

ДИСБАЛАНС МЕЖДУ Т-ХЕЛПЕРАМИ 17-ГО ТИПА И Т-РЕГУЛЯТОРНЫМИ КЛЕТКАМИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ САРКОИДОЗА

Эльгухари А.С.¹, Лазарева Н.М.², Баранова О.П.³, Кудрявцев И.В.^{3,4},
Сесь Т.П.³, Илькович М.М.³, Тотолян Арег А.^{3,5}

¹ Университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

⁵ ФБУН «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Саркоидоз — это полисистемное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, при котором формируются неказеозные гранулемы. Они чаще всего обнаруживаются в легочной ткани. Фенотипы саркоидоза разделяются по особенностям течения на острую и хроническую формы. У пациентов с хроническим саркоидозом прогноз обычно менее благоприятный с риском развития фиброза легких. Известно, что при саркоидозе происходит активация Т-клеток, которые высвобождают различные хемокины и цитокины, стимулирующие воспалительный процесс. В настоящее время особое внимание уделяется роли Th17 и Treg в патогенезе саркоидоза. Цель нашего исследования заключалась в изучении роли соотношения между Th17 и Treg при хроническом течении саркоидоза. Были исследованы образцы плазмы периферической крови больных хроническим саркоидозом (ХС) (n = 101) и условно здоровых лиц (УЗ) (n = 40). Мы определили уровни Th17 и Treg (% от общего числа лимфоцитов) методом проточной цитофлуориметрии. Измеряли содержание цитокинов (пг/мл) IL-17A и IL-10 методом мультиплексного анализа по технологии Luminex xMap. Следующим этапом проведенного нами исследования было изучение взаимосвязи между соотношением Th17/Treg и клиническими показателями тяжести заболевания. Мы проанализировали корреляции между соотношением Th17/Treg и уровнями активности АПФ в периферической крови, значениями ОФВ1 (%), проявлением фиброза, а также наличием системных поражений саркоидоза у больных ХС. Мы обнаружили повышение уровня Th17 (p = 0,028) и снижение уровня Treg (p = 0,026) у больных ХС по сравнению с группой УЗ. Кроме того, отмечено повышение соотношения Th17/Treg (p = 0,003) и со-

Адрес для переписки:

Эльгухари Амро Самир Фавзи Омар
Университет ИТМО
191002, Россия, Санкт-Петербург, ул. Ломоносова, 9.
Тел.: 8 (911) 112-20-98.
E-mail: amr.s.f.o@gmail.com

Address for correspondence:

Amro Samir Fawzi Omar Elgouhari
ITMO University
9 Lomonosov St
St. Petersburg
191002 Russian Federation.
Phone: +7 (911) 112-20-98.
E-mail: amr.s.f.o@gmail.com

Образец цитирования:

А.С. Эльгухари, Н.М. Лазарева, О.П. Баранова,
И.В. Кудрявцев, Т.П. Сесь, М.М. Илькович,
Арег А. Тотолян «Дисбаланс между Т-хелперами 17-го
типа и Т-регуляторными клетками при хроническом
течении саркоидоза» // Медицинская иммунология,
2024. Т. 26, № 4. С. 755-764.
doi: 10.15789/1563-0625-DOT-16797

© Эльгухари А.С. и соавт., 2024

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

A.S. Elgouhari, N.M. Lazareva, O.P. Baranova,
I.V. Kudryavtsev, T.P. Ses, M.M. Ilkovich, Areg A. Totolian
“Dysregulation of Th17 and regulatory T Cells in chronic
pulmonary sarcoidosis: a potential biomarker for disease
management”, Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya
Immunologiya, 2024, Vol. 26, no. 4, pp. 755-764.
doi: 10.15789/1563-0625-DOT-16797

© Elgouhari A.S. et al., 2024

The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-DOT-16797

отношения IL-17A/IL-10 ($p < 0,001$) у больных ХС по сравнению с группой УЗ. Также, наблюдалась положительная корреляция между соотношением Th17/Treg и уровнями активности АПФ ($p = 0,018$), проявлением фиброза ($p = 0,019$), а также с наличием системных поражений у больных ХС ($p = 0,016$). С другой стороны, отмечалась отрицательная корреляция ($p = 0,021$) между значениями ОФВ1 (%) и соотношением Th17/Treg. Наши результаты свидетельствуют об увеличении соотношения Th17/Treg, а также соотношения их основных цитокинов у больных с хроническим течением саркоидоза, что может подчеркнуть их роль в качестве биомаркера тяжести течения и прогноза хронического саркоидоза. На молекулярном уровне баланс между Treg и Th17 поддерживается транскрипционными факторами Foxp3 и ROR γ t, которые регулируют дифференцировку и функцию этих клеток. Нарушение этого баланса при хроническом течении саркоидоза может указывать на возможный механизм прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: саркоидоз, синдром Лефгрена, Т-хелперы 17-го типа, Т-регуляторные клетки, биомаркер, IL-17A, гранулема, фиброз

DYSREGULATION OF Th17 AND REGULATORY T CELLS IN CHRONIC PULMONARY SARCOIDOSIS: A POTENTIAL BIOMARKER FOR DISEASE MANAGEMENT

Elgouhari A.S.^a, Lazareva N.M.^b, Baranova O.P.^c, Kudryavtsev I.V.^{c,d},
Ses T.P.^c, Ilkovich M.M.^c, Totolian Areg A.^{c,e}

