

А.М. Камышный, И.В. Гриневич, А.С. Деген, И.А. Топол, Т.М. Буга

ТФН – новая линия дифференцировки Т-хелперов: происхождение, фенотип, эффекторные функции, роль в развитии аутоиммунной патологии

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: фенотип, субпопуляция, Т-хелперы, маркерная молекула, аутоиммунные заболевания.

Обзор с собственными данными посвящен описанию фенотипа, механизмов развития и дифференцировки новой субпопуляции Т-хелперов – Тfh-клеток. Показана роль одной из специфических маркерных молекул Тfh-индуцибельного костимулятора ICOS в развитии данной субпопуляции клеток. Сделан акцент на роли дисрегуляции Тfh в патогенезе аутоиммунных заболеваний.

ТФН – нова лінія диференціювання Т-хелперів: походження, фенотип, ефекторні функції, роль у розвитку аутоімунної патології

О.М. Камышний, И.В. Гриневич, А.С. Деген, И.А. Топол, Т.М. Буга

Огляд з власними даними присвячений опису фенотипу, механізмів розвитку і диференціювання нової субпопуляції Т-хелперів – Тfh-клітин. Показано роль однієї зі специфічних маркерних молекул Тfh-індуцібельного костимулятора ICOS в розвитку даної субпопуляції клітин. Зроблено акцент на ролі дисрегуляції Тfh у патогенезі аутоімунних захворювань.

Ключові слова: фенотип, субпопуляція, Т-хелпери, маркерна молекула, аутоімунні захворювання.

Патологія. – 2011. – Т.8, №3. – С. 4–11

ТФН – a new line of T-helpers differentiation: the origin, phenotype, effector functions, role in the development of autoimmune pathology

A.M. Kamyshny, I.V. Grinevich, A.S. Degen, I.A. Topol, T.M. Buga

Review with own data is devoted to the description of the phenotype, the mechanisms of development and differentiation of a new subpopulation of T-helper cells – Tfh-cells. It has been shown the role of one of specific marker molecules of Tfh-inducible costimulant of ICOS in the development of this cells subpopulation. The role of Tfh dysregulation in the pathogenesis of autoimmune diseases was emphasized.

Key words: phenotype subpopulation of T-helper cells, marker molecule, autoimmune disease.

Pathologia. 2011; 8(3): 4–11

Продукция высокоаффинных антител (АТ) – это один из наиболее важных этапов в элиминации патогенных агентов при различных инфекциях, а также в формировании долгосрочного гуморального иммунитета и эффективной реакции на введение вакцинных препаратов. Учитывая, что способность быстро продуцировать АТ высокого сродства герминативными центрами (ГЦ) является одним из важнейших способов, которым организм человека может конкурировать с быстрым эволюционированием микроорганизмов, прежде всего, РНК-вирусов с их высокими частотами мутаций и многократными генерациями в сутки, и что процесс созревания аффинности АТ зависит от быстрой пролиферации и апоптоза клеток ГЦ, не удивительно, что должны существовать специализированные клетки, способные регулировать данные процессы [1]. В то же время, у быстрого увеличения количества В-лимфоцитов ГЦ и их способности к соматическим гипермутациям есть негативный потенциал для развития аутоиммунной патологии и лимфом, и поэтому процессы, происходящие в ГЦ, должны жестко контролироваться, с многократными контурами регуляции и противорегуляции [2].

Для старта синтеза АТ с высоким аффинитетом В-лимфоциты должны получить стимулирующий сигнал от CD4⁺ Т-клеток в ходе специфических реакций в ГЦ. ГЦ называют структуры в рамках В-клеточных

фолликулов вторичных лимфоидных органов, в которых происходят процессы соматических гипермутаций, рекомбинаций, обеспечивающих переключение синтеза антител различных классов и созревание активированных В-лимфоцитов, что сопровождается появлением В-клеток памяти и плазматических клеток (ПК). Отсутствие хелперной помощи в течение созревания В-лимфоцитов приводит к их апоптозу [3].

В настоящее время известно, что Т-хелперы (Th) дифференцируются на несколько субпопуляций в зависимости от полученного цитокинового сигнала и экспрессии транскрипционных факторов (табл. 1) [4]. В этом контексте фолликулярные Т-хелперы (Тfh) обозначают как клетки, играющие ключевую роль в формировании эффекторных В-лимфоцитов и В-клеток памяти [5]. То есть, Тfh – это представители класса эффекторных Th, которые принимают участие в развитии антиген-специфического В-лимфоцит-опосредованного иммунного ответа [6]. Ряд исследователей описывают Тfh как неполяризованные (способные к дальнейшей дифференцировке) CD4⁺-клетки с уникальной локализацией в зародышевых центрах [2,3]. Последние исследования помогли понять специфику развития Тfh и их роль в адаптивном иммунном ответе и развитии аутоиммунных заболеваний (АИЗ).

Характеристика субпопуляций CD4⁺ Т-лимфоцитов

Фенотип (поверхностные маркеры)	Цитокины, направляющие дифференцировку + транскрипционные факторы	Секреторные эффекторные молекулы	Эффекторные функции
T _H 1 (Т-хелперы 1 типа)			
αβTCR, CD3, CD4, IL-12R, IFNγR, CXCR3	IL-12+T-bet, STAT4, STAT1	IFN-γ, IL-2, Lta	Обеспечивают иммунную защиту против внутриклеточных патогенов. Через секрецию IFN-γ индуцируют активацию макрофагов и развитие воспаления. Аутоиммунные процессы.
T _H 2 (Т-хелперы 2 типа)			
αβTCR, CD3, CD4, IL-4R, IL-33R, CCR4, IL-17RB, CRTH2	IL-4, IL-25 и IL-33 +GATA3, STAT6, DEC2, MAF	IL-4, IL-5, IL13, IL-10	Обеспечивают развитие гуморального иммунного ответа против внеклеточных паразитов. Игрют роль в развитии аллергических реакций и астмы.
T _H 9 (Т-хелперы 9 типа)			
αβTCR, CD3, CD4	PU.1	IL-9, IL-10	Обеспечивают иммунную защиту против внеклеточных паразитов, преимущественно нематод. Несмотря на способность продуцировать супрессорный цитокин IL-10, могут участвовать в развитии аллергии.
T _H 17 (Т-хелперы 17 типа)			
αβTCR, CD3, CD4, IL-23R, CCR6, IL-1R	TGFβ и IL-6 + RORγt, STAT3, RORα	IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, CCL20	Обеспечивают иммунную защиту против внеклеточных бактерий и грибов, в основном, на поверхности слизистых оболочек. Одни из главных индукторов развития аутоиммунных и воспалительных процессов.
T _H 22 (Т-хелперы 22 типа)			
αβTCR, CD3, CD4, CCR10	AHR	IL-22	Обнаруживаются при воспалительных заболеваниях кожи. Их роль в защите организма не до конца выяснена, т. к. субпопуляция описана недавно. Их выделение в отдельную субпопуляцию требует подтверждения.
T _{FH} (Т-фолликулярные хелперы)			
αβTCR, CD3, CD4, CXCR5, SLAMF6, OX40L, CD40L, ICOS, IL-21R, PD1	BCL-6, STAT3	IL-21	Регулируют функционирование герминативных центров, созревание аффинности антител, а также переключение синтеза антител различных классов.
T _R 1 (Т-регуляторные клетки 1 типа)			
αβTCR, CD3, CD4	TGFβ и IL-27	IL-10	Иммуносупрессия, обусловленная продукцией IL-10.
Natural T _{Reg} (натуральные Т-регуляторные клетки)			
αβTCR, CD3, CD4, CD25, CTLA4, GITR	TGFβ+FOXP3, STAT5, FOXO1, FOXO3	IL-10, TGFβ, IL-35	Иммуносупрессия и развитие толерантности через контакт-зависимый и контакт-независимый механизмы. Клетки образуются в тимусе.
Inducible T _{Reg} (индуцибельные Т-регуляторные клетки)			
αβTCR, CD3, CD4, CD25, CTLA4, GITR	FOXP3, FOXO1, FOXO3, STAT5, SMAD2, SMAD3, SMAD4	IL-10, TGFβ	Обуславливают иммуносупрессию и развитие толерантности. Клетки образуются из наивных Т-клеток на периферии.

