

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

Эльгухари А. С. Ф. О. ¹,

Лазарева Н. М. ²,

Баранова О. П. ³,

Кудрявцев И. В. ^{3,4},

Сесь Т. П. ³,

Илькович М. М. ³,

Тотолян А. 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

**DYSREGULATION OF TH17 AND REGULATORY T-CELLS IN NON-
LÖFGREN SYNDROME PULMONARY SARCOIDOSIS: A POTENTIAL
BIOMARKER FOR DISEASE MANAGEMENT**

Elgouhari A. S. F. O. ^a,

Lazareva N. M. ^b,

Baranova O. P. ^c,

Kudryavtsev I. V. ^{c,d},

Ses' T. P. ^c,

Ilkovich M. M. ^c,

Totolian A. 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 St. Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russian Federation

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 Трег в патогенезе саркоидоза. Цель нашего исследования заключалась в изучении роли соотношения между Th17 и Трег 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 Трег (% 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/Трег и клиническими показателями тяжести заболевания. Мы проанализировали корреляции между соотношением Th17/Трег 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 Трег (p = 0.026) у больных ХС по сравнению с группой УЗ. Кроме того, отмечено повышение соотношения Th17/Трег (p = 0.003) и соотношения IL-17A/IL-10 (p < 0.001) у больных ХС по сравнению с группой УЗ. Также, наблюдалась положительная корреляция между соотношением Th17/Трег 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/Трег. Наши результаты свидетельствуют об увеличении соотношения Th17/Трег, 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 Трег 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 Лёфгрена; Т-хелперы 17 типа; Т-регуляторные клетки; Биомаркер; IL-17A; Гранулема; Фиброз

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; Löfgren's syndrome; Th17-cell; Treg; Biomarker; IL-17A; Granuloma; Fibrosis.

1 **Введение.**

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

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

29 Саркоидоз характеризуется накоплением лимфоцитов и макрофагов в
30 альвеолах, что приводит к формированию гранулем. Исследования

31 показывают, что субпопуляции Т-хелперов играют ведущую роль в
32 образовании гранулемы [2, 9]. При саркоидозе активированные макрофаги и
33 дендритные клетки продуцируют цитокины IL-12 и IL-18, способствуя
34 дифференцировке наивных Th0-клеток в Th1, что приводит к усилению
35 иммунного ответа [9, 11]. Так, интенсивность гранулематозного ответа
36 напрямую связана с активацией Th1-лимфоцитов. Эти клетки способны
37 синтезировать ряд цитокинов, включая IL-2 и IFN γ за счет активации
38 транскрипционного фактора T-box (T-bet) и экспрессии рецепторов хемокинов
39 CXCR6 и CXCR3 [17].

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

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

51 Главным транскрипционным фактором, связанным с
52 дифференцировкой Th17, является ROR γ t (retinoic acid receptor-related orphan
53 receptor gamma t), который регулирует экспрессию генов, характерных для
54 Th17-клеток [5]. Он синтезируется в наивных Т-клетках, и его экспрессия
55 происходит под влиянием IL-6, IL-21 и TGF- β [15]. С другой стороны,
56 известно, что Treg идентифицируются по экспрессии транскрипционного
57 фактора FOXP3 (Forkhead-Box-Protein 3) [3]. Однако, исследование
58 показывают, что двойные позитивные Foxp3⁺ ROR γ t⁺ Т-клетки способны
59 дифференцироваться как в Treg, так и в Th17. Следовательно, наличие

60 транскрипционных факторов Foxp3⁺ или ROR γ t⁺ в лимфоцитах не
61 гарантирует их окончательную дифференциацию в один из этих типов [12].

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

65 **Материалы и методы**

66 Были исследованы образцы плазмы крови 101 пациента с хроническим
67 течением саркоидоза («не Лефгрэн-синдром»). Все пациенты проходили
68 обследование на базе клиники НИИ интерстициальных и орфанных
69 заболеваний легких при ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
70 государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»
71 Министерства здравоохранения Российской Федерации. У всех пациентов
72 саркоидоз был верифицирован как впервые выявленное заболевание, на
73 момент выполнения исследований, им не проводилась иммуносупрессивная
74 терапия, в том числе системными кортикостероидами, а также плазмаферез. В
75 качестве контроля анализировались образцы периферической крови 40
76 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с
77 обследованными больными саркоидозом.

