы, восприимчивы к внутриклеточным патогенам и к *Pneumocystis jiroveci*. Для нейтрализации этих микроорганизмов необходима активация Мф. Однако иммунные реакции с участием Th1-клеток при вариабельных хронических воспалительных процессах, как правило, сопровождаются повреждениями тканей [15, 26].

Th2-лимфоциты активируют защитные реакции против патогенов, использующих внеклеточный тип паразитирования. Также они играют важную роль в развитии реакций гиперчувствительности, кроме того, Th2-клетки участвуют в восстановлении тканей. Дифференцировка Th2-типа связана с IL-4, являющимся продуктом Th2-клеток, антиген-стимулированных Т-лимфоцитов, тучных клеток и, возможно, ILC2, в активации которых принимают участие IL-25, IL-33.

Установлено, что IL-4 могут секретировать и другие клетки, которые располагаются вблизи активированных Т-клеток. Также в созревании и дифференцировке Th2-лимфоцитов участвуют IL-25, IL-33 и стромальный лимфопоэтин тимуса, которые секретируются эпителиальными и другими клетками. Таким образом, IL-4 стимулирует дифференцировку Th2-типа, при этом активирует транскрипционный фактор STAT6, который, получая сигналы от ТКР, индуцирует экспрессию GATA3, необходимого для секреции IL-4, IL-5 и IL-13. GATA3 взаимодействует с промоторами генов этих цитокинов, вызывает перестройку хроматина, что открывает доступ к локусу и другим факторам транскрипции. Описанный механизм схож с тем, как T-BET участвует в экспрессии IFN- γ . С GATA3 связана стабильная привязка дифференцирующихся клеток к фенотипу Th2-типа. Важно и то, что GATA3 подавляет экспрессию сигнальной цепи рецептора IL-12 и, тем самым, блокирует дифференцировку Th1-типа. У мышей с «нокаутом» IL-4, STAT6 или GATA3 нарушены реакции Th2-типа [8, 16, 17, 27].

IL-4 – основной цитокин Th2-лимфоцитов, является как индуктором, так и эффектором этих клеток. Он относится к семейству четырех- α -спиральных цитокинов I типа, связанных с γ с-цепью, разделяемой другими цитокиновыми рецепторами. Рецептор IL-4R α с транслирует сигналы по пути JAK-STAT, включающему JAK1, JAK3 и STAT6. Активированный STAT6 способствует транскрипции генов, отвечающих за эффекты IL-4 [20, 21, 25].

Продуцируемые Th-лимфоцитами IL-4 и IL-13 обеспечивают переключение тяжелой цепи иммуноглобулинов В-лимфоцитов на синтез изотипа IgE. IL-4 также усиливает секрецию IgG4, однако механизм этой роли IL-4 неизвестен, так как субизотипы IgG не связываются с Fc-рецепторами нейтрофилов и не активируют комплемент. IL-4 и IL-13 усиливают экспрессию адгезионных молекул эндотелиальными клетками и секрецию хемокинов, контактирующих с эозинофильными рецепторами. Удивительно, но IL-4 и IL-13 способствуют альтернативной форме активации Мф, отличающейся от активации IFN- γ . Эти цитокины супрессируют классическую активацию макрофагов. Кроме того, IL-4 и IL-13 стимулируют перистальтику желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Сам IL-13 способствует увеличению секреции слизи эпителиальными клетками дыхательных путей и кишечника. Оба эффекта способствуют микробицидным факторам на поверхности эпителия [8, 17, 27].

IL-13, так же как IL-4, относится к семейству четырех- α -спиральных цитокинов I типа, поэтому структурно и функционально схож с ним. IL-13 секретируется преимущественно Th2-лимфоцитами, однако ILC2 также могут секретировать этот цитокин. Рецептор IL-13 является гетеродимером цепи IL-4R α и цепи IL-13R α 1. Этот комплекс с высокой аффинностью связывает IL-4 и IL-13, а также передает сигналы по JAK1, JAK3 и STAT6-путям. Этот рецептор экспрессирует широкий спектр клеток: В-лимфоциты, Мф, нейтрофилы, ДК, эозинофилы, базофилы, фибробласты, эндотелиальные клетки и эпителиальные клетки бронхов. Иммунопатогенетические эффекты IL-13 и IL-4 близки, однако некоторые эффекты IL-13 перекрывают действия IL-4, а другие отличаются. IL-13 и IL-4 активируют В-лимфоциты и обеспечивают их переключение на синтез IgE и другие изотипы IgG, рекрутируют лейкоциты и как было показано выше, оба участвуют в альтернативной активации Мф. IL-13 стимулирует выработку слизи эпителиальными клетками дыхательных путей, что является важным компонентом развития реакций гиперчувствительности. Однако IL-13, в отличие от IL-4, не участвует в дифференцировке Th2-типа [16, 17].

IL-5, активируя эозинофилы, является важнейшим связующим звеном между активацией Т-клеток и эозинофильным воспалением. Он преимущественно секретируется Th2-лимфоцитами и ILC2s. Рецептор IL-5 – гетеродимер, формируемый уникальной α -цепью и общей β -цепью (β c), которая также является частью рецепторов IL-3 и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor – GM-CSF). Сигнальный маршрут IL-5 включает JAK2 и STAT3. Основные биологические эффекты IL-5 включают активацию и дифференцировку эозинофилов. Эозинофилы экспрессируют Fc-рецепторы, специфичные для IgA и некоторых изотипов IgG, и, таким образом, могут связываться с гельминтами, которые покрыты этими антителами [18, 20, 27].