^a ITMO University, St. Petersburg, Russian Federation

^b Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation

^c First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

^d Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

^e Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Sarcoidosis is a multisystem inflammatory disease of unknown etiology characterized by the formation of non-caseating granulomas, most commonly in the lung tissue. It presents with two main forms: acute and chronic. Patients with chronic sarcoidosis tend to have a less favorable prognosis with a risk of developing lung fibrosis. Sarcoidosis development involves the activation of T cells, which release various chemokines and cytokines that stimulate the inflammatory process. The aim of our study was to investigate the role of the ratio between Th17 and Treg cells in the chronic course of sarcoidosis. We studied peripheral blood plasma samples from patients with chronic sarcoidosis (CS) ($n = 101$) and healthy individuals (HC) ($n = 40$). The diagnosis in CS patients was confirmed by histological methods. We determined the levels of Th17 and Treg (% of total lymphocytes) by flow cytometry. The concentration of cytokines (pg/ml) IL-17A and IL-10 was measured by multiplex analysis using Luminex xMap. Correlations between the Th17/Treg ratio and clinical parameters, including serum angiotensin-converting enzyme (sACE) activity level in the peripheral blood, forced expiratory volume in the first second (FEV1, %), fibrosis manifestations, and extrapulmonary manifestations were analyzed in CS patients. Our analysis revealed elevated levels of Th17 cells ($p = 0.028$) and decreased Treg levels ($p = 0.026$) in CS patients compared to healthy controls. This resulted in a significantly increased Th17/Treg ratio ($p = 0.003$) and IL-17A/IL-10 ratio ($p < 0.001$) in sarcoidosis patients. Furthermore, the Th17/Treg ratio positively correlated with sACE levels ($p = 0.018$), fibrosis manifestations ($p = 0.019$), and extrapulmonary manifestations ($p = 0.016$), and negatively correlated with FEV1% ($p = 0.021$). Our results indicate an increase in the Th17/Treg ratio, as well as the ratio of their main cytokines in patients with chronic sarcoidosis, which may emphasize their potential role as a diagnostic and prognostic biomarker of disease severity. At the molecular level, the balance between Treg and Th17 cells is maintained by the transcription factors Foxp3 and ROR γ t, which regulate the differentiation and function of these cells. Disruption of this balance in patients with chronic sarcoidosis may indicate a possible mechanism for disease progression.

Keywords: sarcoidosis, Lfgren's syndrome, Th17 cell, Treg, biomarker, IL-17A, granuloma, fibrosis

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 22-24-20013.

Введение

Саркоидоз — это полисистемное иммуноопосредованное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием неказеозных гранул, чаще всего локализующихся в легочной ткани и внутрилегочных лимфатических узлах [9]. Для установления диагноза саркоидоза требуется комплексный подход, включая дифференциальную диагностику с рядом заболеваний. Основные этапы включают анализ клинического течения заболевания, проведение рентгенологических исследований пораженных тканей, а также гистологическую верификацию диагноза при обнаружении эпителиоидно-клеточных неказеозных гранул в биоптатах пораженных тканей [14].

Клиническая картина саркоидоза очень вариабельна: он может проявляться как бессимптомно, так и с различными симптомами. В зависимости от характера течения заболевания выделяют два основных варианта: острый и хронический. Острый саркоидоз, известный как синдром Лефгрена, проявляется внутригрудной лимфаденопатией, узловатой эритемой, суставным синдромом и лихорадкой. Диагноз этого варианта заболевания может быть установлен на основе клинических признаков. У него более благоприятный прогноз, и в 70% случаев отмечается спонтанная ремиссия в первые два года после начала заболевания. Еще одним редким синдромом острого саркоидоза является синдром Хеерфорда–Вальденстрема, характеризующийся лихорадкой, увеитом и паротитом. Однако наиболее распространенной в клинической практике является хроническая форма саркоидоза, или «не Лефгрен-синдром». Этот вариант заболевания характеризуется более сложным клиническим профилем, включающим ряд атипичных симптомов, что может затруднить его диагностику. Прогноз при этом варианте заболевания менее благоприятный, с высоким риском развития фиброза легких [9].

Саркоидоз характеризуется накоплением лимфоцитов и макрофагов в альвеолах, что приводит к формированию гранул. Исследования показывают, что субпопуляции Т-хелперов играют ведущую роль в образовании гранулемы [2, 9]. При саркоидозе активированные макрофаги и дендритные клетки продуцируют цитокины IL-12 и IL-18, способствуя дифференцировке наивных Th0-клеток в Th1, что приводит к усилению иммунного ответа [9, 11]. Так, интенсивность гранулематозного ответа напрямую связана с активацией Th1-лимфоцитов. Эти клетки способны

синтезировать ряд цитокинов, включая IL-2 и IFN γ за счет активации транскрипционного фактора T-box (T-bet) и экспрессии рецепторов хемокинов CXCR6 и CXCR3 [17].

Многочисленные исследования указывают на важную роль других субпопуляций CD4⁺T-клеток, в том числе Т-хелперов 17-го типа (Th17), в процессе развития саркоидоза. Более того, данные ряда авторов подтверждают, что различные субпопуляции Th17 обладают значительной пластичностью и гетерогенностью на разных стадиях развития этого заболевания [2, 8].

Важно отметить, что при саркоидозе также наблюдаются нарушения в составе субпопуляций, фенотипических характеристиках и функциональной активности Treg [7]. Это может сопровождаться снижением способности регулировать реакции врожденного и приобретенного иммунитета в целом, а также способствовать развитию хронической формы саркоидоза и фиброза [4].