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

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

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

110 Активность саркоидоза оценивали по уровню активности АПФ (ACE
111 Unit = 1 IU/ml) в сыворотке крови, использовали колориметрический тест с
112 пептидным субстратом. Положительным считался результат > 70 ACE Unit
113 (референсные значения для лиц старше 18 лет: 20-70 ACE Unit).

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

120 Образцы венозной крови собирали в вакуумные пробирки с
121 содержанием К₃ЭДТА. Все исследования проводились в день взятия крови.
122 Подготовка крови и настройка проточного цитофлуориметра проводились по
123 рекомендациям Зурочки и соавторов [1]. Т-хелперы периферической крови
124 (CD3+CD4+ лимфоциты) определялись с помощью антител против CD3 (клон
125 UCNT1) и CD4 (клон 13B8.2). Для определения Th на разных стадиях
126 дифференцировки использовали антитела к CD45RA (клон 2H4LDH11LDB9
127 (2H4)) и CD62L (клон DREG56).

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

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

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

148 **Результаты и Обсуждение**

149 В ходе проведенного исследования было показано, что содержание
150 Th17 в периферической крови (% от общего числа лимфоцитов) достоверно
151 повышено в группе больных с хроническим саркоидозом по сравнению с
152 группой контроля (рис. 1, $p=0.028$). В то же время, у пациентов с хроническим
153 саркоидозом отмечалось снижение содержания Трег в периферической крови
154 по сравнению с группой контроля (рис. 2, $p=0.028$).

155

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

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

161 В ходе дальнейших исследований особое внимание было уделено
162 соотношению Th17/ Трег у группы пациентов и контроля. Мы обнаружили
163 повышение соотношения Th17/Трег (рис. 3, $p = 0.003$) и соотношения их
164 ключевых цитокинов IL-17A/IL-10 (рис. 4, $p < 0.001$) у больных с хроническим
165 саркоидозом относительно условно здоровых лиц.

166

167 Рисунок 3. Соотношение Th17/ Трег в периферической крови
168 больных с

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

172 Следующим этапом проведенного нами исследования было изучение
173 взаимосвязи между соотношением Th17/ Трег и клиническими показателями
174 тяжести заболевания. В образцах крови больных с хроническим саркоидозом
175 отмечались положительные корреляционные взаимосвязи между уровнями
176 активности АПФ и соотношением Th17/ Трег (рис. 5, $r=0.6$, $p=0.018$). На
177 рисунке 6 отмечена отрицательная корреляция ($r=-0.59$, $p=0.021$) между

178 значениями ОФВ1 (%) и соотношением Th17/ Трег при хроническом
179 саркоидозе.

180

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

184

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

188 Более того, корреляционный анализ выявил положительную
189 зависимость между соотношением Th17/ Трег и проявлением фиброза (рис. 7,
190 $p = 0.019$), а также с наличием системных поражений у обследованных
191 больных (рис. 8, $p = 0.016$).

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

195

196

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

200 Полученные данные указывают на значительное повышение
201 соотношения Th17/Tregs при хронической форме саркоидоза легких, что
202 коррелирует с более тяжелым течением и менее благоприятным прогнозом.
203 Th17 защищают организм от внеклеточных бактерий и паразитов, а также
204 играют ключевую роль при воспалительных и аутоиммунных реакциях [10].
205 Трег обладают иммуносупрессивным действием и участвуют в
206 функционировании, установлении и поддержании иммунной толерантности
207 посредством множества механизмов, включая выработку

208 противовоспалительных цитокинов (IL-10), экспрессию ингибирующих
209 рецепторов, таких как CTLA-4, и способность истощать воспалительные
210 процессы. В частности, эти клетки способны подавлять Th2-ответ,
211 ассоциированный с фиброзом за счет экспрессии IL-13 и IL-4 [16]. Снижение
212 функции Treg у больных саркоидозом может быть обусловлено повышенными
213 уровнями TNF α , который подавляет их регуляторные способности и снижает
214 экспрессию FOXP3 [13].

