

ВЛИЯНИЕ IL-7 И БЛОКАДЫ IL-7R НА ПРОДУКЦИЮ ЦИТОКИНОВ КЛЕТКАМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Блинова Е.А., Ангельская О.А., Козлов В.А.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и фундаментальной иммунологии»,
г. Новосибирск, Россия

Резюме. Псориатический артрит (ПсА) – это хроническое иммуноопосредованное воспалительное заболевание суставов, которое часто ассоциируется с псориазом. Центральное место в патогенезе ПсА занимают взаимодействия между иммунными клетками, главным образом Т-лимфоцитами, и клетками костно-суставной системы. Th1, Th17 цитокины, связанные с развитием ПсА, способствуют повышению уровня продукции цитокинов, хемокинов, матриксных металлопротеиназ, адгезионных молекул иммунными клетками, хондроцитами, фибробластами, индукции остеокластов, что приводит к разрушению хрящевой и костной ткани.

Среди цитокинов, потенциально вовлеченных в патогенез псориатического артрита, особый интерес вызывает IL-7. IL-7 известен как фактор выживаемости Т-клеток, однако, он может способствовать выработке IFN γ и TNF α Т-лимфоцитами. IL-7 может опосредованно способствовать созреванию остеокластов и деградации хряща. Целью данной работы было исследовать *in vitro* влияние IL-7 и блокады α -цепи рецептора IL-7 (IL-7R) на продукцию Т-клетками IL-5, IL-13, IL-2, IL-6, IL-9, IL-10, IFN γ , TNF α , IL-17A, IL-17F, IL-4, IL-22 в норме и при псориатическом артрите.

В исследование было включено 14 пациентов с ПсА в стадии обострения основного заболевания и 8 условно-здоровых доноров. Для определения концентрации цитокинов проводили мультиплексный анализ с помощью проточной цитофлуорометрии.

Показано, что *in vitro* IL-7 способствует усилению продукции Th1, Th2, Th17, Th22, Th9 цитокинов как у пациентов с ПсА, так и у здоровых индивидуумов. Исключение составила продукция IL-2 для обеих групп. При применении блокады α -цепи рецептора IL-7 с помощью моноклональных антител происходит увеличение уровня IL-6 и снижение продукции IFN γ , TNF α , IL-17F, IL-10, IL-5, IL-9 клетками доноров и продукции IFN γ , TNF α , IL-22, IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, IL-9 клетками пациентов с ПсА относительно продукции клеток, стимулированных IL-7. У доноров блокада способствовала изменению баланса Th1/Th2 цитокинов: уровень продукции IL-4, IL-13 не изменялся на фоне снижения продукции IFN γ , TNF α . У пациентов с ПсА в условии блокады рецептора IL-7 на повышенном

Адрес для переписки:

Блинова Елена Андреевна
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
клинической и фундаментальной иммунологии»
630099, Россия, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14.
Тел.: 8 (383) 227-01-35.
Факс: 8 (383) 222-70-28.
E-mail: blinovaelena-85@yandex.ru

Address for correspondence:

Elena A. Blinova
Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology
14 Yadrintsevskaya St
Novosibirsk
630099 Russian Federation
Phone: +7 (383) 227-01-35.
Fax: +7 (383) 222-70-28.
E-mail: blinovaelena-85@yandex.ru

Образец цитирования:

Е.А. Блинова, О.А. Ангельская, В.А. Козлов «Влияние IL-7 и блокады IL-7R на продукцию цитокинов клетками периферической крови пациентов с псориатическим артритом» // Медицинская иммунология, 2024. Т. 26, № 5. С. 1093-1098.
doi: 10.15789/1563-0625-EOI-16808

© Блинова Е.А. и соавт., 2024
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

E.A. Blinova, O.A. Angelskaya, V.A. Kozlov "Effect of IL-7 and IL-7R blockade on cytokine production by peripheral blood t cells from patients with psoriatic arthritis", *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2024, Vol. 26, no. 5, pp. 1093-1098.
doi: 10.15789/1563-0625-EOI-16808

© Blinova E.A. et al., 2024
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-EOI-16808

уровне сохранялась продукция IL-10 и происходило уменьшение концентрации IFN γ , TNF α и IL-2, активно задействованных в механизме повреждения тканей. Полученные данные говорят о перспективе применения рецептора IL-7 в качестве таргетной мишени для терапии псориатических заболеваний.