Фенотип, механизмы и этапы развития T_H17

T_H17 у людей впервые обнаружены и описаны в 2000 и 2001 г., когда несколько групп исследователей сообщили, что у значительной доли CD4⁺ Т-клеток в миндалинах есть уникальный фенотип, выражающийся в высоких уровнях экспрессии хемокина CXCR5 и индуцибельного костимулятора ICOS [7]. Только в 2009 году идентифицирован основной регулятор дифференцировки T_H17-транскрипционный фактор В-клеточной лимфомы 6 (Bcl6) [8]. В отсутствие Bcl6 (*Bcl6*^{-/-}), дифференцировка T_H17 не происходит *in vivo* [9]. Bcl6 является транскрипционным репрессором, первоначально идентифицированным как основной регулятор клеточной дифференцировки

В-лимфоцитов ГЦ. Bcl6 управляет клеточной дифференцировкой ГЦ, регулируя гены клеточного цикла, гены репарации ДНК и подавляя ряд сигнальных путей, включая передающиеся через BCR. Bcl6 может выступать в роли промотора от 1700 до 4000 генов В-лимфоцитов ГЦ [10]. Bcl6 может подавлять дифференцировку других субпопуляций Th, противодействуя транскрипционным факторам, важным для образования Th1, Th2 или Th17. Так, есть доказательства, что Bcl6 ингибирует функции транскрипционного фактора Th17-клеток RORγt у мышей, но не его экспрессию, тогда как у людей Bcl6 может связываться с промотором RORγt [8].

Tfh имеют уникальные свойства: тропность к В-клеточным фолликулам, обусловленную экспрессией хемокинового рецептора CXCR5 и способность индуцировать продукцию высокоаффинных антител плазмодитами. В отличие от других субпопуляций Т-клеток, Tfh продуцируют небольшое количество цитокинов, наиболее важным из которых является IL-21 и IL-4. Продукция данных цитокинов отмечена как у биологических моделей (мыши), так и у человека [11]. Однако, Tfh человека дополнительно продуцируют IL-10 и в высокой степени экспрессируют CXCL13. Кроме этого, Tfh отличаются высокой степенью экспрессии индуцибельного костимулятора Т-клеток (ICOS) и фактора программируемой клеточной смерти 1 (PD1) [2,3,11].

Tfh клетки, казалось бы, лучше всего можно определить по их экспрессии ICOS, что, в сочетании с потерей способности экспрессировать СС-хемокиновый рецептор 7 (CCR7), позволяет им мигрировать в зоны В-клеточных фолликулов вторичных лимфоидных органов, где они направляют дифференцировку В-лимфоцитов. Однако, экспрессия CXCR5 характерна не только для Tfh. Известно, что 50% CD4⁺ Т-клеток в антиген-стимулированной лимфоидной ткани, например, человеческих миндалинах, являются CXCR5⁺, но только часть этих клеток локализована в ГЦ [12]. Кроме того, CXCR5 экспрессируется субпопуляциями циркулирующих CD4⁺ Т-клеток памяти. Однако, экспрессия CXCR5 на таких CD4⁺ Т-клетках временна. Недавно обнаружено, что ICOS⁺ экстрафолликулярные Th могут не экспрессировать CXCR5, но необходимы для развития короткоживущих плазматических клеток [11].

Вместе с тем, отмечается интенсивная продукция Tfh клетками таких цитокинов, как IL-4, IL-21 и экспрессия OX-40, необходимых для формирования стабильного контакта с наивными В-клетками, несущими рецепторы к IL-4, IFN- γ , IL-10, IL-21. Способность продуцировать IL-21 и Vcl-6 можно применять для идентификации Tfh. IL-21 является важнейшим цитокином, необходимым для аутокринной регуляции дифференцировки Tfh [13]. IL-21 – представитель семейства IL-2 цитокинов, играющих важную роль в развитии Th [14]. Известно, что IL-21 производят не только Tfh, но и Th17- и Th2-клетки. В развитии Th17-клеток мощным индуктором образования IL-21 является цитокин IL-6, регулирующий его продукцию Stat-3-зависимым механизмом [15]. И у IL-21-, и у IL21R-дефицитных животных наблюдается дефект развития Th17, так как данный цитокин является аутокринным стимулятором их дифференцировки [16]. Дефицит продукции IL-21 или IL21-рецептора нарушает переключение изотипа АТ и формирование ГЦ [17]. С. King и коллеги [13] продемонстрировали, что IL-21 увеличивает ко-стимулирующие сигналы, необходимые для развития Tfh. Данный цитокин выступает в роли энхансера взаимодействия CXCR5⁺ICOS^{hi} Tfh с ICOSL на поверхности В-лимфоцитов *in vitro* и *in vivo*.