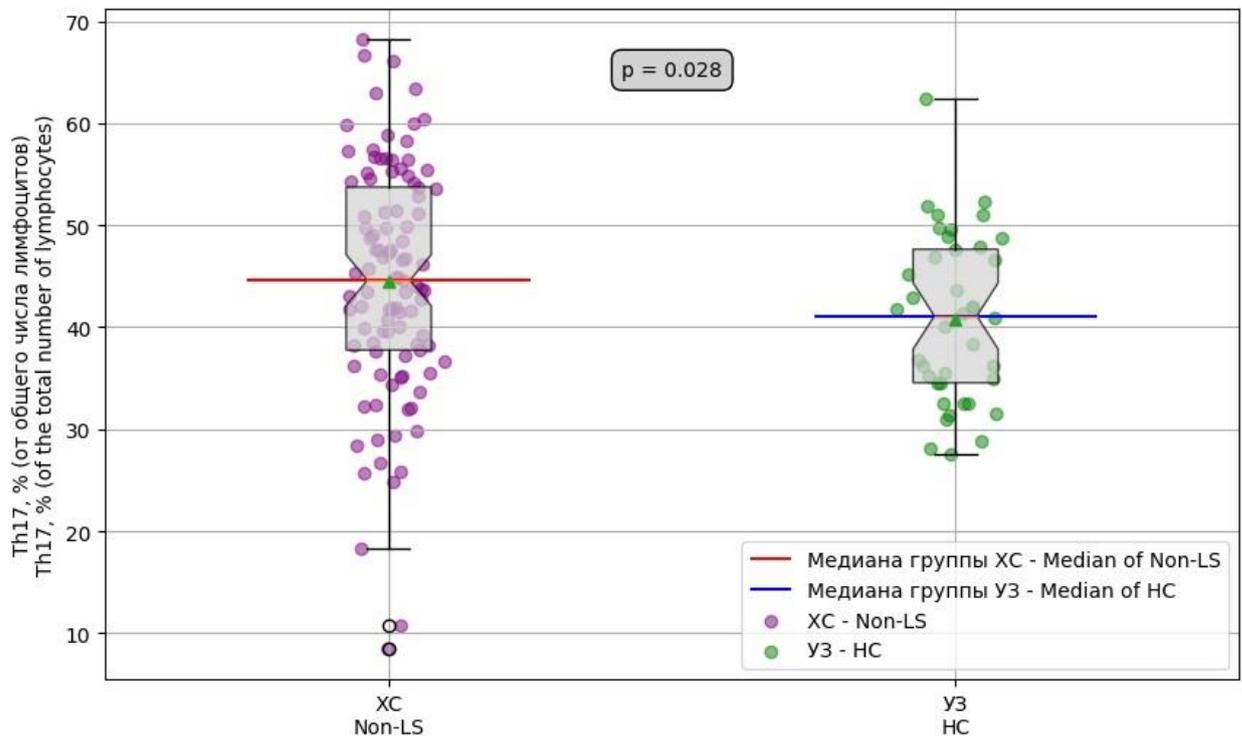
215 Наши результаты подчеркивают потенциальную роль соотношения
216 Th17/Treg в качестве биомаркера тяжести течения заболевания, а также
217 мишени для таргетной иммунотерапии. На молекулярном уровне, баланс
218 между Treg и Th17 поддерживается транскрипционными факторами FOXP3 и
219 ROR γ t, регулирующими их дифференцировку и функции [3]. Дисбаланс
220 между этими клетками у пациентов с хроническим саркоидозом может
221 указывать на механизмы прогрессирования заболевания. В заключение
222 следует отметить, что для понимания роли Th17/Treg в иммунопатогенезе
223 саркоидоза необходимо провести сравнительный анализ изучаемых
224 параметров в периферической крови, ЖБАЛ и биопсии легочной ткани, что
225 позволит оценить процессы на уровне организма.