Ключевые слова: IL-7, блокада альфа цепи рецептора интерлейкина-7, T-хелперы, цитокины, псориатический артрит, мультиплексный анализ

EFFECT OF IL-7 AND IL-7R BLOCKADE ON CYTOKINE PRODUCTION BY PERIPHERAL BLOOD T CELLS FROM PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS

Blinova E.A., Angelskaya O.A., Kozlov V.A.

Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Abstract. Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic immune-mediated inflammatory joint disease, often associated with psoriasis. Interactions between immune cells, mainly T lymphocytes, and cells of the osteoarticular system are central in the pathogenesis of PsA. Th1, Th17 cytokines associated with the development of PsA contribute to an increase in the production of cytokines, chemokines, matrix metalloproteinases, adhesion molecules by immune cells, chondrocytes, fibroblasts, and induction of osteoclasts. That leads to the destruction of cartilage and bone tissue. Among the cytokines potentially involved in the pathogenesis of PsA, IL-7 is of particular interest. IL-7 is a T cell survival factor. However, it can promote the production of IFN γ and TNF α by T cells. IL-7 may indirectly promote osteoclast maturation and cartilage degradation. The aim was to investigate the effect of IL-7 and blockade of the α -chain of the IL-7 receptor (IL-7R) *in vitro* on the production of IL-5, IL-13, IL-2, IL-6, IL-9 IL-10, IFN γ , TNF α , IL-17A, IL-17F, IL-4, and IL-22 by T cells in norm and PsA.

The study included 14 patients with PsA in the acute stage of the disease and 8 healthy individuals. To determine cytokines concentration, multiplex analysis was performed using flow cytometry.

It was shown that IL-7 enhances the production of Th1, Th2, Th17, Th22, and Th9 cytokines in both patients with PsA and healthy individuals. The exception was IL-2 for both groups. Under the blockade of IL-7R with monoclonal antibodies, the level of IL-6 increases and production of IFN γ , TNF α , IL-17F, IL-10, IL-5, and IL-9 by donors' cells and production of IFN γ , TNF α , IL-22, IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, and IL-9 by cells from patients with PsA decreases relative to production of cells stimulated with IL-7. In donors, the blockade contributed to a change in the balance of Th1/Th2 cytokines: level of IL-4, IL-13 did not change on the background of a decrease in production of IFN γ , TNF α . In patients with PsA, under blockade of IL-7R the production of IL-10 remained at an increased level and concentration of IFN γ , TNF α and IL-2, which are actively involved in the tissue damage mechanisms, decreased. The obtained data indicate the prospect of using the IL-7R as a target for the treatment of psoriatic diseases.

Keywords: IL-7, T helper cells, cytokines, blockade of alpha-chain of interleukine-7 receptor, psoriatic arthritis, multiplex analysis

Данная работа выполнена при поддержке Российского научного фонда и правительства Новосибирской области (региональный проект РНФ № 22-25-20212).

Введение

Псориатический артрит (ПсА) — это хроническое иммуноопосредованное воспалительное заболевание суставов, которое часто ассоциируется с псориазом. ПсА выявляется у 19,7% больных псориазом, и чаще у пациентов с умеренной

и высокой тяжестью псориаза — 24,6% [2]. ПсА характеризуется широким спектром проявлений, таких как периферический артрит, спондилит, энтезит и дактилит; может проявляться в виде серьезного воспаления, приводящего к значительному ограничению подвижности и ухудшению качества жизни пациентов.