IL-4 и IL-13 в результате альтернативной активации Мф способствуют их дифференцировке в M2-клетки, синтезу коллагена и развитию фиброза. Цитокины, секретируемые M2-Мф, прекращают воспаление и инициируют восстановление поврежденных тканей. M2-Мф, Th2-лимфоциты индуцируют образование рубцов, секретируют факторы роста, стимулирующие пролиферацию фибробластов (тромбоцитарный фактор роста), синтез коллагена (IL-13, трансформирующий фактор роста- β – transforming growth factor β – TGF- β) и ангиогенез (фибробластный фактор роста). Таким образом, Мф обладают биологической гетерогенностью, но M1- и M2-Мф, скорее всего, не являются стабильными субпопуляциями, так как известны и другие субпопуляции [23, 25].

Th17-типа преимущественно привлекают нейтрофилы и, в меньшей степени, моноциты к очагам инфекции и воспаления. Цитокины, секретируемые Th17-типа, обеспечивают целостность эпителиальных барьеров и вносят значительный вклад в иммунопатогенез хронических воспалительных процессов. Развитие лимфоцитов Th17-типа стимулируется IL-6, IL-1, IL-23, вырабатываемыми в ответ на бактериальные и грибковые инвазии. Взаимодействие дектина-1 с ДК является сигналом для секреции этих цитокинов. IL-6 и IL-1 стимулируют ранние стадии дифференцировки Th17-типа, а IL-23 обеспечивает пролиферацию и биологические эффекты дифференцированных Th17-типа. Важным аспектом дифференцировки Th17-типа является то, что TGF- β , секретируемый различными типами клеток, совместно с IL-6 или IL-1, способствует развитию Th17-типа. Дифференцировка Th17-типа ингибируется IFN- γ и IL-4; таким образом, биологические эффекты Th1-типа и Th2-типа, как правило, подавляют развитие Th17-типа [11, 28–31].

Дифференцировку и созревание Th17-типа контролируют транскрипционные факторы ROR γ t и STAT3. TGF- β , IL-6, IL-1 индуцируют экспрессию ROR γ t, относящегося к семейству рецепторов ретиноевой кислоты. ROR γ t – белок, кодируемый геном RORC, поэтому иногда этот белок называют RORc. IL-6 активирует STAT3, который совместно с ROR γ t влияет на эффекты Th17-типа. Th17-типа, по-видимому, в большом количестве присутствуют в слизистых оболочках ЖКТ, что позволяет

предположить, что данная тканевая среда, по всей видимости, влияет на образование Th17-типа, способствуя образованию высоких локальных концентраций TGF- β и провоспалительных цитокинов. Данное наблюдение дает основания полагать, что Th17-типа особенно важны в борьбе с кишечными инфекциями и в развитии воспалительных процессов в ЖКТ. Созревание и дифференцировка Th17-типа в ЖКТ зависят от микробиоты кишечника, в первую очередь от микроорганизмов, относящихся к роду *Clostridium*, являющихся мощными индукторами Th17-типа [10, 29, 32].

Th17-типа уничтожают внеклеточно паразитирующие бактерии и грибы, индуцируя нейтрофильное воспаление. Важность этой роли Th17-типа отражена в иммунопатогенезе синдрома Джоба (Job's syndrome), вызванного мутациями в STAT3 и приводящего к дефектному развитию Th17-типа, что сопровождается повышенной чувствительностью к бактериальным и грибковым агентам. Нарушение функций Th17-типа также связано с хроническим кожно-слизистым кандидозом. У пациентов с аутоиммунным полиэндокринным синдромом регистрируется повышенный уровень антител к IL-17, что способствует развитию у них кандидоза. У пациентов с мутациями в гене *ROR γ t*, кодирующем ROR γ t (фактор транскрипции Th17), установлены дефекты не только в секреции IL-17, но и в продукции IFN- γ , классического цитокина Th1-типа [12, 20, 31].

Установлено, что Th17-типа задействованы в иммунопатогенезе псориаза, воспалительных заболеваний кишечника, ревматоидного артрита и рассеянного склероза. Поэтому препараты, блокирующие дифференцировку и созревание Th17-типа, эффективны в лечении псориаза, но не помогают при болезни Крона, воспалительных заболеваниях кишечника, несмотря на обилие клеток Th17-типа в кишечнике. Скорее всего, роль этих клеток при болезни Крона остается неопределенной. Таким образом, IL-17 и IFN- γ способствуют воспалению при некоторых хронических воспалительных процессах. Оба цитокина секретируются Th17-типа или совместно Th17-типа и Th1-типа в очагах поражения [21].