226 *Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 22-24-20013.*

РИСУНКИ

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

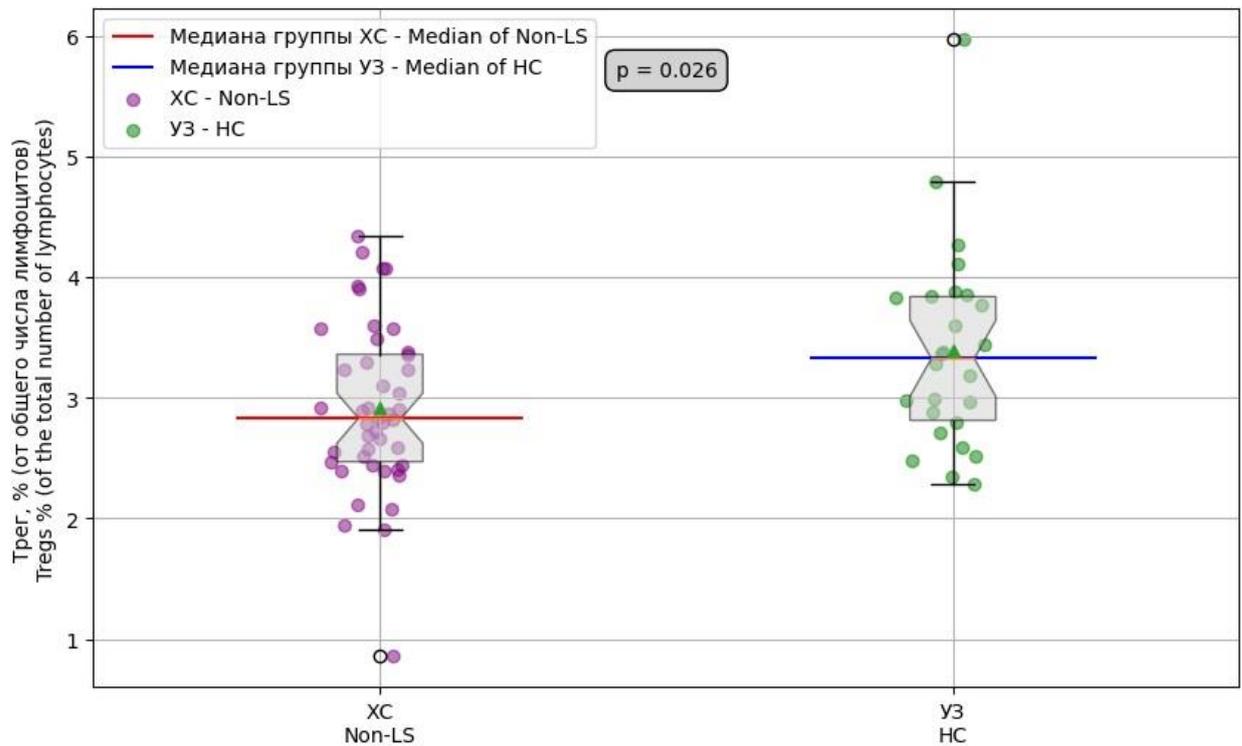
Figure 1. Comparative analysis of the distribution of Th17 cells in the peripheral blood of Non-LS Sarcoidosis Patients (n =101) and Healthy Volunteers (n=40).



Примечание. Здесь и на рисунках 2, 3, 4, 7 и 8: XC – группа больных хроническим саркоидозом; УЗ – условно здоровых лиц. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me (Q0,25-Q0,75)). Различия между сравниваемыми группами указаны согласно непараметрическому критерию Манна–Уитни.