Наряду с этим, Kuchroo и соавторы [18] недавно продемонстрировали, что Tfh могут синтезировать IL-17, а также обнаружили продукцию IL-17 Tfh-клетками ГЦ

у экспериментальных животных, склонных к развитию аутоиммунных процессов. Это свидетельствует о тесной связи между Tfh и Th17-клетками. Не менее интересны взаимоотношения Tfh и Th2-клеток. Клетки Th2 долго расценивались как «главные помощники» в производстве антител В-лимфоцитами. Однако, изучение IL-4-дефицитных мышей показало, что они могут успешно синтезировать АТ и без IL-4 – основного цитокина Th2-клеток, который, в свою очередь, могут синтезировать Tfh. Кроме того, обнаружено, что помимо синтеза IL-4 Т-фолликулярные хелперы могут синтезировать и IFN γ – основной цитокин Th1-клеток [19]. Все вместе названные исследования показывают, что Tfh могут синтезировать IL-4, IFN γ или IL-17 и что эти клетки потенциально могут дифференцироваться из большого диапазона клеток, включая Th1, Th2, Th17 или клетки Treg, что свидетельствует о высокой пластичности популяции хелперов.

В настоящее время рассматривают несколько сценариев образования Tfh [19]. Однако, эти модели не являются взаимоисключающими и в общих чертах могут совпадать, особенно в контексте пластичности Th и их способности к ассиметричному клеточному делению (тип деления, при котором образуются 2 дочерние клетки с различными свойствами, биологический смысл этого явления – образование одной дочерней стволовой клетки и одной конечно-дифференцированной клетки) [20].

Модель 1 (пре-антигенная) показывает, что все субпопуляции Th (Th1, Th2, Th17, Treg, Tfh клетки и др.) дифференцируются сразу и независимо друг от друга из CD4⁺ Т-клеток, непосредственно после их первой встречи с комплексом пептид-МНС II класса на поверхности АПК. Главным моментом в этой модели является то, что Tfh могут возникнуть исключительно из наивных CD4⁺ Т-клеток, но не из других субпопуляций Т-клеток, несущих TCR с высоким аффинитетом к антигенам [19]. Модель 2 (плюрипотентная) предполагает, что Tfh и другие субпопуляции Th дифференцируются из плюрипотентных активированных CD4⁺ Т-клеток-предшественников. При этом Tfh будут отобраны из клеток, отличающихся высоким сродством к антигену в рамках их взаимодействия с В-лимфоцитами. В третьей модели (координационной) Tfh и их родственные субпопуляции Th дифференцируются под действием цитокинов из цитокин-поляризованных Th-предшественников, что может включать генерацию не только Tfh, но и Treg, Th17 и др. Однако, как именно определяется судьба субпопуляций Th, остается неизвестным [21].

Tfh в настоящее время признаны как класс Т-хелперов, регулирующих различные стадии В-клеточного иммунного ответа. Можно выделить несколько этапов такой регуляции и взаимодействий: после начального контакта с нагруженной антигеном дендритной клеткой (этап 1) наивный Т-лимфоцит (Tn), экспрессирующий хемокиновые рецепторы CXCR5⁺, начинает дифференцировку в направлении Tfh [3]. Tn экспрессируют ко-рецептор CD4 и фенотипически характеризуются отсутствием поверхностных маркеров активации. Первое деление Tn происходит через 25–30 часов после взаимодей-

Различия между фолликулярными и экстра-фолликулярными Tfh

Параметр	Фолликулярные Tfh	Экстра-фолликулярные Tfh
Переключение класса антител	Да	Да
Соматические гипермутации	Высокий уровень	Низкий уровень
Качество продуцируемых АТ	Помогают синтезировать высокоаффинные АТ	Помогают синтезировать низкоаффинные АТ
Долговечность конечно-дифференцированных В-лимфоцитов	Длительноживущие плазмоциты и В-клетки памяти	Короткоживущие плазмоциты (продолжительность жизни – около 3 дней)
Способность эффекторных плазмоцитов к хоумингу	Костный мозг или локальные слизисто-ассоциированные лимфоидные ткани	Большинство погибает апоптозом во вторичных лимфоидных органах, где они были произведены

ствия их TCR с комплексом пептид-МНСII на поверхности интердигитирующих дендритных клеток (ИДК) в Т-клеточной зоне вторичных лимфоидных органов [22]. Потомство этой первичной клональной селекции временно изолировано в тканях вторичных лимфоидных органов, что обеспечивается началом экспрессии раннего активационного маркера CD69 и наряду с этим снижением экспрессии сфингозин-1-фосфат рецептора 1 (S1PR1), который регулирует выход клеток из лимфоидной ткани. Впоследствии, в течение 2–3 дней после получения соответствующих дифференцировочных сигналов, активированные Т-клетки начинают вновь экспрессировать S1PR1, что позволяет им мигрировать из тканей лимфоидных органов в циркуляцию [23]. Эти эмигранты включают эффекторные Th, которые тропны к нелимфоидным тканям. В отличие от этого, Th-клетки, которые продолжают экспрессировать поверхностный маркер CD69, остаются в лимфатических узлах. Среди них CXCR5⁺ клетки с потенциалом к дифференцировке в Tfh-клетки [24].

Эти клетки в дальнейшем мигрируют в фолликулярные области вторичных лимфоидных органов, где взаимодействуют с антиген-премированными В-лимфоцитами, представляющими им комплекс МНСII-пептид на границе Т- и В-зависимых зон (этап 2) [25]. Такие Tfh-клетки обозначают как Tfh пре-герминативных центров или экстрафолликулярные Tfh (пре-Tfh). Их принципиальные отличия от фолликулярных Tfh-клеток представлены в *табл. 2*. Выделяют 2 модели взаимоотношений между пре-Tfh и фолликулярными Tfh-клетками: 1) односторонняя модель предполагает прогрессию от пре-Tfh до Tfh, при этом Tfh – терминально дифференцированная клетка; 2) согласно циклической модели, пре-Tfh могут мигрировать в ГЦ, превратившись в Tfh, взаимодействовать там с В-лимфоцитами ГЦ и впоследствии выйти из ГЦ, возвратившись к состоянию пре-Tfh [25]. В целом, основные события 2 этапа заключаются в сложных молекулярных взаимодействиях между Tfh и В-лимфоцитами, важная роль в регуляции которых принадлежит цитокину IL-21 и индуцибельному костимулятору (ICOS). Квинтэссенцию данной помощи для В-лимфоцитов можно выразить в виде 2 основных результатов: 1)

образование экстра-фолликулярных короткоживущих конечно-дифференцированных плазматических клеток (ПК), которые переключаются на синтез высокоаффинных АТ класса IgG 1-4 и IgA (характер переключения будет зависеть от специфики цитокинового сигнала), или 2) перемещение в фолликулярные области, где быстро формируются ГЦ и образуются В-лимфоциты памяти [26].