IL-17 – необычный цитокин, поскольку ни он, ни его рецептор не гомологичны ни одной другой известной паре цитокин-рецептор. В семейство IL-17 включено шесть структурно родственных белков, среди них наиболее гомологичными являются IL-17A и IL-17F, а иммунологические эффекты цитокинов этого семейства опосредуются преимущественно IL-17A. IL-17A секретируется Th17-типа, ILC3s и некоторыми $\gamma\delta$ CD8⁺-Т-лимфоцитами. IL-17 и рецептор к нему являются мультимерными и экспрессируются большим количеством клеток с последующей активацией NF- κ B и других факторов транскрипции. IL-17 – важное связующее звено между адаптивным иммунитетом, опосредованным Т-лимфоцитами, и острой воспалительной реакцией. При активации Th17-типа эти реакции протекают более тяжело и длительно, чем при реакциях, когда Т-лимфоциты не задействованы. С IL-17 связаны важнейшие функции: активация нейтрофилов, стимуляция секреции IL-8, TNF, которые привлекают нейтрофилы и моноциты к месту активации Т-лимфоцитов. IL-17 усиливает секрецию G-CSF и экспрессию его рецепторов, а также дефензинов различными клетками [18, 22].

IL-22 относится к семейству цитокинов II типа, секретируется активированными Th17-типа, NK-клетками и ILC. IL-22, секретируемый Th17-типа в эпителиальных тканях, особенно кожи и ЖКТ, поддерживает целостность эпителия, усиливая его барьерные функции, стимулирует репаративные реакции и индуцирует дефензины. Рецептор IL-22 – гетеродимер, в котором одна из цепей также является компонентом рецептора IL-10. IL-22 свои биологические эффекты осуществляет через JAK1, TYK2 и STAT3. Однако IL-22 также способствует воспалению, стимулируя секрецию эпителием некоторых хемокинов и может быть причастен к повреждению тканей при воспалительных реакциях [17].

IL-21 секретируется активированными CD4⁺ Т-лимфоцитами, включая Th17-типа и Tfh-лимфоциты. С этим цитокином связан широкий спектр эффектов на В-, Т- и NK-лимфоциты. В частности, он активирует сигнальный путь JAK-STAT, в котором STAT3 играет особенно важную роль. IL-21 стимулирует секрецию антител, особенно в реакциях, протекающих в зародышевых центрах, стимулирует дифференцировку Tfh. IL-21 также усиливает пролиферацию, дифференцировку и эффекторные функции CD8⁺ и NK-лимфоцитов [33].

Как видим, среди Т-хелперов наиболее изучены и описаны биологические характеристики Th1-, Th2- и Th17-типов. Однако установлены и другие субпопуляции, из которых одни относятся к CD4⁺ Т-лимфоцитам, а другие не относятся ни к линии CD4, ни к линии CD8 молекул.

Так, активация CD4⁺ Т-лимфоцитов в присутствии TGF- β и IL-4 приводит к образованию популяции эффекторных клеток (Th9), секретирующих преимущественно IL-9. Th9 преимущественно локализуется в коже и слизистых, активируют тучные клетки и задействованы в развитии реакций гиперчувствительности, включая атопический дерматит и астму. Еще одна субпопуляция CD4⁺ Т-лимфоцитов – Th22-типа, которые преимущественно секретируют IL-22, функции которого рассмотрены выше. Однако роль этих лимфоцитов в защите макроорганизма от инфекций или в

иммунологических дисфункциях четко не установлена. Возможно, это связано с тем, что уникальная транскрипционная сигнатура этих лимфоцитов установлена недостаточно точно и, скорее всего, существует вероятность того, что они являются переходными состояниями при дифференцировке в другие стабильные субпопуляции [11].

Существуют и другие субпопуляции Т-лимфоцитов, которые не относятся ни к $CD4^+$ - ни к $CD8^+$ -клеткам. Им свойственны отличительные характеристики, и они выполняют специализированные функции по защите макроорганизма. Наиболее типичными из этих клеток являются $\gamma\delta$ Т-лимфоциты, Т-киллеры (natural killer T – NKT) и инвариантные Т-клетки, ассоциированные со слизистой оболочкой (mucosa-associated invariant T – MAIT). Всем трем типам лимфоцитов присущи характеристики, отличающие их от $CD4^+$ - и $CD8^+$ -Т-лимфоцитов. Они распознают широкий спектр антигенов, многие, из которых не являются белковыми молекулами и которые не презентуются АПК в сайтах молекул МНС I и II класса.

Антигенные рецепторы $\gamma\delta$ Т-, NKT- и MAIT-клеток имеют ограниченное разнообразие, что позволяет предположить, что эти клетки, возможно, эволюционировали для распознавания небольшой группы микробных антигенов. Также возможно, что эти клетки в основном реагируют не на конкретные антигены, а на цитокины, секретируемые в очагах воспаления. Эти особенности свидетельствуют о том, что данные субпопуляции Т-клеток находятся на границе врожденного и адаптивного иммунитета. Установлено, что все три типа лимфоцитов преимущественно встречаются в эпителиальных тканях. Для них характерны – ранняя защита от микробов, колонизирующих эпителий, контроль клеток, подвергшихся стрессу, инфицированию или повреждению ДНК, секреции цитокинов, задействованных в последующих адаптивных иммунных реакциях [18, 32].

Т-лимфоциты, экспрессирующие $\gamma\delta$ ТКР, отличаются от более многочисленных $\alpha\beta$ Т-лимфоцитов. Так, процентное содержание $\gamma\delta$ Т-клеток сильно варьирует в разных тканях, но в целом менее 5 % всех Т-клеток экспрессируют $\gamma\delta$ ТКР. Гетеродимер $\gamma\delta$ связывается с CD3- и ζ -белками таким же образом, как и гетеродимеры $\alpha\beta$ ТКР, а индуцируемые ТКР сигнальные события, типичные для Т-клеток, экспрессирующих $\alpha\beta$, также наблюдаются в $\gamma\delta$ Т-клетках. Теоретически потенциальное разнообразие $\gamma\delta$ ТКР даже больше, чем разнообразие $\alpha\beta$ ТКР. Однако в действительности представлено только ограниченное число γ - и δ V-областей, а разнообразие соединений практически отсутствует [5].