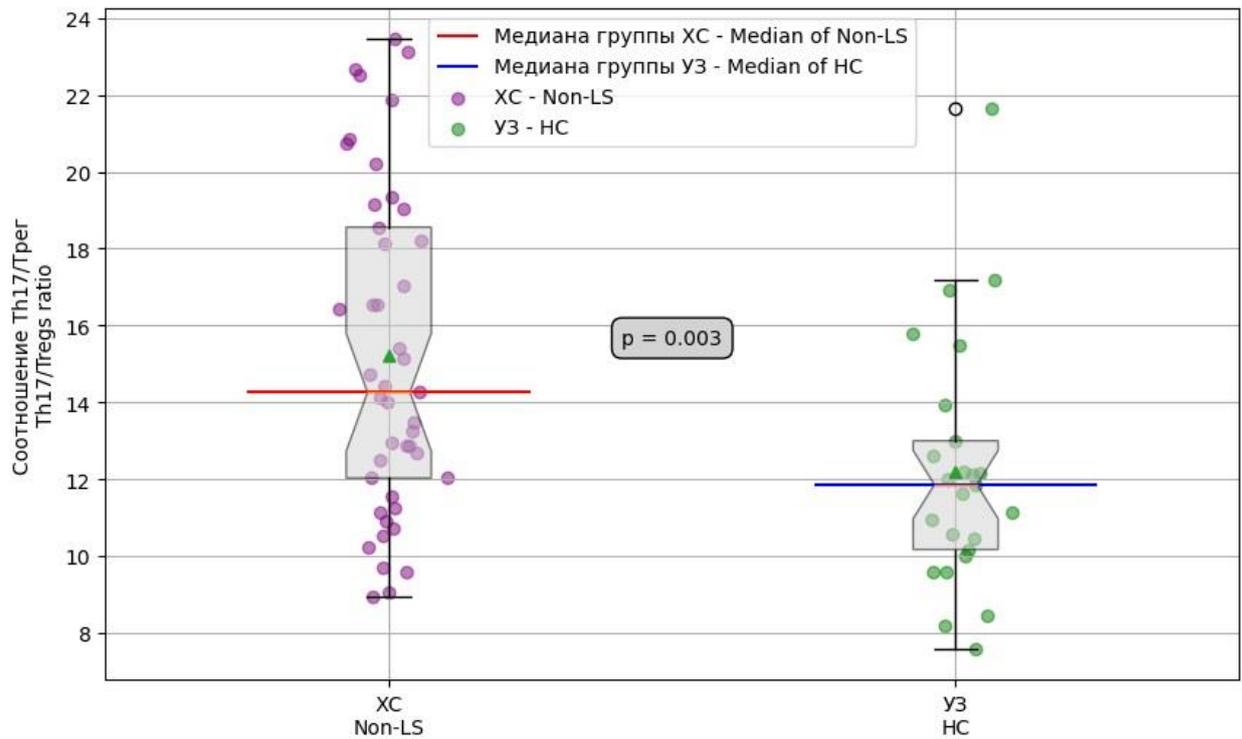
Note. in Figure 1, 2, 3, 4, 7 and 8 “Non-LS” denotes Non-Löfgren’s syndrome sarcoidosis patients, while “HC” denotes the Healthy Control subjects. The data are presented as median with interquartile range (Me (Q0.25-Q0.75)). Differences between the groups were assessed using the nonparametric Mann–Whitney U test.

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



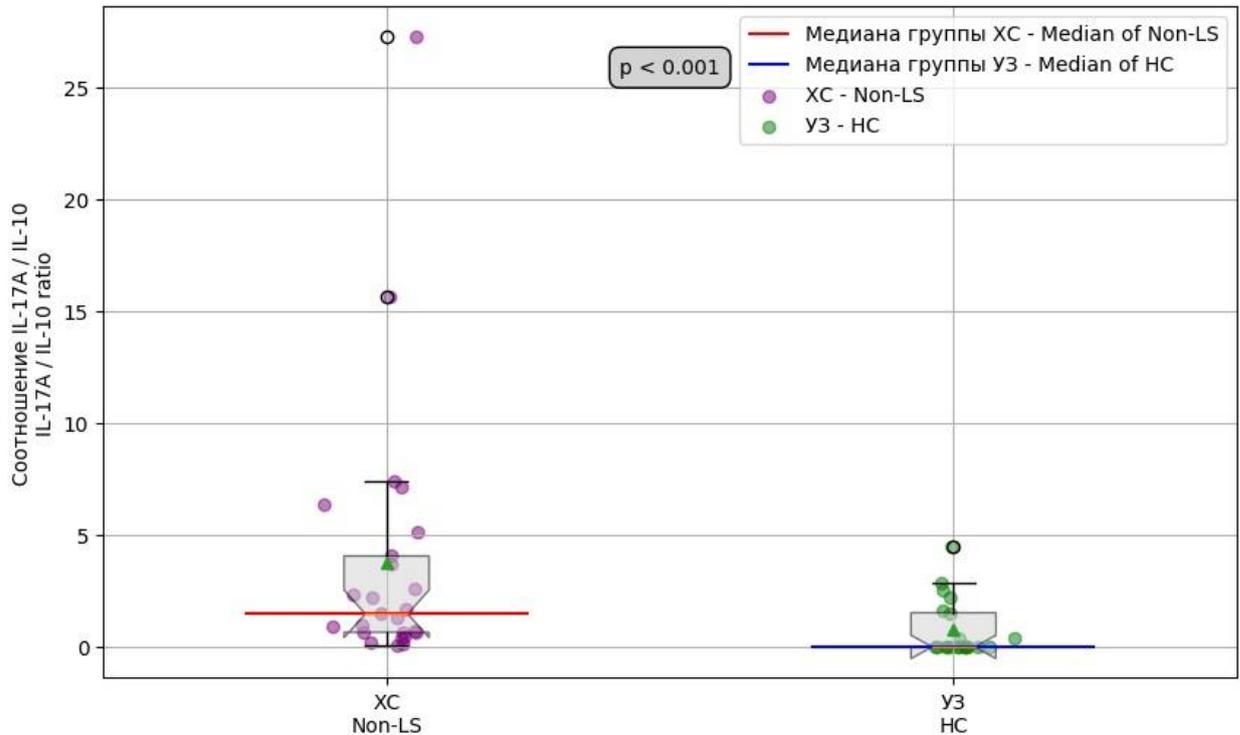
Примечание. См. примечание к рисунку 1.
Note. As for Figure 1.