Затем Tfh мигрируют к герминативным центрам (ГЦ), где формируют устойчивые контакты с В-лимфоцитами ГЦ (этап 3), регулируя развитие определенных для конкретных антигенов В-лимфоцитов памяти способами, которые в настоящее время остаются плохо понятыми. Предполагается, что эффекторные Tfh контролируют переключение изотипов АТ и превращение В-клеток в долгоживущие ПК [27]. На данном этапе наблюдается непрерывное движение В-лимфоцитов ГЦ вдоль стромальной сети зрелых фолликулярных дендритных клеток (FDC) – основных АПК данного региона, в результате чего происходят соматические гипермутации и созревает аффинность АТ – клетки продуценты высокоаффинных АТ выживают благодаря интенсивной экспрессии на них антиапоптотического белка Bcl-2, тогда как продуценты низкоаффинных АТ вступают в апоптоз. В конечном итоге есть 2 класса В-лимфоцитов, покидающих ГЦ: 1) высокоаффинные предшественники В-лимфоцитов памяти и 2) долгоживущие ПК – продуценты высокоаффинных АТ [1]. И, наконец, формируется компартмент Tfh клеток памяти (этап 4), которые контролируют заселение ГЦ В-клетками памяти и быстро их дифференцировку в плазматические клетки при повторном контакте с антигенами [28]. Основные функции Tfh герминативных центров представлены на *рис. 1*.

Tfh ГЦ регулируют прогрессию клеточного цикла и пролиферацию В-лимфоцитов в ГЦ (слева). Tfh ГЦ индуцируют дифференцировку В-лимфоцитов в длительноживущие плазмоциты – продуценты высокоаффинных АТ (сверху). Tfh ГЦ индуцируют апоптоз части В-лимфоцитов ГЦ – уничтожаются продуценты низкоаффинных АТ (снизу). Tfh ГЦ через неизвестные сигналы индуцируют дифференцировку В-лимфоцитов ГЦ в В-клетки памяти (справа).

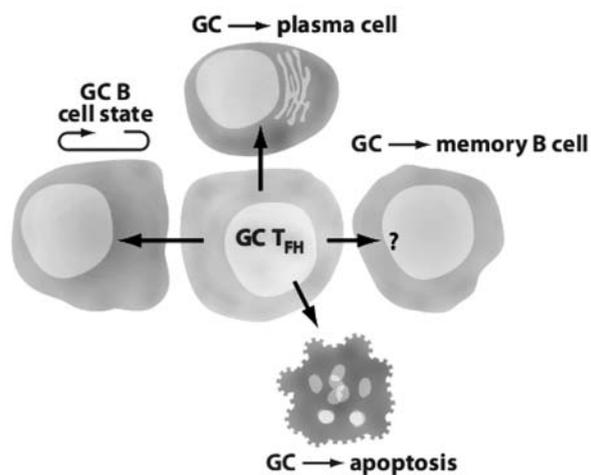


Рис. 1. Основные функции Tfh герминативных центров (Tfh ГЦ).

Роль ICOS в развитии Tfh. Значение дисрегуляции Tfh в патогенезе АИЗ

Среди специфических маркеров Tfh особая роль принадлежит индуцибельному костимулятору ICOS, учитывая его чрезвычайную важность для развития данной субпопуляции клеток и его значения в инициации аутоиммунной патологии. Представитель CD28-семейства ICOS впервые обнаружен в 1999 году Krocsek с коллегами (в семейство также входят CD28 и CTLA-4) [29]. ICOS экспрессируется только на активированных Т-лимфоцитах, при этом Tfh содержат наиболее высокую его концентрацию по сравнению с другими Т-лимфоцитами [30]. Интересно, что часть ICOS-позитивных клеток может экспрессировать одновременно и маркер натуральных Т-регуляторных лимфоцитов FOXP3 (ICOS/FOXP3-позитивные клетки). Данные клетки локализуются в межфолликулярной области и, по-видимому, представляют собой «pre-Tfh клетки», которые, в зависимости от наличия определенных стимулов, будут терять FOXP3 и мигрировать к зародышевым центрам, чтобы выполнить свою «обычную» функцию Tfh клеток ГЦ [30].

Лигандом ICOS является B7RP-1 (также известный как B7h, B7-H2, GL50, и LICOS) – представитель В-семейства, который конститутивно экспрессируется на В-лимфоцитах, макрофагах и дендритных клетках [31]. Трансгенные мыши, экспрессирующие растворимый белок B7RP-1-Ig стимулируют сигнализацию через ICOS, что приводит к гиперплазии лимфоидной ткани селезенки, лимфатических узлов и Пейеровых бляшек, а также сопровождается повышением уровня сывороточного IgG. При этом у ICOS- или B7RP-1-дефицитных мышей после иммунизации ГЦ было меньше и они были более мелкие, а Tfh не развивались.

Первостепенная важность ICOS для дифференцировки Tfh и их последующей помощи В-лимфоцитам показана в исследовании мышей с мутацией Tur^{181} в эндоплазматическом хвосте ICOS [32]. Тирозин важен для задействования регулирующих подгрупп фосфатидилинозитол-3-киназ (PI3K) [33]. Передача сигналов через

ICOS чрезвычайно зависит от активности PI3K и отличается от другой костимуляторной молекулы – CD28, которая вовлекает в передачу сигнала дополнительные адаптерные белки. ICOS после активации генерирует высокие уровни PIP_3 и задействует p50 α каталитическую подгруппу PI3K, фосфорилирующей ряд белков [32]. В конечном итоге изменяется экспрессия ядерных транскрипционных факторов NFAT и c-Maf, что приводит к последующему производству высоких уровней IL-21 через STAT-3-зависимые механизмы. IL-21 действует на Tfh аутокринно, усиливая их влияние на В-лимфоциты ГЦ и производство антител. Синтезируемый Tfh-клетками IL-21 может также связаться с IL-21R на В-лимфоцитах [30].

Индуцибельный костимулятор (ICOS) обеспечивает критический ранний сигнал, необходимый для того, чтобы вызвать экспрессию транскрипционного фактора Bcl6, и Bcl6 тогда, в свою очередь, стимулирует экспрессию хемокинового рецептора CXCR5 – каноническую особенность клеток Tfh. Таким образом, молекулярную иерархию клеточной дифференцировки Tfh можно представить в виде: ICOS-Bcl6-CXCR5 [34].