$\gamma\delta$ Т-лимфоциты развиваются в разные периоды онтогенеза, имеют различные V-области в антигенных рецепторах, находятся в разных тканях и ограниченно способны к рециркуляции. Мышинные $\gamma\delta$ Т-лимфоциты кожи в неонатальном периоде жизни экспрессируют один ТКР практически без изменений в V-области, в то время как $\gamma\delta$ Т-клетки влагалища, матки и языка появляются позже и экспрессируют ТКР с измененной V-областью. Ограниченное разнообразие $\gamma\delta$ ТКР в разных тканях позволяет предположить, что антигены, детектируемые этими рецепторами, могут принадлежать различным типам клеток или микробов, обычно встречающимся в этих тканях. $\gamma\delta$ Т-клетки преобладают в эпителиальных тканях определенных видов. Так, более 50 % интраэпителиальных лимфоцитов слизистой оболочки тонкого кишечника, кожи мышей и цыплят являются $\gamma\delta$ Т-лимфоцитами. У людей только около 10 % интраэпителиальных Т-лимфоцитов кишечника человека экспрессируют $\gamma\delta$ ТКР, $\gamma\delta$ Т-клетки в лимфоидных органах экспрессируют более разнообразные ТКР, чем эпителиальные $\gamma\delta$ Т-клетки [10, 32].

Известно, что $\gamma\delta$ Т-клетки не распознают антигены, представленные в сайтах главного комплекса гистосовместимости (Major Histocompatibility Complex – МНС). Отдельные клоны $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов распознают небольшие фосфорилированные молекулы, алкиламины или липиды, обычно встречающиеся у микобактерий, и которые могут быть презентованы неклассическими молекулами, подобными МНС I класса. Другие $\gamma\delta$ Т-клетки распознают как белковые, так и небелковые антигены, не требующие обработки или какого-либо определенного типа АПК для их представления. Часть $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов активируется микробными белками теплового шока. Гипотеза, объясняющая специфичность $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов, заключается в том, что они могут распознавать антигены, встречающиеся на границе эпителиальных тканей и внешней среды. Несмотря на то, что основные функции $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов известны, их биологические эффекты по поддержанию иммунного гомеостаза остаются малоизученными. Считается, что эта субпопуляция Т-лимфоцитов обеспечивает защиту эпителия от контаминации микробами до активации антигенспецифичных $\alpha\beta$ Т-клеток. Однако у мышей, у которых отсутствуют $\gamma\delta$ Т-клетки, лишь незначительно повышена восприимчивость к инфекционным агентам [15, 34].

NKT – небольшая субпопуляция Т-лимфоцитов, экспрессирующая CD56, которые регистрируются на NK-клетках. α -Цепи ТКР, экспрессируемые NKT-лимфоцитами, имеют ограниченное

разнообразие, преимущественно связанное с V-областью, которая кодируется сегментом гена *Va24-Jal8* с небольшим разнообразием соединений. Из-за ограниченного разнообразия эти лимфоциты также называют инвариантными NKT-клетками (iNKT). Существуют и другие NKT-лимфоциты, имеющие разнообразные антигенные рецепторы. Все TCR NKT-лимфоцитов распознают липиды, представленные молекулами, подобными MHC I класса – CDI. NKT-лимфоциты, специфичные к липидным антигенам, после активации секретируют IL-4 и IFN- γ , способствующие В-лимфоцитам маргинальной зоны селезенки секретировать антитела против липидных антигенов. NKT-лимфоциты опосредуют врожденные иммунные реакции против патогенов, клеточная стенка которых содержит большое количество липидов, а iNKT-лимфоциты, секретируя цитокины, могут даже регулировать адаптивные иммунные реакции. Однако роль этих клеток в противои инфекционном иммунитете неясна [10, 15].

iNKT-клетки, ассоциированные со слизистой оболочкой (MAIT), экспрессируют инвариантный $\alpha\beta$ TCR, который использует перестроенный сегмент гена *Va7.2-Ja33*. Лимфоциты MAIT распознают грибковые и бактериальные антигены, представленные неполиморфной молекулой, подобной MHC I класса — MR1 (MHC class I-related protein 1 – белок, связанный с MHC I класса, белок 1). Большинство MAIT-лимфоцитов являются CD8⁺-лимфоцитами и активируются либо с помощью MR1-ограниченной презентации производных микробного рибофлавина, либо IL-12 и IL-18. Эффекторная функция клеток MAIT-лимфоцитов включает секрецию IFN- γ и TNF. Эти клетки содержатся в периферической крови, ЖКТ и печени; на их долю приходится около 50 % всех Т-клеток в печени человека. Вероятно, что их обилие в печени является важным барьером для кишечной микрофлоры, преодолевшей эпителиальный барьер кишечника и попавшей в кровь [18, 35].