Патогенез ПсА до конца не изучен и представляет собой сложный многоэтапный процесс, включающий взаимодействие генетических, иммунологических факторов и факторов окружаю-

шей среды [7]. Взаимодействия между иммунными клетками, главным образом Т-лимфоцитами, и структурными клетками костно-суставной системы, увеличение продукции ими множества провоспалительных медиаторов занимают центральное место в этиопатогенезе ПсА. Медиаторы воспаления являются мишенью не только для терапевтического вмешательства, но и прогностическими маркерами развития существенных структурных повреждений [12].

Провоспалительные цитокины IL-1, IL-6 и TNF α повышают уровень экспрессии RANKL на мезенхимальных стволовых клетках, что усиливает осеокластогенез. Провоспалительные цитокины могут напрямую активировать предшественники остеокластов, способствуя резорбции кости. IL-17 может усиливать экспрессию RANK в предшественниках остеокластов и дифференцировку остеокластов, который отрицательно регулируется остеопротегерином [11]. Сам IL-17A может взаимодействовать со стромальными клетками и макрофагами, дополнительно поддерживая экспрессию IL-1, IL-6 и TNF α , тем самым обеспечивая петлю положительной обратной связи для остеокластогенеза. IL-23 косвенно способствует остеокластогенезу благодаря своей способности индуцировать дифференцировку клеток в Th17 лимфоциты, а также путем индукции экспрессии RANK на предшественниках остеокластов. IL-1, TNF α , IL-6 и IL-17 индуцируют выработку матриксных металлопротеиназ (MMP) и агреканиз (ADAMTS) хондроцитами, фибробластами и нейтрофилами [8]. Эти ферменты разрушают внеклеточный матрикс кости и хряща, тем самым способствуя эрозиям и сужению суставной щели.

Имеются данные и о других цитокинах, участвующих в регуляции взаимодействия остеокластов и остеобластов и потенциально вовлеченных в патогенез псориатического артрита, таких как IL-5, IL-4, IL-13, IL-10 [3, 8], IL-9, IL-22, IL-15 [4, 8, 10], IL-2 [6]. Особый интерес представляет IL-7, известный как фактор дифференцировки и выживаемости Т-клеток [13]. Помимо своей роли Т-клеточного гомеостатического фактора, он также способствует выработке IFN γ и TNF α [9, 15]. IL-7 опосредованно через продукцию TNF α способствует деградации хряща за счет увеличения активности фибробластов, продуцирующих катаболические факторы, и созревания остеокластов из моноцитов [14]. Показано, что *in vitro* блокада α -цепи рецептора IL-7 приводит к снижению Th1 лимфоцитов [1], что говорит о вовлеченности данного цитокина в поддержание данной субпопуляции. Можно предположить, что IL-7 косвенно участвует в разрушении су-

ставной ткани посредством аутоиммунных механизмов, а также через воздействие на выработку Т-клетками других цитокинов. Действие цитокинов при этом будет синергитическим, направленным на сохранение хронического воспаления, характерного для аутоиммунного заболевания.

Целью данной работы было исследовать *in vitro* влияние IL-7 и блокады α -цепи рецептора IL-7 (IL-7R) на продукцию Т-клетками IL-5, IL-13, IL-2, IL-6, IL-9, IL-10, IFN γ , TNF α , IL-17A, IL-17F, IL-4, IL-22 в норме и при псориатическом артрите.

Материалы и методы

В исследование вошли 14 пациентов с псориатическим артритом в стадии обострения (средний возраст $56 \pm 3,2$ лет, 12 женщин и 2 мужчин) и 8 условно здоровых доноров (средний возраст $46 \pm 2,2$ лет, 7 женщин и 1 мужчина). Пациенты с ПсА получали терапию в ГБУЗ НСО ГБ № 3 (г. Новосибирск). Взятие образцов крови от пациентов осуществлялось после подписания информированного согласия. Пациенты преимущественно имели легкое и среднетяжелое течение псориаза и выраженный суставной болевой синдром.