Главным транскрипционным фактором, связанным с дифференцировкой Th17, является ROR γ t (retinoic acid receptor-related orphan receptor gamma t), который регулирует экспрессию генов, характерных для Th17-клеток [5]. Он синтезируется в наивных Т-клетках, и его экспрессия происходит под влиянием IL-6, IL-21 и TGF- β [15]. С другой стороны, известно, что Treg идентифицируются по экспрессии транскрипционного фактора FoxP3 (Forkhead-Box-Protein 3) [3]. Однако исследование показывают, что двойные позитивные FoxP3⁺ROR γ t⁺Т-клетки способны дифференцироваться как в Treg, так и в Th17. Следовательно, наличие транскрипционных факторов FoxP3⁺ или ROR γ t⁺ в лимфоцитах не гарантирует их окончательную дифференциацию в один из этих типов [12].

Таким образом, **цель данной работы** заключалась в исследовании особенностей дисбаланса между составами Th17 и Treg в периферической крови больных с хроническим течением саркоидоза.

Материалы и методы

Были исследованы образцы плазмы крови 101 пациента с хроническим течением саркоидоза («не Лефгрен-синдром»). Все пациенты прошли обследование на базе клиники НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких при ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. У всех пациентов саркоидоз был верифицирован как впервые выявленное заболевание, на момент выполнения исследований, им не проводилась иммуносупрессивная терапия, в том числе системными

кортикостероидами, а также плазмаферез. В качестве контроля анализировались образцы периферической крови 40 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными саркоидозом.

Все исследования проводились с информированного согласия испытуемых и в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266 и «Правилами надлежащей клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016 г. № 200н.

Диагноз у обследованных больных был подтвержден гистологическими исследованиями биопсийных образцов бронхолегочной ткани и/или медиастинальных лимфатических узлов, а также по клиническим и рентгенологическим данным.

Для характеристики групп пациентов использовали рентгенологическую классификацию, рекомендованную Американским торакальным обществом (ATS), Европейским респираторным обществом (ERS) и Всемирной ассоциацией саркоидоза и других гранулематозов (WASOG) [6]. Обследование больных включало: анализ жалоб, анамнез заболевания, жизни и профессиональный анамнез, осмотр, пальпацию, перкуссию, аускультацию, клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимические исследования крови и мочи. Всем больным выполняли мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК), комплексное функциональное исследование внешнего дыхания (КФИВД), эходоплеркардиографию (ЭходоплерКГ) с учетом расчетного систолического давления в легочной артерии (СДЛА, мм рт. ст.). При необходимости проводилась видеоторакоскопия (ВТС) с биопсией легочной ткани или лимфатического узла средостения, фибробронхоскопия (ФБС) с эндобронхиальной биопсией слизистой бронхов или чрезбронхиальной биопсией легочной ткани с последующим гистологическим исследованием в лабораториях и отделениях ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. На основании этих данных пациенты были разделены на две группы: 1) саркоидоз легких без системных проявлений; 2) саркоидоз органов дыхания с экстрапульмональными проявлениями.

Активность саркоидоза оценивали по уровню активности АПФ (ACE Unit = 1 IU/mL) в сыворотке крови, использовали колориметрический тест с пептидным субстратом. Положительным

считался результат > 70 ACE Unit (референсные значения для лиц старше 18 лет: 20–70 ACE Unit).

Клиническое течение оценивали через 3, 6 и 12 месяцев после постановки диагноза, анализировали КТ-исследования органов грудной клетки, функциональные показатели и наличие экстрапульмональных проявлений. Ретроспективный анализ иммунологических параметров проводили через год, учитывая спонтанную регрессию изменений, выраженность экстрапульмональных и фиброзных легочных изменений.

Образцы венозной крови собирали в вакуумные пробирки с содержанием K_3EDTA . Все исследования проводились в день взятия крови. Подготовка крови и настройка проточного цитофлуориметра проводились по рекомендациям Зурочки и соавторов [1]. Т-хелперы периферической крови ($CD3^+CD4^+$ лимфоциты) определялись с помощью антител против CD3 (клон UCHT1) и CD4 (клон 13B8.2). Для определения Th на разных стадиях дифференцировки использовали антитела к CD45RA (клон 2H4LDH11LDB9 (2H4)) и CD62L (клон DREG56).

Анализ проводили на проточном цитофлуориметре Navios™ (Beckman Coulter, США) с тремя лазерами (405, 488 и 638 нм). Обработка данных — с помощью Navios Software v. 1.2 и Kaluza™ v. 2.0 (Beckman Coulter, США). Результаты представлены в виде процента содержания (%) от общего числа лимфоцитов.

Содержание цитокинов (пг/мл) в плазме крови измеряли методом мультиплексного анализа по технологии xMAP (Luminex). Использовались тест-системы Milliplex MAP (Millipore, США) с магнитными микросферами Milliplex Mag (США) по инструкциям производителя. Регистрация и анализ данных — на приборе Luminex MAGPIX (Luminex, США).

Обработка полученных данных проводилась с помощью статистических тестов, реализованных в Python 3.9.12 (2024, Python Software Foundation). Визуализация данных была создана с помощью библиотеки Matplotlib v3.8.2 (2024, matplotlib.org). Результаты представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного диапазона ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$). Для сравнения выборок применяли непараметрический критерий Манна–Уитни, а также корреляционный анализ с использованием коэффициента ранговой корреляции r-Спирмена. Статистическая значимость различий принималась при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В ходе проведенного исследования было показано, что содержание Th17 в периферической крови (% от общего числа лимфоцитов) достоверно повышено в группе больных с хроническим