Заключение. Клеточный иммунитет опосредуется Т-лимфоцитами и может передаваться от иммунизированных к «наивным» индивидуумам Т-клетками, а не антителами. Наивные CD4⁺Т-лимфоциты дифференцируются в различные типы специализированных эффекторных Т-лимфоцитов, включая: Th1-лимфоциты, секретирующие IFN- γ и обеспечивающие защиту от внутриклеточных патогенов; Th2-типа секретируют IL-4 и IL-5, способствующие секреции IgE эозинофилами/тучными клетками и развитию иммунных реакций против гельминтов; Th17 участвуют в воспалительных процессах и обеспечивают защиту от внеклеточно паразитирующих патогенов.

Дифференцировка «наивных» CD4⁺Т-лимфоцитов индуцируется цитокинами, секретируемыми антигенпрезентирующими клетками, Т-лимфоцитами и другими клетками. Программа дифференцировки регулируется факторами транскрипции, способствующими экспрессии генов цитокинов Т-лимфоцитами и эпигенетическим изменениям в локусах генов цитокинов, которые могут быть связаны со стабильной привязанностью к определенной субпопуляции. Каждая субпопуляция секретирует цитокины, способствующие ее созреванию и дифференцировке и супрессирующие развитие других субпопуляций, что приводит к поляризации развития иммунного ответа. Активация Мф Th1-лимфоцитами опосредована взаимодействиями IFN- γ и CD40L-CD40. Активированные макрофаги лизируют фагоцитированные микробы, находящиеся в фаголизосомах, за счет секреции активных форм кислорода, нитроксидных радикалов и ферментов (классическая активация макрофагов).

Активированные макрофаги также поддерживают воспаление, могут и повреждать ткани. Th2-лимфоциты распознают антигены, экспрессируемые внеклеточно паразитирующими микробами, IL-4 способствует переключению В-лимфоцитов на синтез IgE, что способствует дегрануляции тучных клеток. IL-5, секретируемый активированными Th2-лимфоцитами, активирует эозинофилы, способствует высвобождению содержимого специфических гранул, что также может повреждать ткани организма. IL-4 и IL-13 вместе обеспечивают защиту эпителиальных барьеров, индуцируют альтернативную форму активации макрофагов, контролирующую воспаление и опосредующих восстановление тканей и фиброз. Th17-типа стимулируют активацию нейтрофилов, лизирующих внеклеточные бактерии, и поддерживают целостность эпителия. Th17-типа также могут играть важную роль в предотвращении повреждения тканей при аутоиммунных заболеваниях. Такие клетки, как $\gamma\delta$ Т-лимфоциты, NKT и инвариантные Т-клетки, ассоциированные со слизистой оболочкой (это Т-лимфоциты, экспрессирующие рецепторы ограниченного разнообразия), распознают антигены без участия молекул MHC. Эти клетки секретируют цитокины, инактивирующие развитие патологических воспалительных процессов.