У ICOS-дефицитных людей [35] и экспериментальных животных [36] нарушается производство АГ и переключение их синтеза в сторону продукции АГ с высоким аффинитетом к АГ, а также нарушено формирование ГЦ. Дефицит ICOS вызывает нарушение развития Tfh, и поэтому ICOS считают одной из важнейших молекул, необходимых для выполнения эффекторных функций Tfh [37]. Наиболее высокий уровень экспрессии ICOS наблюдается на Tfh ГЦ [38]. Чрезмерная экспрессия ICOS может быть одним из факторов, способствующих развитию АИЗ, так как резко увеличивает образование Tfh, и, соответственно, продукцию высокоаффинных АГ к собственным АГ [39]. Недавние исследования показывают, что ICOS может заменить другую важную костимуляторную молекулу – CD28, и, таким образом, «спасти» Т-фолликулярный и В-клеточный дефект у CD28-дефицитных мышей [40]. Кроме того, Linterman et al., (2009) показали, что Tfh в данной модели индуцируют избыточную продукцию аутоантител [40].

Присутствие ICOS необходимо для развития инсулита и гипергликемии у мышей NOD [41]. Так, для определения функции ICOS в развитии диабета, Hawiger D. et al. (2008) изучили течение заболевания у ICOS-дефицитных NOD мышей [42]. Установлено, что у ICOS^{-/-} мышей инсулит не развивался, они имели низкие титры аутоантител, а также сохранялась нормогликемия в течение всей жизни [42]. Удаление ICOS в Т-лимфоцитах привело к уменьшенному производству цитокина Th1-клеток IFN- γ , тогда как количество регуляторных клеток Т оставалось неизменным. Авторы заключают, что ICOS критически важен для индукции аутоиммунного процесса, который приводит к диабету. Кроме того, ICOS важен для развития зародышевых центров в лимфоидных тканях, переключения изотипа иммуноглобулинов и производстве нормальных уровней иммуноглобулинов сыворотки, особенно IgG1 и IgE. Роль аутоантител в раз-

витии диабета во многом остается спорной, однако присутствие аутоАТ к инсулину и глутаматдекарбоксилазе GAD65 является важным диагностическим критерием в оценке течения и тяжести диабета. Измерение уровней анти-GAD65 и анти-инсулиновых аутоАТ в сыворотке показало их 3–5-кратное уменьшение у ICOS^{-/-}-мышей по сравнению с ICOS^{+/+}-мышами [42]. Таким образом, уменьшенное производство аутоАТ коррелирует с отсутствием диабета у ICOS^{-/-} NOD мышей. S. Nanji et al. показали, что комбинированная блокада ICOS и CD40L с помощью МКАТ значительно продлевает приживание аллотрансплантата панкреатических островков и предотвращает развитие аутоиммунного диабета у NOD мышей [43].

ICOS играет важную роль в развитии не только Tfh (CD4⁺CXCR5⁺ICOS^{high}), но и IL-17-синтезирующих Т-хелперов (Th-17 клеток) [44]. Причем ICOS не критически важен для дифференцировки Th-17 клеток, но необходим для образования Th-17 клеток памяти, а у ICOS-дефицитных мышей наблюдается дефект образования Th-17 клеток после стимуляции IL-23. Кроме того, Tfh могут сами продуцировать IL-17, а у ICOS^{-/-}-мышей чаще обнаруживается дефект продукции IL-17 Т-фолликулярными хелперами [44]. И Th-17 и Tfh характеризуются экспрессией транскрипционного фактора c-Maf, нарушение экспрессии которого приводит к дефекту продукции IL-21 и, следовательно, к дефекту экспансии Th-17 и Tfh. Эти данные показывают, что c-Maf, индуцированный ICOS, регулирует образование IL-21, которое, в свою очередь, регулирует дифференцировку клеток Th-17 и Tfh.

ICOS у человека расположен на хромосоме 2q33, в области, кодирующей также и CD28, CTLA4 и PD-1. Этот регион ассоциирован с развитием АИЗ, таких как рассеянный склероз, системная красная волчанка (СКВ) и СД [45]. Интересно, что нарушения в аналогичном регионе у мышей NOD (nonobese diabetic mice) приводят к развитию у них диабета [46]. Анализ генов, присутствующих в этой области (локус Idd5.1) показал, что они кодируют ICOS и CTLA4, но не CD28, что свидетельствует о важной роли ICOS в индукции диабета у мышей NOD [47]. Интересно также то, что мыши NOD склонны к развитию диабета, но устойчивы к развитию экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (ЕАЕ). Авторы заключают, что устойчивость к ЕАЕ может быть связана с ICOS-вызванной продукцией супрессорного цитокина IL-10 [48]. Таким образом, возможно, что в отдельных случаях высокая экспрессия ICOS на Т-клетках может играть даже защитную роль, противодействующую развитию АИЗ.

Дефект в гене ICOS у людей приводит к развитию CVID-синдрома (common variable immunodeficiency syndrome) [49], характеризующегося пангипоглобулинемией и частыми инфекциями дыхательных путей и ЖКТ. В то время как дефицит ICOS ясно приводит к нарушениям гуморальных ответов, увеличение экспрессии ICOS сопряжено с развитием АИЗ [50,51]. В частности, увеличение экспрессии ICOS на периферических Т-лимфоцитах обнаруживается у пациентов с ревматоидным артритом,

СКВ [52]. Увеличение экспрессии ICOS коррелирует с увеличением продукции цитокинов-регуляторов гуморального иммунного ответа IL-4, IL-5 и IL-13 стимулированными моноцитами периферической крови.

В целом, В-клеточный иммунный ответ зависит от помощи Tfh, а отсутствие таковой приводит к апоптозу В-лимфоцитов чаще, чем к дифференцировке их в клетки ГЦ или плазматические клетки. Таким образом, аутореактивные фолликулярные В-лимфоциты, как правило, лишены возможности дифференцировки в ГЦ и в норме отсутствуют в компартментах клеток памяти и плазматических клеток [53]. Необходимо отметить, что, так как В-лимфоциты должны активно конкурировать за помощь Tfh, последние способны ветировать В-клеточную толерантность [54]. Соответственно, любые нарушения в регуляции функций Tfh или индукции толерантности может играть решающую роль в селекции антител определенной специфичности. Формирование ГЦ описано во многих аутоиммунных моделях у мышей и сопровождалось избыточной продукцией аутоантител [55]. У пациентов с аутоиммунными заболеваниями, например СКВ, аутореактивные В-лимфоциты выживают в ГЦ и дифференцируются в плазматические клетки и В-клетки памяти [56]. Причастность дисрегуляции Tfh к производству аутоантител очевидна в различных линиях мышей, сверх-экспрессирующих или дефицитных по важным для их дифференцировки молекулам, таким как CD40L, ICOS, IL-21 [57]. Блокирование взаимодействия CD40-CD40L предотвращает формирование ГЦ, производство аутоантител и добавочное накопление ГЦ-подобных В-лимфоцитов и плазмобластов в периферической крови пациентов с СКВ, так же как и в мышинных моделях волчанки [58]. У людей с СКВ наблюдается увеличение количества ICOS⁺CD4⁺ Т-лимфоцитов в периферической крови и селезенке, что свидетельствует об экспансии Tfh при этой патологии [59]. Аналогично, мыши Roquin^{-/-} (модель СКВ) показывают увеличение числа Tfh и ГЦ в результате чрезмерной передачи сигналов через ICOS и увеличения продукции IL-21 [60]. Образование Tfh в этой модели заболевания больше зависит от ICOS, чем от IL-21. У мышей *Sanroque* есть мутация с изменением смысла в гене *Roquin (Rc3h1)*, приводящая к конститутивному увеличению экспрессии ICOS, что сопровождается увеличением числа Tfh, образованием ГЦ и развитием волчаночно-подобного синдрома [40]. Продукт гена *Roquin* белок Roquin связывает мРНК ICOS и способствует его деградации [61].