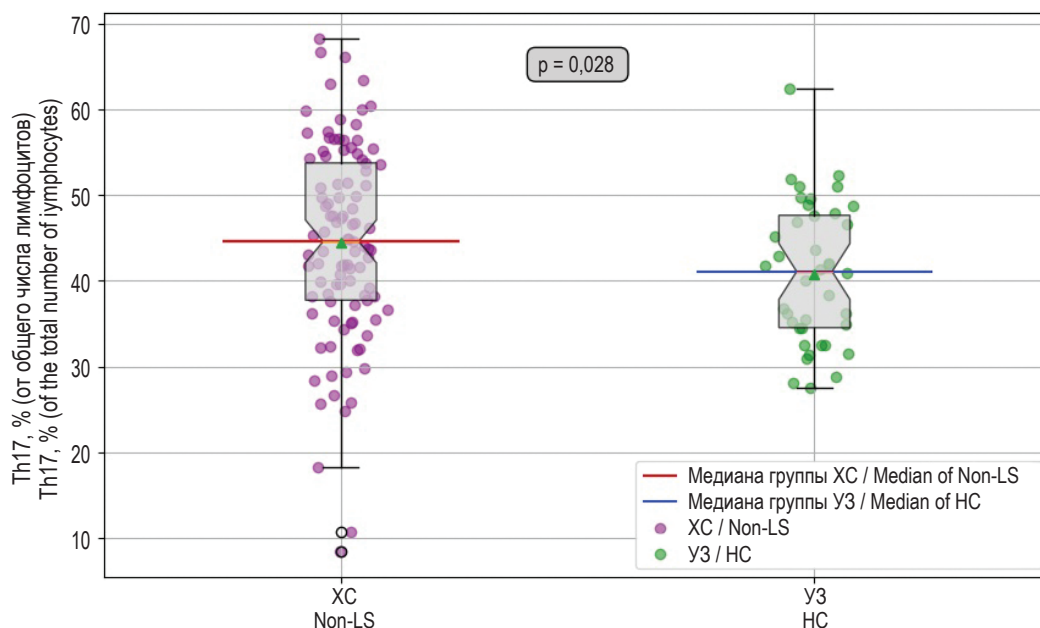


Рисунок 1. Распределение Th17 в периферической крови больных с хроническим течением саркоидоза ($n = 101$) и группой условно здоровых лиц ($n = 40$)

Примечание. Здесь и на рисунках 2, 3, 4, 7 и 8: XC – группа больных хроническим саркоидозом; Y3 – условно здоровых лиц. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха ($Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})$). Различия между сравниваемыми группами указаны согласно непараметрическому критерию Манна–Уитни.

Figure 1. Comparative analysis of the distribution of Th17 cells in the peripheral blood of Non-LS sarcoidosis patients ($n = 101$) and healthy volunteers ($n = 40$)

Note. In Figure 1, 2, 3, 4, 7 and 8 “Non-LS” denotes Non-Löfgren’s syndrome sarcoidosis patients, while “HC” denotes the Healthy Control subjects. The data are presented as median with interquartile range ($Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})$). Differences between the groups were assessed using the nonparametric Mann–Whitney U test.

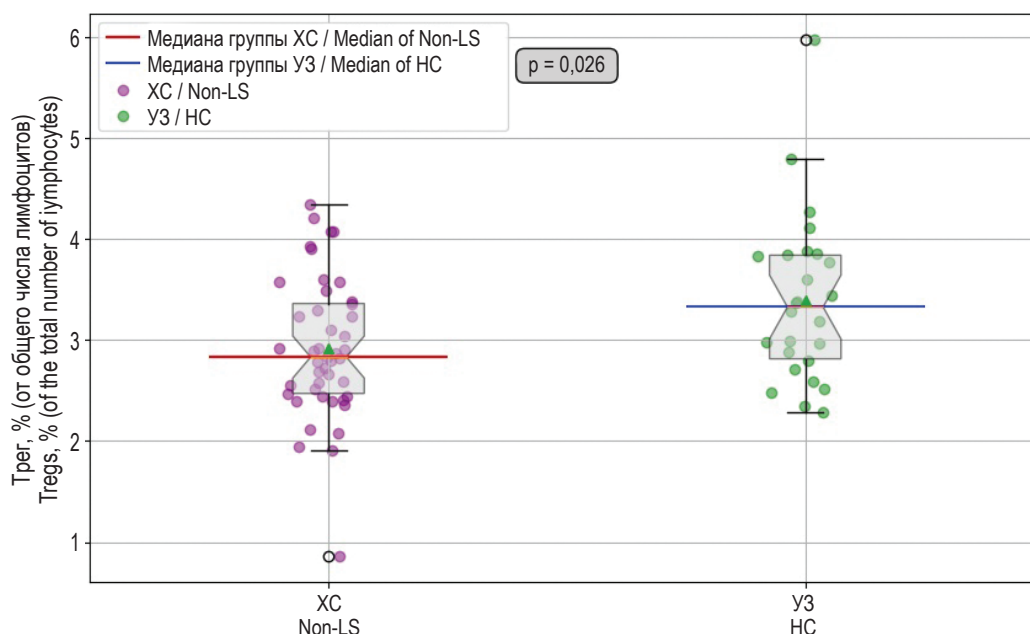


Рисунок 2. Распределение Treg в периферической крови больных с хроническим саркоидозом ($n = 45$) и группой условно здоровых лиц ($n = 26$)

Примечание. См. примечание к рисунку 1.

Figure 2. Comparative analysis of the distribution of Tregs cells in the peripheral blood of non-LS sarcoidosis patients ($n = 45$) and healthy volunteers ($n = 26$)

Note. As for Figure 1.