Таким образом, биологические эффекты субпопуляций Т-хелперов имеют большое значение в реализации реакций врожденного и приобретенного иммунитета, поэтому безусловно актуальными представляются новые исследования в этой области.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Москалев А. В.: руководство работой, рецензирование. Гумилевский Б. Ю.: сбор информации, написание работы. Жестков А. В.: сбор информации, написание работы. Власова Л. Д.: редактирование работы. Старова Ю. А.: редактирование работы. Гумилевская О. П.: сбор информации, написание работы.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. Moskaev A. V.: study supervision, manuscript review. Gumilevskiy B. Yu.: data collection and manuscript preparation. Zhestkov A. V.: data collection and manuscript preparation. Vlasova L. D.: manuscript editing. Starova Yu. A.: manuscript editing. Gumilevskaya O. P.: data collection and manuscript preparation.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Москалев А. В., Гумилевский Б. Ю., Апчел А. В., Цыган В. Н. Т-лимфоциты – «цензорные» клетки иммунной системы // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2019. № 2 (66). С. 191–197. doi: 10.17816/brmma25943.
2. Москалев А. В., Гумилевский Б. Ю., Апчел В. Я., Цыган В. Н. Клеточные и гуморальные факторы врожденного противовирусного иммунитета // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, вып. 4. С. 751–764. doi: 10.17816/brmma108136.
3. Москалев А. В., Гумилевский Б. Ю., Апчел В. Я., Цыган В. Н. Особенности развития адаптивного противовирусного иммунного ответа // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, вып. 4. С. 789–800. doi: 10.17816/brmma109497.
4. Baumjohann D., Ansel K. M. MicroRNA-mediated regulation of T helper cell differentiation and plasticity // Nature Reviews Immunology. 2013. Vol. 13. P. 666–678. doi: 10.1038/nri3494.
5. Murphy K. M., Stockinger B. Effector T cell plasticity: flexibility in the face of changing circumstances // Nature Immunology. 2010. Vol. 11. P. 674–680. doi: 10.1038/ni.1899.
6. Mackaness G. B. Cellular resistance to infection // Journal of Experimental Medicine. 1962. Vol. 116. P. 381–406. doi: 10.1084/jem.116.3.381.
7. Mosmann T. R., Cherwinski H., Bond M. W. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins // Journal of Immunology. 1986. Vol. 136. P. 2348–2357. doi: 10.4049/jimmunol.136.7.2348.
8. Nakayama T., Hirahara K., Onodera A. Th2 cells in health and disease // Annual Review of Immunology. 2017. Vol. 35. P. 53–84. doi: 10.1146/annurev-immunol-051116-052350.
9. Pritchard G. H., Kedl R. M., Hunter C. A. The evolving role of T-bet in resistance to infection // Nature Reviews Immunology. 2019. Vol. 19. P. 398–410. doi: 10.1038/s41577-019-0157-9.
10. Kanno Y., Vahedi G., Hirahara K. Transcriptional and epigenetic control of T helper cell specification: molecular mechanisms underlying commitment and plasticity // Annual Review of Immunology. 2012. Vol. 30. P. 707–731. doi: 10.1146/annurev-immunol-020711-075058.
11. Mazzoni A., Maggi L., Liotta F. Biological and clinical significance of T helper 17 cell plasticity // Immunology. 2019. Vol. 158. P. 287–295. doi: 10.1111/imm.13124.
12. Patel D. D., Kuchroo V. K. Th17 cell pathway in human immunity: lessons from genetics and therapeutic interventions // Immunity. 2015. Vol. 43. P. 1040–1051. doi: 10.1016/j.immuni.2015.12.003.
13. Pulendran B., Artis D. New paradigms in type 2 immunity // Science. 2012. Vol. 337. P. 431–435. doi: 10.1126/science.1221064.
14. Ivashkiv L. B. IFN γ : signalling, epigenetics and roles in immunity, metabolism, disease and cancer immunotherapy // Nature Reviews Immunology. 2018. Vol. 18. P. 545–558. doi: 10.1038/s41577-018-0029-z.
15. Sallusto F. Heterogeneity of human CD4(+) T cells against microbes // Annual Review of Immunology. 2016. Vol. 34. P. 317–334. doi: 10.1146/annurev-immunol-041015-055438.
16. Schmitt N., Ueno H. Regulation of human helper T cell subset differentiation by cytokines // Current Opinion in Immunology. 2015. Vol. 34. P. 130–136. doi: 10.1016/j.coi.2015.03.007.
17. Sungnak W., Wang C., Kuchroo V. K. Multilayer regulation of CD4 T cell subset differentiation in the era of single cell genomics // Advances in Immunology. 2019. Vol. 141. P. 1–31. doi: 10.1016/bs.ai.2018.12.001.
18. Tubo N. J., Jenkins M. K. TCR signal quantity and quality in CD4+ T cell differentiation // Trends in Immunology. 2014. Vol. 35. P. 591–596. doi: 10.1016/j.it.2014.09.008.
19. Vantourout P., Hayday A. Six-of-the-best: unique contributions of $\gamma\delta$ T cells to immunology // Nature Reviews Immunology. 2013. Vol. 13. P. 88–100. doi: 10.1038/nri3384.

20. Walker J. A., McKenzie A. N. J. TH2 cell development and function // *Nature Reviews Immunology*. 2018. Vol. 18. P. 121–133. doi: 10.1038/nri.2017.118.
21. Wynn T. A. Type 2 cytokines: mechanisms and therapeutic strategies // *Nature Reviews Immunology*. 2015. Vol. 15. P. 271–282. doi: 10.1038/nri3831.
22. Wynn T. A., Chawla A., Pollard J. W. Macrophage biology in development, homeostasis and disease // *Nature*. 2013. Vol. 496. P. 445–455. doi: 10.1038/nature12034.
23. Sica A., Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas // *Journal of Clinical Investigation*. 2012. Vol. 122. P. 787–795. doi: 10.1172/JCI59649.
24. Szabo S. J., Kim S. T., Costa G. L. A novel transcription factor, T-bet, directs Th1 lineage commitment // *Cell*. 2000. Vol. 100. P. 655–669. doi: 10.1016/S0092-8674(00)80702-3.
25. Zheng W., Flavell R. A. The transcription factor GATA-3 is necessary and sufficient for Th2 cytokine gene expression in CD4 T cells // *Cell*. 1997. Vol. 89. P. 587–596. doi: 10.1016/S0092-8674(00)80240-8.
26. Schorer M., Kuchroo V. K., Joller N. Role of co-stimulatory molecules in T helper cell differentiation // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2019. Vol. 1189. P. 153–177. doi: 10.1007/978-3-030-30583-9_8.
27. Van Dyken S. J., Locksley R. M. Interleukin-4- and interleukin-13-mediated alternatively activated macrophages: roles in homeostasis and disease // *Annual Review of Immunology*. 2013. Vol. 31. P. 317–343. doi: 10.1146/annurev-immunol-032712-095906.
28. Cua D. J., Sherlock J., Chen Y. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain // *Nature*. 2003. Vol. 421. P. 744–748. doi: 10.1038/nature01396.
29. Ivanov I., McKenzie B. S., Zhou L. The orphan nuclear receptor ROR γ t directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells // *Cell*. 2006. Vol. 126. P. 1121–1133. doi: 10.1016/j.cell.2006.07.035.
30. McGeachy M. J., Cua D. J., Gaffen S. L. The IL-17 family of cytokines in health and disease // *Immunity*. 2019. Vol. 50. P. 892–906. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.021.
31. Stockinger B., Omenetti S. The dichotomous nature of T helper 17 cells // *Nature Reviews Immunology*. 2017. Vol. 17. P. 535–544. doi: 10.1038/nri.2017.50.
32. Nielsen M. M., Witherden D. A., Havran W. L. $\gamma\delta$ T cells in homeostasis and host defence of epithelial barrier tissues // *Nature Reviews Immunology*. 2017. Vol. 17. P. 733–745. doi: 10.1038/nri.2017.101.
33. Godfrey D. I., Uldrich A. P., McCluskey J. The burgeoning family of unconventional T cells // *Nature Immunology*. 2015. Vol. 16. P. 1114–1123. doi: 10.1038/ni.3298.
34. Provine N. M., Klennerman P. MAIT cells in health and disease // *Annual Review of Immunology*. 2020. Vol. 38. P. 203–228. doi: 10.1146/annurev-immunol-080719-015428.
35. Mori L., Lepore M., De Libero G. The immunology of CD1- and MR1-restricted T cells // *Annual Review of Immunology*. 2016. Vol. 34. P. 479–510. doi: 10.1146/annurev-immunol-032414-112008.