Получение и культивирование клеток периферической крови

Выделение мононуклеарных клеток (МНК) осуществляли методом центрифугирования в градиенте плотности фиколл-урографина ($\rho = 1,082$ г/л) (BioClot GmbH, Германия). МНК периферической крови культивировали во влажной атмосфере с 5% CO $_2$ при 37 °C в 48-луночном планшете (BioFil, Китай) в среде RPMI-1640 (ООО «ПанЭко»), дополненной антибиотиками гентамицином и тиенамом, 10% FCS (HyClone, США), с добавлением IL-7 (50 нг/мл) и с добавлением блокирующих антител к CD127 (10 мкг/мл) и IL-7 в течение 4 дней. В качестве контроля использовали клетки без стимуляции. На 3 сутки добавляли активаторы продукции цитокинов PMA (15 нг/мл; Sigma, США) и Ionomycin (2 мкг/мл; Sigma, США). Клетки инкубировали с PMA, Ionomycin в течение 20 часов, затем клетки собирали с планшета, центрифугировали. Супернатанты клеточных культур замораживали и хранили при -20 °C для последующего анализа цитокинов.

Определение цитокинов в супернатантах клеточных культур

Определение цитокинов в супернатантах культур производили мультиплексным методом идентификации с помощью набора LEGENDplex HU Th Cytokine panel (12-plex) (BioLegend, США), в который вошли 12 цитокинов (IL-5, IL-13, IL-2, IL-6, IL-9, IL-10, IFN γ , TNF α , IL-17A, IL-17F,

IL-4, IL-22), согласно инструкции производителя. Анализ проводили на проточном цитофлуориметре FACS CantoII (Becton Dickinson, США) в программном обеспечении FACS Diva 6.0 (Becton Dickinson, США) и специализированном программном обеспечении LEGENDplex™ Data Analysis Software Suite (BioLegend, США).

Статистическая обработка

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения GraphPadPrism 9.0 (GraphPad, США) с использованием методов непараметрической статистики (U-критерий Mann–Whitney, тест Friedman для множественных сравнений с последующим проведением теста Dunn). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Мы провели анализ содержания цитокинов основных Т-хелперных популяций в *in vitro* культурах МНК доноров и пациентов с ПсА. Концентрации всех цитокинов во всех вариантах культивирования были достоверно ниже у пациентов с ПсА по сравнению с концентрациями цитокинов у здоровых доноров, исключение составил уровень IL-5 в нестимулированных клетках (контроль), который достоверно не отличался между исследуемыми группами. Более низкий ответ на стимуляцию клеток пациентов с ПсА, которые находились в стадии обострения заболевания, может быть обусловлен активацией Т-клеток в организме, накоплением «истощенных» Т-клеток, что способствует более низкой цитокин-продуцирующей способности клеток при последующей активации [5].

Под влиянием IL-7 усиливалась продукция почти всех исследованных цитокинов в группах доноров и пациентов с ПсА (табл. 1) относительно продукции в нестимулированных клетках (контроль). Исключение составило IL-2 для обеих групп, а также не наблюдалось достоверного изменения в продукции IL-6 у доноров, и продукции TNF α у пациентов с ПсА. Отсутствие изменений в продукции IL-6 и TNF α больше связано с различным индивидуальным ответом клеток доноров и пациентов с ПсА на стимуляцию, что при статистической обработке привело к отсутствию достоверных различий. Мы получили увеличение продукции IFN γ и TNF α в присутствии IL-7 как в группе доноров, так и пациентов с ПсА, что подтверждает способность IL-7 индуцировать продукцию Th1 цитокинов. Схожие результаты были получены на культурах клеток доноров и пациентов с туберкулезом [15].