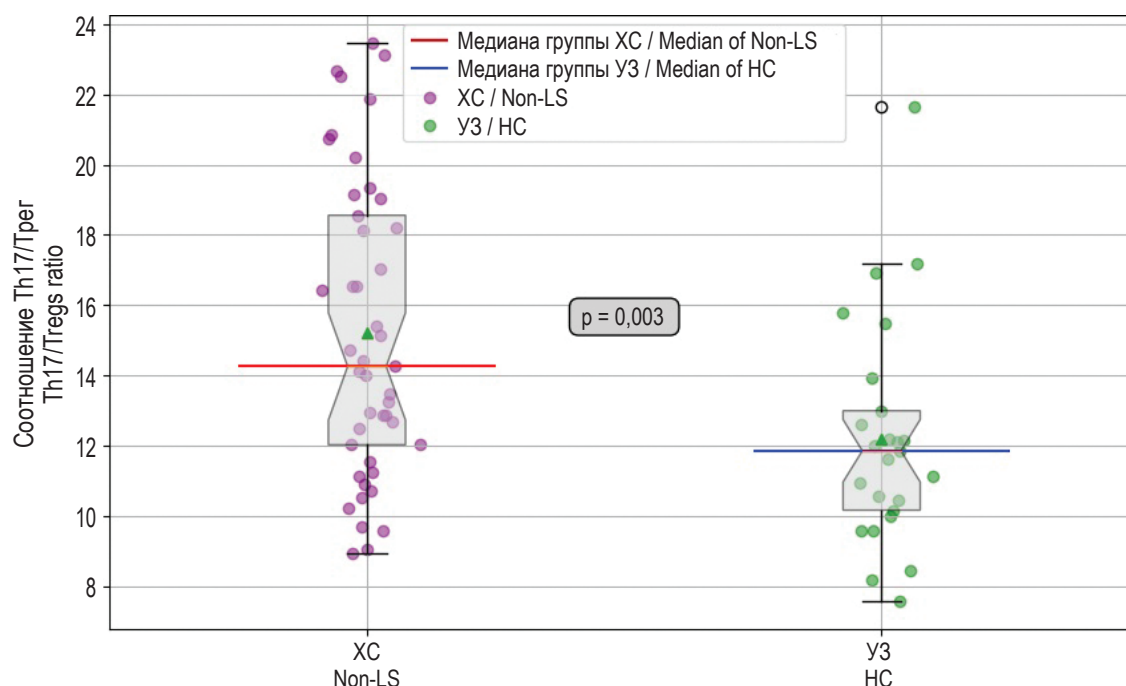


Рисунок 3. Соотношение Th17/Treg в периферической крови больных с хроническим саркоидозом (n = 45) и группой условно здоровых лиц (n = 26)

Примечание. См. примечание к рисунку 1.

Figure 3. The ratio of Th17 cells to total Tregs in the peripheral blood of non-LS sarcoidosis patients (n = 45) and healthy volunteers (n = 26).

Note. As for Figure 1.

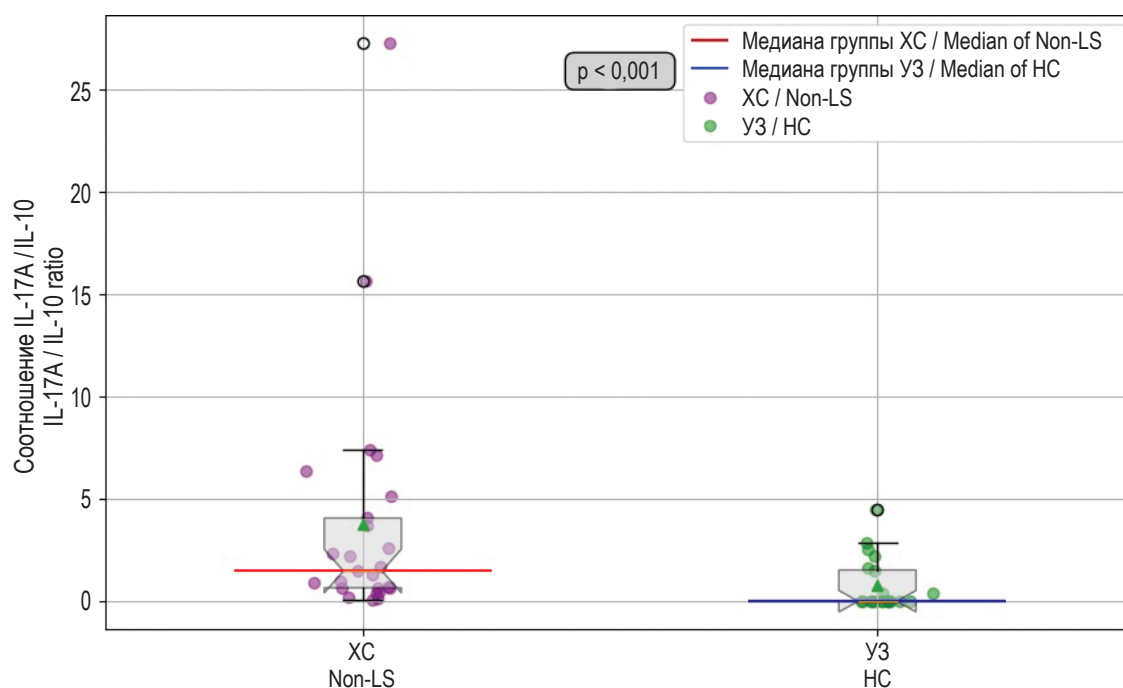


Рисунок 4. Соотношение IL-17A/IL-10 в периферической крови больных с хроническим саркоидозом (n = 45) и группой условно здоровых лиц (n = 26)

Примечание. См. примечание к рисунку 1.

Figure 4. The ratio of cytokine levels (pg/mL) between IL-17A and IL-10 in the peripheral blood of non-LS sarcoidosis patients (n = 45) and healthy volunteers (n = 26)

Note. As for Figure 1.