References

1. Moskalev A. V., Gumilevskii B. Yu., Apchel A. V., Tsygan V. N. T-lymphocytes – “censor” cells of the immune system. *Vestnik Rossiiskoy voenno-meditsinskoy akademii* = Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2019; 2 (66): 191–197. doi: 10.17816/brmma25943 (In Russ.).
2. Moskalev A. V., Gumilevskii B. Yu., Apchel V. Ya., Tsygan V. N. Cellular and humoral factors of innate antiviral immunity. *Vestnik Rossiiskoy voenno-meditsinskoy akademii* = Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2022; 24 (4): 751–764. doi: 10.17816/brmma108136 (In Russ.).
3. Moskalev A. V., Gumilevskii B. Yu., Apchel V. Ya., Tsygan V. N. Features of the development of adaptive antiviral immune response. *Vestnik Rossiiskoy voenno-meditsinskoy akademii* = Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2022; 24 (4): 789–800. doi: 10.17816/brmma109497 (In Russ.).
4. Baumjohann D., Ansel K. M. MicroRNA-mediated regulation of T helper cell differentiation and plasticity. *Nature Reviews Immunology*. 2013; 13: 666–678. doi: 10.1038/nri3494.
5. Murphy K. M., Stockinger B. Effector T cell plasticity: flexibility in the face of changing circumstances. *Nature Immunology*. 2010; 11: 674–680. doi: 10.1038/ni.1899.
6. Mackaness G. B. Cellular resistance to infection. *Journal of Experimental Medicine*. 1962; 116: 381–406. doi: 10.1084/jem.116.3.381.
7. Mosmann T. R., Cherwinski H., Bond M. W. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *Journal of Immunology*. 1986; 136: 2348–2357. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.021.
8. Nakayama T., Hirahara K., Onodera A. Th2 cells in health and disease. *Annual Review of Immunology*. 2017; 35: 53–84. doi: 10.1146/annurev-immunol-051116-052350.
9. Pritchard G. H., Kedl R. M., Hunter C. A. The evolving role of T-bet in resistance to infection. *Nature Reviews Immunology*. 2019; 19: 398–410. doi: 10.1016/j.immuni.2015.12.003.
10. Kanno Y., Vahedi G., Hirahara K. Transcriptional and epigenetic control of T helper cell specification: molecular mechanisms underlying commitment and plasticity. *Annual Review of Immunology*. 2012; 30: 707–731. doi: 10.1146/annurev-immunol-020711-075058.
11. Mazzoni A., Maggi L., Liotta F. Biological and clinical significance of T helper 17 cell plasticity. *Immunology*. 2019; 158: 287–295. doi: 10.1111/imm.13124.