В условиях блокады α -цепи рецептора IL-7 (CD127) были получены различные результаты

по продукции цитокинов у доноров и пациентов с ПсА. Блокада способствовала снижению продукции IFN γ , TNF α , IL-17F, IL-10, IL-5, IL-9 клетками доноров и продукции IFN γ , TNF α , IL-22, IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, IL-9 клетками пациентов с ПсА относительно продукции клеток, стимулированных IL-7 (табл. 1). Под действием блокады происходило увеличение продукции IL-6 относительно продукции нестимулированными клетками (контроль) в обеих исследуемых группах. Тем не менее, несмотря на то, что блокада рецептора IL-7 у пациентов с ПсА не приводила к достоверному снижению продукции IL-17A, IL-17F, в культурах уровень продукции IL-10 сохранялся на повышенном уровне, а продукция IFN γ , TNF α и IL-2 снижалась. Что говорит о том, что блокада α -цепи рецептора IL-7 может влиять на патогенетические механизмы при псориатическом артрите. Интересно, что у доноров уровень продукции IL-2 не изменялся в ответ на IL-7 и в условиях блокады рецептора IL-7. Кроме того, поскольку у доноров при блокаде не изменялся уровень IL-4, IL-13 на фоне снижения продукции Th1 цитокинов, то можно говорить об изменении баланса цитокинов под действием блокады.

Заключение

Таким образом, в нашем исследовании было показано, что *in vitro* IL-7 способствует усилению продукции цитокинов основными Т-хелперными популяциями (Th1, Th2, Th17, Th22, Th9) как у пациентов с ПсА, так и у здоровых индивидуумов. При применении блокады α -цепи рецептора IL-7 с помощью моноклональных антител происходит увеличение уровня IL-6 и снижение продукции ряда цитокинов клетками доноров и пациентов с ПсА. У доноров блокада способствовала изменению баланса Th1/Th2 цитокинов: уровень продукции IL-4, IL-13 не изменялся на фоне снижения продукции IFN γ , TNF α . У пациентов с ПсА в условиях блокады рецептора IL-7 на повышенном уровне сохранялась продукция IL-10 и происходило уменьшение концентрации IFN γ , TNF α и IL-2, активно задействованных в механизме повреждения тканей при псориатическом артрите. Полученные данные о воздействии на продукцию цитокинов Т-хелперными лимфоцитами говорят о перспективе применения рецептора IL-7 в качестве таргетной мишени для терапии псориатических заболеваний, которая может стать альтернативой существующей терапии генно-инженерными препаратами, представленной ингибиторами основных медиаторов воспаления.

ТАБЛИЦА 1. СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ В СУПЕРНАТАНТАХ КЛЕТОЧНЫХ КУЛЬТУР *IN VITRO* У ЗДОРОВЫХ ДОНОРОВ И ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

TABLE 1. THE CONTENT OF CYTOKINES IN SUPERNATANTS OF *IN VITRO* CELL CULTURES IN HEALTHY DONORS AND PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS

Цитокин, пг/мл Cytokine, pg/mL	Доноры Donors (n = 8)			Пациенты с ПсА Patients with PsA (n = 14)		
	к	IL-7	aCD127	к	IL-7	aCD127
INF γ	56248 (36498-60911)	63356 (59121-66912) [#]	57201 (48162-61610) [†]	9729 (3066-27602) [*]	28361 (15112-42977) ^{* #}	11424 (1773-29355) ^{* †}
TNF α	17304 (8705-22312)	27847 (16036-32686) [#]	8052 (4494-14862) [†]	391,1 (187,2-2669) [*]	1780 (662,5-3936) [*]	337,1 (31,6-2048) ^{* †}
IL-17A	479 (164,9-983,2)	1370 (694,5-2484) [#]	784 (489,5-1829)	8,0 (5,4-76,3) [*]	76,3 (33,77-137,1) ^{* #}	45,9 (24,2-257,5) [*]
IL-17F	29,66 (16,73-85,08)	170,1 (68,29-359,6) [#]	76,1 (26,99-156) [†]	3,5 (1,973-17,79) [*]	38,37 (19,62-123) ^{* #}	31,3 (11,9-65,0) [*]
IL-22	1197 (639,6-2536)	4860 (2297-13983) [#]	2803 (1788-8817)	120 (62,3-598,7) [*]	723,8 (299-1349) ^{* #}	333,7 (121,6-1007) ^{* †}
IL-6	5164 (3282-19643)	16724 (11039-26368)	41601 (30998-46015) [#]	454,6 (212,3-4235) [*]	9398 (4845-15441) ^{* #}	25935 (15313-36788) ^{* #}
IL-2	7964 (6042-10844)	7396 (6219-8237)	5975 (5417-8249)	3547 (2500-4016) [*]	3922 (3492-4199) [*]	2459 (470,8-3624) ^{* †}
IL-10	107,8 (45,4-198,8)	260,5 (209,1-701,9) [#]	141,3 (74,75-178,5) [†]	10,8 (4,2-45,1) [*]	40,7 (26,7-61,6) ^{* #}	21,1 (10,7-47,8) [*]
IL-4	82,5 (41,0-156,7)	379,9 (188,1-823,6) [#]	164 (110,9-252,1)	5,6 (4,0-30,5) [*]	64,9 (21,4-169,2) ^{* #}	20,6 (8,1-71,0) ^{* †}
IL-5	111,3 (30,6-697,2)	436,2 (127,8-1502) [#]	203 (98,9-622,6) [†]	14,4 (6,6-59,2)	68,44 (23,7-100,1) ^{* #}	16,8 (4,6-56,2) ^{* †}
IL-13	499,7 (147,3-1421)	3319 (1227-6273) [#]	922 (571,5-1864)	19,4 (8,6-123,6) [*]	514,4 (140,3-909,7) ^{* #}	72,2 (27,9-358,5) ^{* †}
IL-9	192,1 (43,7-549,4)	2676 (835,1-6175) [#]	179,2 (73,6-575,1) [†]	4,8 (3,6-13,7) [*]	90,9 (56,5-181,7) ^{* #}	8,8 (4,0-28,4) ^{* †}

Примечание. ПсА – псориатический артрит; к – клетки без стимуляции; IL-7 – клетки, стимулированные IL-7 (50 нг/мл); aCD127 – клетки, обработанные блокирующими антителами против CD127 (10 мкг/мл) и стимулированные IL-7 (50 нг/мл); * – достоверное отличие по сравнению с группой доноров, критерий Mann–Whitney ($p < 0,05$), # – достоверное отличие по сравнению с клетками без стимуляции (к), тест Dunn ($p < 0,05$); † – достоверное отличие по сравнению с клетками, стимулированными IL-7, тест Dunn ($p < 0,05$).

Note. PsA, psoriatic arthritis; k, cells without stimulation; IL-7, cells stimulated with IL-7 (50 ng/mL); aCD127, cells pretreated with blocking antibodies against CD127 (10 μ g/mL) and stimulated with IL-7 (50 ng/mL); *, significant difference compared to the donor group, Mann–Whitney test ($p < 0.05$); #, significant difference compared to cells without stimulation (k), Dunn's test ($p < 0.05$); †, significant difference compared to cells stimulated with IL-7, Dunn's test ($p < 0.05$).