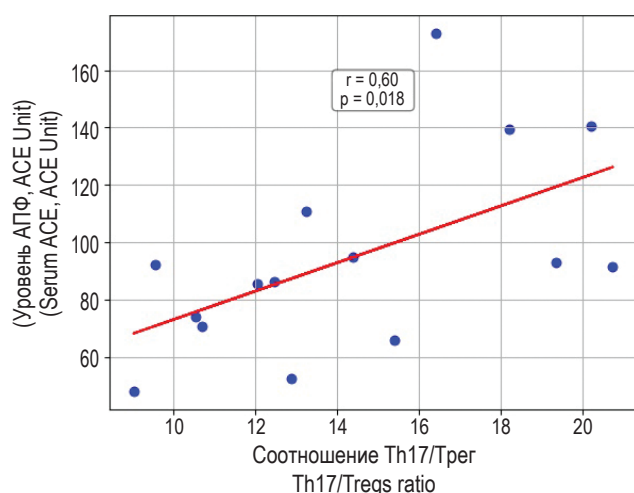


Рисунок 5. Корреляционная зависимость между соотношением Th17/Treg и уровнями активности АПФ в периферической крови больных с хроническим саркоидозом (n = 15)

Примечание. r – коэффициент корреляции Спирмена.

Figure 5. Correlation between the Th17/Tregs ratio and the sACE level in the peripheral blood of non-LS sarcoidosis patients (n = 15)

Note. r, Spearman correlation coefficient.

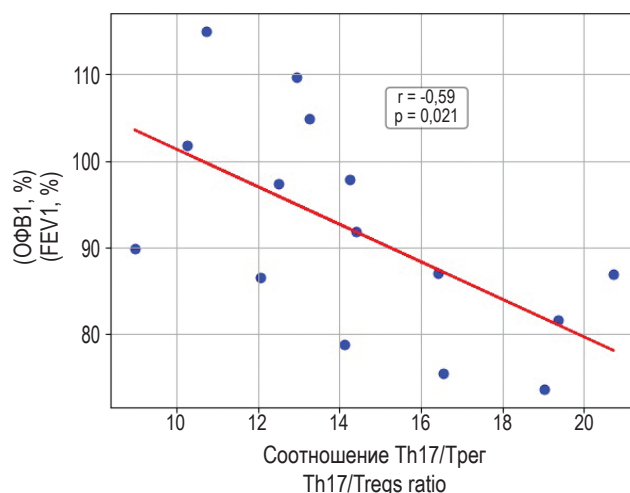


Рисунок 6. Корреляционная зависимость между соотношением Th17/Treg в периферической крови больных с хроническим саркоидозом (n = 15) и значениями ОФВ1 (%)

Примечание. r – коэффициент корреляции Спирмена.

Figure 6. Correlation between the Th17/Tregs ratio in the peripheral blood of non-LS sarcoidosis patients (n = 15) and the values of FEV1 (%)

Note. r, Spearman correlation coefficient.

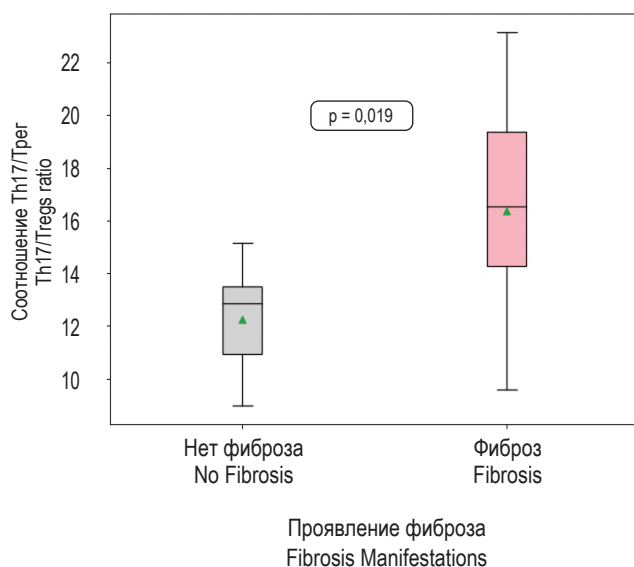


Рисунок 7. Корреляционная зависимость между соотношением Th17/Treg в периферической крови больных с хроническим саркоидозом (n = 22) и проявлением фиброза

Примечание. См. примечание к рисунку 1.

Figure 7. Correlation between the Th17/Tregs ratio in the peripheral blood of non-LS sarcoidosis patients (n = 22) and fibrosis manifestations

Note. As for Figure 1.

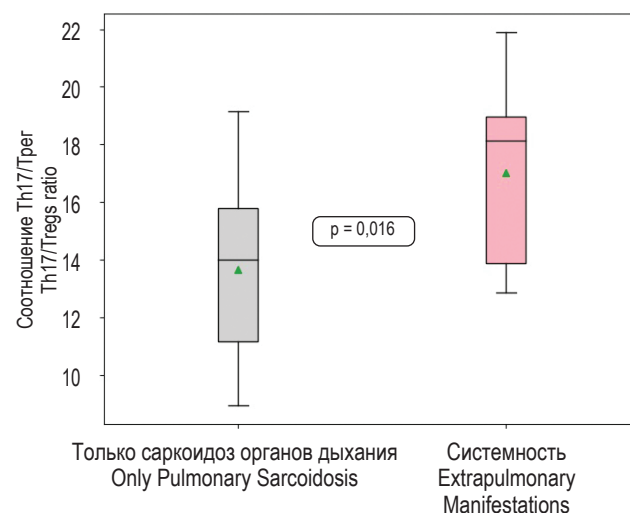


Рисунок 8. Корреляционная зависимость между соотношением Th17/Treg в периферической крови больных с хроническим саркоидозом (n = 30) и системными проявлениями заболевания

Примечание. См. примечание к рисунку 1.