12. Patel D. D., Kuchroo V. K. Th17 cell pathway in human immunity: lessons from genetics and therapeutic interventions. *Immunity*. 2015; 43: 1040–1051. doi: 10.1016/j.immuni.2015.12.003.
13. Pulendran B., Artis D. New paradigms in type 2 immunity. *Science*. 2012; 337: 431–435. doi: 10.1126/science.1221064.
14. Ivashkiv L. B. IFN γ : signalling, epigenetics and roles in immunity, metabolism, disease and cancer immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*. 2018; 18: 545–558. doi: 10.1038/s41577-018-0029-z.
15. Sallusto F. Heterogeneity of human CD4(+) T cells against microbes. *Annual Review of Immunology*. 2016; 34: 317–334. doi: 10.1146/annurev-immunol-051116-052350.
16. Schmitt N., Ueno H. Regulation of human helper T cell subset differentiation by cytokines. *Current Opinion in Immunology*. 2015; 34: 130–136. doi: 10.1016/j.coi.2015.03.007.
17. Sungnak W., Wang C., Kuchroo V. K. Multilayer regulation of CD4 T cell subset differentiation in the era of single cell genomics. *Advances in Immunology*. 2019; 141: 1–31. doi: 10.1016/bs.ai.2018.12.001.
18. Tubo N. J., Jenkins M. K. TCR signal quantity and quality in CD4⁺ T cell differentiation. *Trends in Immunology*. 2014; 35: 591–596. doi: 10.1016/j.it.2014.09.008.
19. Vantourout P., Hayday A. Six-of-the-best: unique contributions of $\gamma\delta$ T cells to immunology. *Nature Reviews Immunology*. 2013; 13: 88–100. doi: 10.1038/nri3384.
20. Walker J. A., McKenzie A. N. J. TH2 cell development and function. *Nature Reviews Immunology*. 2018; 18: 121–133. doi: 10.1038/nri.2017.118.
21. Wynn T. A. Type 2 cytokines: mechanisms and therapeutic strategies. *Nature Reviews Immunology*. 2015; 15: 271–282. doi: 10.1038/nri3831.
22. Wynn T. A., Chawla A., Pollard J. W. Macrophage biology in development, homeostasis and disease. *Nature*. 2013; 496: 445–455. doi: 10.1038/nature12034.
23. Sica A., Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *Journal of Clinical Investigation*. 2012; 122: 787–795. doi: 10.1172/JCI59649.
24. Szabo S. J., Kim S. T., Costa G. L. A novel transcription factor, T-bet, directs Th1 lineage commitment. *Cell*. 2000; 100: 655–669. doi: 10.1016/S0092-8674(00)80702-3.
25. Zheng W., Flavell R. A. The transcription factor GATA-3 is necessary and sufficient for Th2 cytokine gene expression in CD4 T cells. *Cell*. 1997; 89: 587–596. doi: 10.1016/S0092-8674(00)80240-8.
26. Schorer M., Kuchroo V. K., Joller N. Role of co-stimulatory molecules in T helper cell differentiation. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2019; 1189: 153–177. doi: 10.1007/978-3-030-30583-9_8.
27. Van Dyken S. J., Locksley R. M. Interleukin-4- and interleukin-13-mediated alternatively activated macrophages: roles in homeostasis and disease. *Annu. Rev. Immunol.* 2013; 31: 317–343. doi: 10.1146/annurev-immunol-032712-095906.
28. Cua D. J., Sherlock J., Chen Y. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature*. 2003; 421: 744–748. doi: 10.1038/nature01396.
29. Ivanov I. I., McKenzie B. S., Zhou L. The orphan nuclear receptor ROR γ t directs the differentiation program of proinflammatory IL-17⁺ T helper cells. *Cell*. 2006; 126: 1121–1133. doi: 10.1016/j.cell.2006.07.035.
30. McGeachy M. J., Cua D. J., Gaffen S. L. The IL-17 family of cytokines in health and disease. *Immunity*. 2019; 50: 892–906. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.021.
31. Stockinger B., Omenetti S. The dichotomous nature of T helper 17 cells. *Nature Reviews Immunology*. 2017; 17: 535–544. doi: 10.1038/nri.2017.50.
32. Nielsen M. M., Witherden D. A., Havran W. L. $\gamma\delta$ T cells in homeostasis and host defence of epithelial barrier tissues. *Nature Reviews Immunology*. 2017; 17: 733–745. doi: 10.1038/nri.2017.101.
33. Godfrey D. I., Uldrich A. P., McCluskey J. The burgeoning family of unconventional T cells. *Nature Immunology*. 2015; 16: 1114–1123. doi: 10.1038/ni.3298.
34. Provine N. M., Klennerman P. MAIT cells in health and disease. *Annual Review of Immunology*. 2020; 38: 203–228. doi: 10.1146/annurev-immunol-080719-015428.
35. Mori L., Lepore M., De Libero G. The immunology of CD1- and MR1-restricted T cells. *Annual Review of Immunology*. 2016; 34: 479–510. doi: 10.1146/annurev-immunol-032414-112008.

Информация об авторах

А. В. Москалев, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры микробиологии, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0009-0004-5659-7464, e-mail: alexmav195223@yandex.ru;

Б. Ю. Гумилевский, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0001-8755-2219, e-mail: gumbu@mail.ru;

О. П. Гумилевская, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патологической физиологии, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0001-9852-9372, e-mail: gumbu@mail.ru;

А. В. Жестков, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической медицины, Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия, ORCID: 0000-0002-3960-830X, e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru;

О. А. Башкина, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0003-4168-4851, e-mail: bashkina1@mail.ru;

Л. Д. Власова, студент, Институт профилактической медицины, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия, ORCID: 0009-0000-0552-2762, e-mail: ldv555555@gmail.com;

Ю. А. Старова, ассистент кафедры клинической медицины, Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия, ORCID: 0009-0008-1695-9423, e-mail: doc.starova@yandex.ru.

Information about the authors

A. V. Moskaev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department, S. M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0009-0004-5659-7464, e-mail: alexmav195223@yandex.ru;

B. Yu. Gumilevskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, S. M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0001-8755-2219, e-mail: gumbu@mail.ru;

O. P. Gumilevskaya, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department, S. M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0001-9852-9372, e-mail: gumbu@mail.ru;

A. V. Zhestkov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Medical University Reaviz, Samara, Russia, ORCID: 0000-0002-3960-830X, e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru;

O. A. Bashkina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0003-4168-4851, e-mail: bashkina1@mail.ru;

L. D. Vlasova, student, Institute of Preventive Medicine, Samara State Medical University, Samara, Russia, ORCID: 0009-0000-0552-2762, e-mail: ldv555555@gmail.com;

Yu. A. Starova, Assistant of the Department, Medical University Reaviz, Samara, Russia, ORCID: 0009-0008-1695-9423, e-mail: doc.starova@yandex.ru.

Статья поступила в редакцию 22.12.2025; одобрена после рецензирования 16.06.2026; принята к публикации 22.06.2026.

The article was submitted 22.12.2025; approved after reviewing 16.06.2026; accepted for publication 22.06.2026.