Проведено иммунофлюоресцентное выявление экспрессии ICOS в клетках белой пульпы селезенки у крыс с экспериментальным стрептозотоциновым диабетом (ЭСД). При этом среди идентифицированных ICOS-иммунопозитивных клеток (ICOS⁺) для последующего анализа отбирали только клетки с высокой концентрацией индуцибельного костимулятора (больше 0,3 единиц интенсивности флюоресценции – E_{иф}). Установлено, что развитие ЭСД длительностью как 28, так и 38 дней сопровождается достоверным увеличением плотности популяции ICOS⁺-клеток в маргинальной зоне (на

36–47%, $p < 0,05$) и периартериальных лимфоидных муфтах (ПАЛМ) селезенки (на 96%–в 2,6 раза, $p < 0,05$) по сравнению с контролем, тогда как в лимфоидных фолликулах их количество возрастает только у крыс с 38-дневным ЭСД (в 3,7 раза, $p < 0,05$). Гипоксические тренировки (10 на 6-км высоте) диабетических крыс приводили к увеличению плотности популяции ICOS⁺-клеток в лимфоидных фолликулах (на 64%, $p < 0,05$), снижению их количества в маргинальной зоне (на 24%, $p < 0,05$) и не влияли на их число в ПАЛМ селезенки. В то же время, по истечению 10-дневного пост-гипоксического периода наблюдалась однонаправленная тенденция по снижению количества ICOS⁺-клеток во всех 3 исследованных зонах селезенки на 27–43% ($p < 0,05$) по сравнению с диабетическими крысами.

Блокирование взаимодействия ICOS/ICOS-L или нейтрализация IL-21 улучшают течение болезни у экспериментальных животных и человека с СКВ и ревматоидным артритом [62]. Поверхностная экспрессия ICOS требуется для эффективного развития Tfh, так как у ICOS-нокаутных мышей наблюдается снижение количества CXCR5⁺ CD4 T-клеток [37]. Кроме того, у ICOSL-дефицитных мышей уменьшается экспрессия IL-21. Специфическая делеция ICOSL на В-лимфоцитах сопровождается значительным сокращением числа CXCR5⁺CD4⁺ T-лимфоцитов [63]. У мышей линии MRL^{lp}, являющихся еще одной СКВ-подобной моделью, наблюдалось увеличение числа экстрафолликулярных ICOS^{hi} CD4⁺ T-клеток, которые были основными источниками продукции IL-21 и экстрафолликулярного развития IgG⁺-плазмобластов, а у мышей линии NOD заболевание не развивалось после нокаута по *IL21R* [50]. Дисрегуляция Tfh клеток селезенки может индуцировать развитие фатального аутоиммунного гепатита у мышей [64]. Tfh, как и Th17-клетки, способны вызвать развитие хронического воспаления и при дисрегуляции иммунного ответа идентифицируются и в нелимфоидных тканях, а также способствуют образованию эктопических ГЦ. Возможно, что высокий уровень экспрессии ICOS Tfh увеличивает выработку IL-21, а он, в свою очередь, усиливает генерацию не только Tfh, но и провоспалительных Th17-клеток.