Figure 8. Correlation between the Th17/Tregs ratio in the peripheral blood of non-LS sarcoidosis patients (n = 30) and extrapulmonary manifestations

Note. As for Figure 1.

саркоидозом по сравнению с группой контроля (рис. 1, $p = 0,028$). В то же время у пациентов с хроническим саркоидозом отмечалось снижение содержания Treg в периферической крови по сравнению с группой контроля (рис. 2, $p = 0,028$).

В ходе дальнейших исследований особое внимание было уделено соотношению Th17/Treg у группы пациентов и контроля. Мы обнаружили повышение соотношения Th17/Treg (рис. 3, $p = 0,003$) и соотношения их ключевых цитокинов IL-17A/IL-10 (рис. 4, $p < 0,001$) у больных с хроническим саркоидозом относительно условно здоровых лиц.

Следующим этапом проведенного нами исследования было изучение взаимосвязи между соотношением Th17/Treg и клиническими показателями тяжести заболевания. В образцах крови больных с хроническим саркоидозом отмечались положительные корреляционные взаимосвязи между уровнями активности АПФ и соотношением Th17/Treg (рис. 5, $r = 0,6$, $p = 0,018$). На рисунке 6 отмечена отрицательная корреляция ($r = -0,59$, $p = 0,021$) между значениями ОФВ1 (%) и соотношением Th17/Treg при хроническом саркоидозе.

Более того, корреляционный анализ выявил положительную зависимость между соотношением Th17/Treg и проявлением фиброза (рис. 7, $p = 0,019$), а также с наличием системных поражений у обследованных больных (рис. 8, $p = 0,016$).

Полученные данные указывают на значительное повышение соотношения Th17/Tregs при хронической форме саркоидоза легких, что коррелирует с более тяжелым течением и менее благоприятным прогнозом. Th17 защищают организм от внеклеточных бактерий и паразитов,

а также играют ключевую роль при воспалительных и аутоиммунных реакциях [10]. Treg обладают иммуносупрессивным действием и участвуют в функционировании, установлении и поддержании иммунной толерантности посредством множества механизмов, включая выработку противовоспалительных цитокинов (IL-10), экспрессию ингибирующих рецепторов, таких как CTLA-4, и способность истощать воспалительные процессы. В частности, эти клетки способны подавлять Th2-ответ, ассоциированный с фиброзом за счет экспрессии IL-13 и IL-4 [16]. Снижение функции Treg у больных саркоидозом может быть обусловлено повышенными уровнями TNF α , который подавляет их регуляторные способности и снижает экспрессию FoxP3 [13].

Заключение

Наши результаты подчеркивают потенциальную роль соотношения Th17/Treg в качестве биомаркера тяжести течения заболевания, а также мишени для таргетной иммунотерапии. На молекулярном уровне баланс между Treg и Th17 поддерживается транскрипционными факторами FoxP3 и ROR γ t, регулирующими их дифференцировку и функции [3]. Дисбаланс между этими клетками у пациентов с хроническим саркоидозом может указывать на механизмы прогрессирования заболевания. В заключение следует отметить, что для понимания роли Th17/Treg в иммунопатогенезе саркоидоза необходимо провести сравнительный анализ изучаемых параметров в периферической крови, ЖБАЛ и биопсии легочной ткани, что позволит оценить процессы на уровне организма.

Список литературы / References

1. Зурочка А.В., Хайдуков С.В., Кудрявцев И.В., Черешнев В.А. Проточная цитометрия в биомедицинских исследованиях. Екатеринбург: Уральское отделение РАН, 2018. 720 с. [Zurochka A.V., Khaidukov S.V., Kudryavtsev I.V., Chereshev V.A. Flow cytometry in biomedical research. Ekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2018. 720 p.]
2. Кудрявцев И.В., Лазарева Н.М., Баранова О.П., Серебрякова М.К., Сесь Т.П., Илькович М.М., Тотолан А.А. Особенности «поляризации» Т-хелперов периферической крови при остром и хроническом саркоидозе. // Медицинская иммунология, 2022. Т. 22, № 3. С. 573-586. [Kudryavtsev I.V., Lazareva N.M., Baranova O.P., Serebriakova M.K., Ses' T.P., Ilkovich M.M., Totolian A.A. Peripheral blood T helper cell subsets in Löfgren's and non-Löfgren's syndrome patients. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2022, Vol. 22, no. 3. pp. 573-586. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-PBT-2468.
3. Bettelli E., Carrier Y., Gao W., Korn T., Strom T.B., Oukka M., Weiner H.L., Kuchroo V.K. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature*, 2006, Vol. 441, pp. 235-238.
4. Broos C.E., Hendriks R.W., Kool M. T-cell immunology in sarcoidosis: Disruption of a delicate balance between helper and regulatory T-cells. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2016, Vol. 22, no. 5, pp. 476-483.
5. Capone A., Volpe E. Transcriptional regulators of T helper 17 cell differentiation in health and autoimmune diseases. *Front. Immunol.*, 2020. Vol. 11, 348. doi: 10.3389/fimmu.2020.00348.