Список литературы / References

1. Блинова Е.А., Ангельская О.А., Козлов В.А. Экспрессия рецептора IL-7 на Th1-, Th17-лимфоцитах у пациентов с псориатическим артритом // Российский иммунологический журнал, 2023. Т. 26, № 4. С. 515-520. [Blinova E.A., Angelskaya O.A., Kozlov V.A. Expression of IL-7 receptor on Th1, Th17 lymphocytes in patients with psoriatic arthritis. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2023, Vol. 26, no. 4, pp. 515-520. (In Russ.)] doi: 10.46235/1028-7221-13982-EOI.
2. Alinaghi F., Calov M., Kristensen L.E., Gladman D.D., Coates L.C., Jullien D., Gottlieb A.B., Gisoni P., Wu J.J., Thyssen J.P., Egeberg A. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2019, Vol. 80, no. 1, pp. 251-265.
3. Celis R., Planell N., Fernández-Sueiro J.L., Sanmartí R., Ramírez J., González-Álvaro I., Pablos J.L., Cañete J.D. Synovial cytokine expression in psoriatic arthritis and associations with lymphoid neogenesis and clinical features. *Arthritis Res. Ther.*, 2012, Vol. 14, R93. doi: 10.1186/ar3817.
4. Ciccía F., Guggino G., Ferrante A., Cipriani P., Giacomelli R., Triolo G. Interleukin-9 and T helper type 9 cells in rheumatic diseases. *Clin. Exp. Immunol.*, 2016, Vol. 185, no. 2, pp. 125-132.
5. Crawford A., Angelosanto J.M., Kao C., Doering T.A., Odorizzi P.M., Barnett B.E., Wherry E.J. Molecular and transcriptional basis of CD4⁺ T cell dysfunction during chronic infection. *Immunity*, 2014, Vol. 40, no. 2, pp. 289-302.
6. Diani M., Altomare G., Reali E. T cell responses in psoriasis and psoriatic arthritis. *Autoimmun Rev.*, 2015, Vol. 14, no. 4, pp. 286-292.
7. Emmungil H., İlgen U., Direskeneli R.H. Autoimmunity in psoriatic arthritis: pathophysiological and clinical aspects. *Turk. J. Med. Sci.*, 2021, Vol. 51, no. 4, pp.1601-1614.
8. Lee B.W., Moon S.J. Inflammatory Cytokines in Psoriatic Arthritis: Understanding Pathogenesis and Implications for Treatment. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, Vol. 24, no. 14, 11662. doi: 10.3390/ijms241411662.
9. Lee L.F., Axtell R., Tu G.H., Logronio K., Dilley J., Yu J., Rickert M., Han B., Evering W., Walker M.G., Shi J., de Jong B.A., Killestein J., Polman C.H., Steinman L., Lin J.C. IL-7 promotes T(H)1 development and serum IL-7 predicts clinical response to interferon-β in multiple sclerosis. *Sci. Transl. Med.*, 2011, Vol. 3, no. 93, 93ra68. doi: 10.1126/scitranslmed.3002400.
10. Mitra A., Raychaudhuri S.K., Raychaudhuri S.P. Functional role of IL-22 in psoriatic arthritis. *Arthritis Res. Ther.*, 2012, Vol. 14, no. 2, pp. R65. doi: 10.1186/ar3781.
11. Sato K., Suematsu A., Okamoto K., Yamaguchi A., Morishita Y., Kadono Y., Tanaka S., Kodama T., Akira S., Iwakura Y., Cua D.J., Takayanagi H. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J. Exp. Med.*, 2006, Vol. 203, no. 12, pp. 2673-2682.
12. Schett G. Structural bone changes in spondyloarthritis: mechanisms, clinical impact and therapeutic considerations. *Am. J. Med. Sci.*, 2011, Vol. 341, no. 4, pp. 269-271.
13. Schluns K.S., Lefrançois L. Cytokine control of memory T-cell development and survival. *Nat. Rev. Immunol.*, 2003, Vol. 3, no. 4, pp. 269-279.
14. Weitzmann M.N., Cenci S., Rifas L., Brown C., Pacifici R. Interleukin-7 stimulates osteoclast formation by up-regulating the T-cell production of soluble osteoclastogenic cytokines. *Blood*, 2000, Vol. 96, no. 5, pp. 1873-1878.
15. Yang X.M., Dong D.Q., Li C., Yang Y.H. The effect of interleukin-7 and interleukin-15 on the production of Th1 and Th2 cytokines by peripheral blood mononuclear cells from patients with tuberculosis. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 2006. Vol. 29, no. 6, pp. 403-406.

Авторы:

Блинова Е.А. — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и фундаментальной иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Ангельская О.А. — аспирант лаборатории клинической иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и фундаментальной иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Козлов В.А. — д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий лабораторией клинической иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и фундаментальной иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Authors:

Blinova E.A., PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Clinical Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Angelskaya O.A., Postgraduate Student, Laboratory of Clinical Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Kozlov V.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Medical Sciences, Head, Laboratory of Clinical Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Поступила 31.03.2024

Отправлена на доработку 08.04.2024

Принята к печати 10.04.2024

Received 31.03.2024

Revision received 08.04.2024

Accepted 10.04.2024