Литература

1. Allen C. Germinal – center organization and cellular dynamics / Allen C., Okada T., Cyster J. // *Immunity*. – 2007. – Vol. 27. – P. 190–202.
2. McHeyzer-Williams L. Follicular helper T-cells as cognate regulator of B cell immunity / McHeyzer-Williams L., Pelletier N., Mark L., et al. // *Curr. Opin. Immunol.* – 2009. – Vol. 21. – P. 266–273.
3. Fazilleau N. Follicular helper T cells: lineage and location / Fazilleau N., Mark L., McHeyzer-Williams L. et al. // *Immunity*. – 2009. – Vol. 30. – P. 324–335.
4. Zhou L. Plasticity of CD4⁺ T cell lineage differentiation / Zhou L., Chong M., Littman D. // *Immunity*. – 2009. – Vol. 30. – P. 646–655.
5. Poholek A. Competing for help: new insights into the function of follicular helper T cells / Poholek A., Craft J. // *Immunol. Cell Biol.* – 2009. – Vol. 87. – P. 438–439.
6. Awasthi A. The yin and yang of follicular helper T cells / Awasthi A., Kuchroo V. // *Science*. – 2009. – Vol. 325. – P. 953–955.
7. Breitfeld D. Follicular B helper T cells express CXC chemokine receptor 5, localize to B cell follicles, and support immunoglobulin production / Breitfeld D., Ohl L., Kremmer E. et al. // *J. Exp. Med.* – 2000. – Vol. 192. – P. 1545–1552.
8. Nurieva R. Bcl6 mediates the development of T follicular helper cells / Nurieva R., Chung Y., Martinez G. et al. // *Science*. – 2009. – Vol. 325. – P. 1001–1005.
9. Yu D. The transcriptional repressor Bcl-6 directs T follicular helper cell lineage commitment / Yu D., Rao S., Tsai L. et al. // *Immunity*. – 2009. – Vol. 31. – P. 457–468.
10. Basso K. Integrated biochemical and computational approach identifies BCL6 direct target genes controlling multiple pathways in normal germinal-center B cells / Basso K., Saito M., Sumazin P. et al. // *Blood*. – 2010. – Vol. 115. – P. 975–984.
11. Crotty S. Follicular Helper CD4 T Cells (Tfh) / Crotty S. // *Ann. Rev. Immunol.* – 2011. – Vol. 29. – P. 621–663.
12. Schaeferli P. CXC chemokine receptor 5 expression defines follicular homing T cells with B cell helper function / Schaeferli P. // *J. Exp. Med.* – 2000. – Vol. 192. – P. 1553–1562.
13. Vogelzang A. A fundamental role for interleukin-21 in the generation of T follicular helper cells / Vogelzang A., McGuire H., King C. et al. // *Immunity*. – 2008. – Vol. 29. – P. 127–137.
14. Spolski R. Interleukin-21: basic biology and implications for cancer and autoimmunity / Spolski R., Leonard W. // *Annu. Rev. Immunol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 57–79.
15. Zhou L. IL-6 programs Th17 cell differentiation by promoting sequential engagement of the IL-21 and IL-23 pathways / Zhou L., Ivanov I., Spolski R. et al. // *Nat. Immunol.* – 2007. – Vol. 8. – P. 967–974.
16. Korn T. IL-21 initiates an alternative pathway to induce proinflammatory Th17 cells / Korn T., Bettelli E., Gao W. et al. // *Nature*. – 2007. – Vol. 448. – P. 484–487.
17. Spolski R. IL-21 and T follicular helper cells / Spolski R., Leonard W. // *Int. Immunol.* – 2010. – Vol. 22. – P. 7–12.
18. Korn T. IL-17 and Th17 Cells / Korn T., Bettelli E., Kuchroo V. et al. // *Annu. Rev. Immunol.* – 2009. – Vol. 46. – P. 345–353.
19. King C. New insights into the differentiation and function of T follicular helper cells / King C. // *Nat. Rev. Immunol.* – 2009. – Vol. 9. – P. 757–766.
20. Chang J. Asymmetric T lymphocyte division in the initiation of adaptive immune responses / Chang J. // *Science*. – 2007. – Vol. 315. – P. 1687–1691.
21. Reinhardt R. Cytokine-secreting follicular T cells shape the antibody repertoire / Reinhardt R., Liang H., Locksley R. // *Nature Immunol.* – 2009. – Vol. 10. – P. 385–393.
22. Fazilleau N. Local development of effector and memory T helper cells / Fazilleau N., McHeyzer-Williams L., McHeyzer-Williams M. // *Curr. Opin. Immunol.* – 2007. – Vol. 19. – P. 259–267.
23. Batista F. The who, how and where of antigen presentation to B cells / Batista F., Harwood N. // *Nat. Rev. Immunol.* – 2009. – Vol. 9. – P. 15–27.
24. Vinuesa C. Follicular B helper T cells in antibody responses and autoimmunity / Vinuesa C., Tangye S., Moser B. et al. // *Nat. Rev. Immunol.* – 2005. – Vol. 5. – P. 853–865.
25. McHeyzer-Williams L. Checkpoints in memory B-cell evolution / McHeyzer-Williams L., Malherbe L., McHeyzer-Williams M. // *Immunol. Rev.* – 2006. – Vol. 211. – P. 255–268.
26. McHeyzer-Williams L. Antigen-specific memory B cell development / McHeyzer-Williams L., McHeyzer-Williams M. // *Annu. Rev. Immunol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 487–513.
27. Allen C. Imaging of germinal center selection events during affinity maturation / Allen C., Okada T., Tang H., Cyster J. // *Science*. – 2007. – Vol. 315. – P. 528–531.
28. Fazilleau N. Lymphoid reservoirs of antigen-specific memory T helper cells / Fazilleau N., Eisenbraun M., Malherbe L. et al. // *Nat. Immunol.* – 2007. – Vol. 8. – P. 753–761.
29. Hutloff A. ICOS is an inducible T-cell co-stimulator structurally and functionally related to CD28 / Hutloff A., Dittrich A., Kroccek R. et al. // *Nature*. – 1999. – Vol. 397. – P. 263–266.
30. Akiba H. The Role of ICOS in the CXCR5⁺ Follicular B Helper T Cell Maintenance In Vivo / Akiba H., Takeda K., Kojima Y. et al. // *The Journal of Immunology*. – 2005. – Vol. 175. – P. 2340–2348.
31. Watanabe M. Down-regulation of ICOS ligand by interaction with ICOS functions as a regulatory mechanism for immune responses / Watanabe M., Takagi Y., Kotani M. et al. // *J. Im-*