6. Hunninghake G.W., Costabel U., Ando M., Baughman R., Cordier J.F., du Bois R., Eklund A., Kitaichi M., Lynch J., Rizzato G., Rose C., Selroos O., Semenzato G., Sharma O.P. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American thoracic society/European respiratory society/world association of sarcoidosis and other granulomatous disorders. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse. Lung. Dis.*, 1999, Vol. 16, no. 2, pp. 149-173.
7. Kudryavtsev I., Zinchenko Y., Starshinova A., Serebriakova M., Malkova A., Akisheva T., Kudlay D., Glushkova A., Yablonskiy P., Shoenfeld Y. Circulating regulatory T cell subsets in patients with sarcoidosis. *Diagnostics*, 2023. Vol. 13, no. 8, 1378. doi: 10.3390/diagnostics13081378.
8. Lazareva N.M., Kudryavtsev I.V., Baranova O.P., Isakov D.V., Serebriakova M.K., Bazhanov A.A., Arsentieva N.A., Liubimova N.E., Ses' T.P., Ilkovich M.M., Totolian A.A. Sarcoidosis clinical picture governs alterations in type 17 T helper cell subset composition and cytokine profile. *Medical Immunology (Russia)*, 2023, Vol. 25, no. 5, pp. 1049-1058. doi: 10.15789/1563-0625-SCP-2694.
9. Polverino F., Balestro E., Spagnolo P. Clinical presentations, pathogenesis, and therapy of sarcoidosis: state of the art. *J. Clin. Med.*, 2020, Vol. 9, no. 8, 2363. doi: 10.3390/jcm9082363.
10. Schnell A., Littman D.R., Kuchroo V.K. TH17 cell heterogeneity and its role in tissue inflammation. *Nat. Immunol.*, 2023. Vol. 24, no. 1, pp. 19-29.
11. Shigehara K., Shijubo N., Ohmichi M., Takahashi R., Kon S., Okamura H., Kurimoto M., Hiraga Y., Tatsuno T., Abe S., Sato N. IL-12 and IL-18 are increased and stimulate IFN-gamma production in sarcoid lungs. *J. Immunol.*, 2001, Vol. 166, no. 1, pp. 642-649.
12. Tartar D.M., VanMorlan A.M., Wan X., Guloglu F.B., Jain R., Haymaker C.L., Ellis J.S., Hoeman C.M., Cascio J.A., Dhakal M., Oukka M., Zaghoulani H. FoxP3⁺RORgammat⁺ T helper intermediates display suppressive function against autoimmune diabetes. *J. Immunol. (Baltimore, Md. : 1950)*, 2010, Vol. 184, no. 7, pp. 3377-3385.
13. Valencia X., Stephens G., Goldbach-Mansky R., Wilson M., Shevach E.M., Lipsky P.E. TNF downmodulates the function of human CD4⁺CD25^{hi} T-regulatory cells. *Blood*, 2006, Vol. 108, no. 1, pp. 253-261.
14. Valeyre D., Brauner M., Bernaudin J.F., Carbonnelle E., Duchemann B., Rotenberg C., Berger I., Martin A., Nunes H., Naccache J.M., Jeny F. Differential diagnosis of pulmonary sarcoidosis: a review. *Front. Med. (Lausanne)*, 2023, Vol. 10, 1150751. doi: 10.3389/fmed.2023.1150751.
15. Wang J., Zhao X., Wan Y.Y. Intricacies of TGF- β signaling in Treg and Th17 cell biology. *Cell. Mol. Immunol.*, 2023. Vol. 20, no. 9, pp. 1002-1022.
16. Weeratunga P., Moller D.R., Ho L.P. Immune mechanisms in fibrotic pulmonary sarcoidosis. *Eur. Respir. Rev.*, 2022, Vol. 31, no. 166, 220178. doi: 10.1183/16000617.0178-2022.
17. Zhang H., Costabel U., Dai H. The role of diverse immune cells in sarcoidosis. *Front. Immunol.*, 2021, Vol. 12, 788502. doi: 10.3389/fimmu.2021.788502.

Авторы:

Эльгухари А.С. — студент факультета биотехнологий, Университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия

Лазарева Н.М. — к.м.н., заведующая лабораторией молекулярно-генетических исследований клиники, врач клинической лабораторной диагностики ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

Баранова О.П. — к.м.н., старший научный сотрудник Научно-исследовательского института интерстициальных и орфанных заболеваний легких, доцент кафедры пульмонологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Кудрявцев И.В. — к.б.н., заведующий лабораторией иммунорегуляции, отдел иммунологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; доцент кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Elgouhari A.S., Student, Faculty of Biotechnologies, ITMO University, St. Petersburg, Russian Federation

Lazareva N.M., PhD (Medicine), Head of the Clinical Diagnostic Laboratory of Molecular Genetic Research at the Clinic of the Research Center of Cellular and Molecular Pathology, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation

Baranova O.P., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Research Institute of Interstitial and Orphan Lung Diseases, Associate Professor, Department of Pulmonology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Kudryavtsev I.V., PhD (Biology), Head, Laboratory of Immunoregulation, Department of Immunology, Institute of Experimental Medicine; Associate Professor, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Сесь Т.П. — д.б.н., профессор кафедры иммунологии
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова» Министерства
здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Ses T.P., PhD, MD (Biology), Professor, Department
of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical
University, St. Petersburg, Russian Federation

Илькович М.М. — д.м.н., профессор, директор Научно-
исследовательского института интерстициальных
и орфанных заболеваний легких, заведующий
кафедрой пульмонологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-
Петербургский государственный медицинский
университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург,
Россия

Ilkovich M.M., PhD, MD (Medicine), Professor, Director,
Research Institute of Interstitial and Orphan Diseases,
Head of the Department of Pulmonology, First St. Petersburg
State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian
Federation

Тотолян Арег А. — д.м.н., профессор, академик
РАН, директор ФБУН «Научно-исследовательский
институт эпидемиологии и микробиологии имени
Пастера»; заведующий кафедрой иммунологии
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова» Министерства
здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Totolian Areg A., PhD, MD (Medicine), Professor,
Full Member, Russian Academy of Sciences, Director,
Saint Petersburg Pasteur Institute; Head, Department
of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical
University, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 31.03.2024
Принята к печати 03.04.2024

Received 31.03.2024
Accepted 03.04.2024