- munol. – 2008. – Vol. 180. – P. 5222–5234.
32. Rolf J. Signaling Pathways in T Follicular Helper Cells / Rolf J., Fairfax K., Turner M. // *The J. of Immunology*. – 2010. – Vol. 184. – P. 6563–6568.
 33. Gigoux M. Inducible costimulator promotes helper T-cell differentiation through phosphoinositide 3-kinase / Gigoux M., Shang J., Pak Y. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2009. – Vol. 106. – P. 20371–20376.
 34. Choi Y. ICOS Receptor Instructs T Follicular Helper Cell versus Effector Cell Differentiation via Induction of the Transcriptional Repressor Bcl6 / Choi Y., Kageyama R., Crotty S. et al. // *Immunity*. – 2011. – Vol. 34. – P. 932–946.
 35. Grimbacher B. Homozygous loss of ICOS is associated with adult-onset common variable immunodeficiency / Grimbacher B., Hutloff A., Schlesier M. et al. // *Nat. Immunol.* – 2003. – Vol. 4. – P. 261–268.
 36. McAdam A. ICOS is critical for CD40-mediated antibody class switching / McAdam A., Greenwald R., Levin M. et al. // *Nature*. – 2001. – Vol. 409. – P. 102–105.
 37. Bossaller L. ICOS deficiency is associated with a severe reduction of CXCR5+CD4 germinal center Th cells / Bossaller L., Burger J., Draeger R. et al. // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 177. – P. 4927–4932.
 38. Rasheed A. Follicular B helper T cell activity is confined to CXCR5(hi)ICOS(hi)CD4 T cells and is independent of CD57 expression / Rasheed A., Rahn H., Sallusto F. et al. // *Eur. J. Immunol.* – 2006. – Vol. 36. – P. 1892–1903.
 39. Vinuesa C. A RING-type ubiquitin ligase family member required to repress follicular helper T cells and autoimmunity / Vinuesa C., Cook M., Angelucci C. et al. // *Nature*. – 2005. – Vol. 435. – P. 452–458.
 40. Linterman M. Roquin differentiates the specialized functions of duplicated T cell costimulatory receptor genes CD28 and ICOS / Linterman M., Rigby R., Wong R. et al. // *Immunity*. – 2009. – Vol. 30. – P. 228–241.
 41. Anderson M. The NOD mouse: a model of immune dysregulation / Anderson M., Bluestone J. // *Annu. Rev. Immunol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 447–485.
 42. Hawiger D. ICOS Mediates the Development of Insulin-Dependent Diabetes Mellitus in Nonobese Diabetic Mice / Hawiger D., Tran E., Du W. et al. // *The J. of Immunology*. – 2008. – Vol. 180. – P. 3140–3147.
 43. Nanji S. Costimulation Blockade of Both Inducible Costimulator and CD40 Ligand Induces Dominant Tolerance to Islet Allografts and Prevents Spontaneous Autoimmune Diabetes in the NOD Mouse / Nanji S., Hancock W., Luo B. et al. // *Diabetes*. – 2006. – Vol. 55. – P. 27–33.
 44. Bauquet A. Costimulatory molecule ICOS plays a critical role in the development of TH-17 and follicular T-helper cells by regulating c-Maf expression and IL-21 production / Bauquet A., Jin H., Paterson A. et al. // *Nat. Immunol.* – 2009. – Vol. 10. – P. 167–175.
 45. Bonetti A. A two-stage study on multiple sclerosis susceptibility and chromosome 2q33 / Bonetti A., Reunanen K., Finnila S. et al. // *Genes Immun.* – 2004. – Vol. 5. – P. 142–146.
 46. Shilling R. Regulation of T-B cell interactions by the Inducible Costimulator molecule: Does ICOS «induce» disease? / Shilling R., Bandukwala H., Sperling A. // *Clinical Immunology*. – 2006. – Vol. 121. – P. 13–18.
 47. Wicker L. Fine mapping, gene content, comparative sequencing, and expression analyses support CTLA4 and Nramp1 as candidates for Idd5.1 and Idd5.2 in the nonobese diabetic mouse / Wicker L., Chamberlain G., Hunter K. et al. // *J. Immunol.* – 2004. – Vol. 173. – P. 164–173.
 48. Greve B. The diabetes susceptibility locus Idd5.1 on mouse chromosome 1 regulates ICOS expression and modulates murine experimental autoimmune encephalomyelitis / Greve B., Vijaykrishnan L., Kubal A. et al. // *J. Immunol.* – 2004. – Vol. 173. – P. 157–163.
 49. Warnatz K. Human ICOS deficiency abrogates the germinal center reaction and provides a monogenic model for common variable immunodeficiency / Warnatz K., Bossaller L., Salzer U. et al. // *Blood*. – 2006. – Vol. 107. – P. 3045–3225.
 50. Odegard J. ICOS-dependent extrafollicular helper T cells elicit IgG production via IL-21 in systemic autoimmunity / Odegard J., Marks B., DiPlacido L. et al. // *J. Exp. Med.* – 2008. – Vol. 205. – P. 2873–2886.
 51. Marafioti T. The inducible T-cell co-stimulator molecule is expressed on subsets of T cells and is a new marker of lymphomas of T follicular helper cell-derivation / Marafioti T., Paterson J., Ballabio E. et al. // *Haematologica*. – 2010. – Vol. 95. – P. 432–439.
 52. Okamoto T. Expression and function of the co-stimulator ICOS on activated T cells of patients with rheumatoid arthritis / Okamoto T., Saito S., Yamanaka H. et al. // *J. Rheumatol.* – 2003. – Vol. 30. – P. 1157–1163.
 53. Vinuesa C. Dysregulation of germinal centres in autoimmune disease / Vinuesa C., Sanz I., Cook M. // *Nat. Rev. Immunol.* – 2009. – Vol. 9. – P. 845–857.
 54. Gómez-Martín D. Follicular helper T cells poise immune responses to the development of autoimmune pathology / Gómez-Martín D., Diaz-Zamudio M., Romo-Tena J. et al. // *Autoimmun Rev.* – 2011. – Vol. 10. – P. 325–330.
 55. Luzina I. Spontaneous formation of germinal centers in autoimmune mice / Luzina I., Atamas S., Storrer C. et al. // *J. Leukoc. Biol.* – 2001. – Vol. 70. – P. 578–584.
 56. Simpson N. Expansion of circulating T cells resembling follicular helper T cells is a fixed phenotype that identifies a subset of severe systemic lupus erythematosus / Simpson N., Gatenby P., Wilson A. et al. // *Arthritis Rheum.* – 2010. – Vol. 62. – P. 234–244.
 57. Linterman M. Follicular helper T cells are required for systemic autoimmunity / Linterman M., Rigby R., Wong R. et al. // *J. Exp. Med.* – 2009. – Vol. 206. – P. 561–576.
 58. Grammer A. Abnormal germinal center reactions in systemic lupus erythematosus demonstrated by blockade of CD154-CD40 interactions / Grammer A., Slota R., Fischer R. et al. // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 112. – P. 1506–1520.
 59. Hutloff A. Involvement of inducible costimulator in the exaggerated memory B cell and plasma cell generation in systemic lupus erythematosus / Hutloff A., Buchner K., Reiter K. et al. // *Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 50. – P. 3211–3220.
 60. King C. T follicular helper (TFH) cells in normal and dysregulated immune responses / King C., Tangye S., Mackay C. // *Annu. Rev. Immunol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 741–766.
 61. Yu D. Roquin represses autoimmunity by limiting inducible T-cell co-stimulator messenger RNA / Yu D., Tan A., Hu X. et al. // *Nature*. – 2007. – Vol. 450. – P. 299–303.
 62. Iwai H. Involvement of inducible costimulator-B7 homologous protein costimulatory pathway in murine lupus nephritis / Iwai H., Abe M., Hirose S. et al. // *J. Immunol.* – 2003. – Vol. 171. – P. 2848–2854.
 63. Tafuri A. ICOS is essential for effective T-helper-cell responses / Tafuri A., Shahinian A., Bladt F. et al. // *Nature*. – 2001. – Vol. 409. – P. 105–107.
 64. Aoki N. Dysregulated generation of follicular helper T cells in the spleen triggers fatal autoimmune hepatitis in mice / Aoki N., Kido M., Iwamoto S. et al. // *Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 140. – P. 1322–1333.

Сведения об авторах:

Камышный А.М., д. мед. н., доцент, зав. каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии ЗГМУ.

Гриневич И.В., ассистент каф. акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ЗГМУ.

Деген А.С., ассистент каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии ЗГМУ.

Топол И.А., ассистент каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии ЗГМУ.

Буга Т.М., аспирант каф. нормальной физиологии ЗГМУ.

Адрес для переписки:

Камышный Александр Михайлович. 69035, г. Запорожье, пр-т Маяковского, 26, ЗГМУ, каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии. Тел.: (0612) 34 26 31.