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



Примечание. См. примечание к рисунку 1.
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).
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).

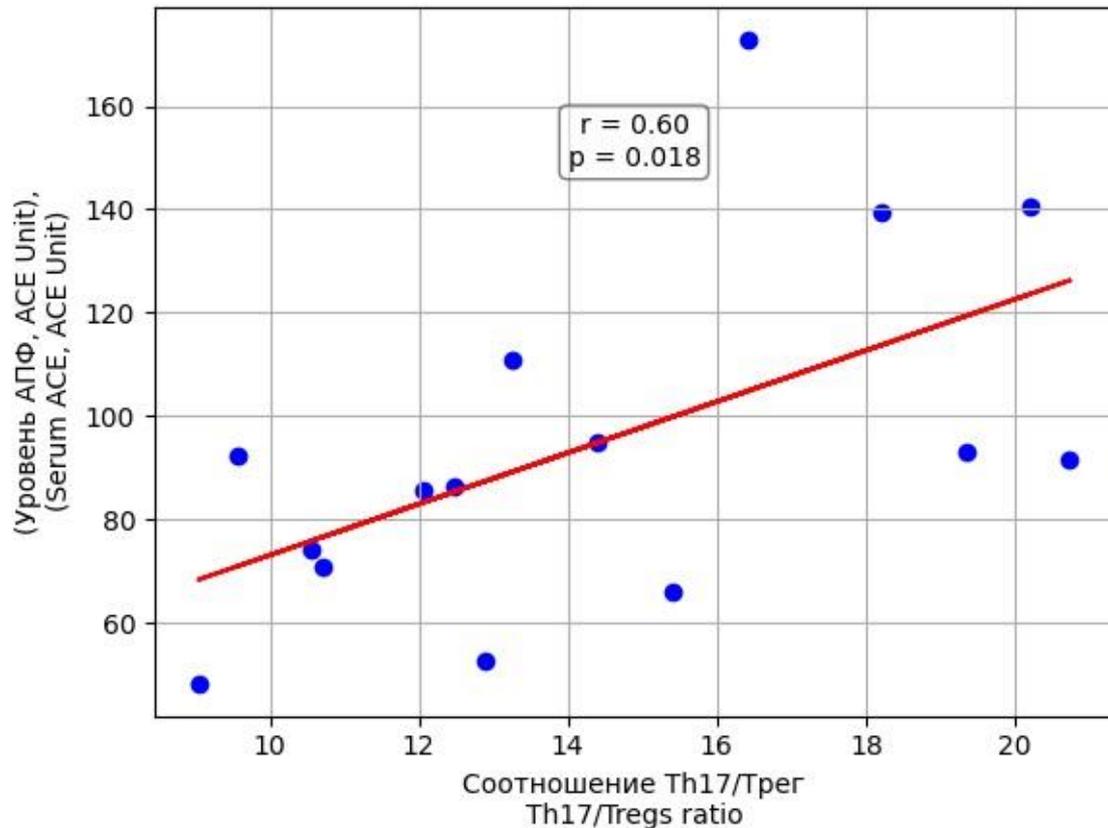


Примечание. См. примечание к рисунку 1.

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).

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

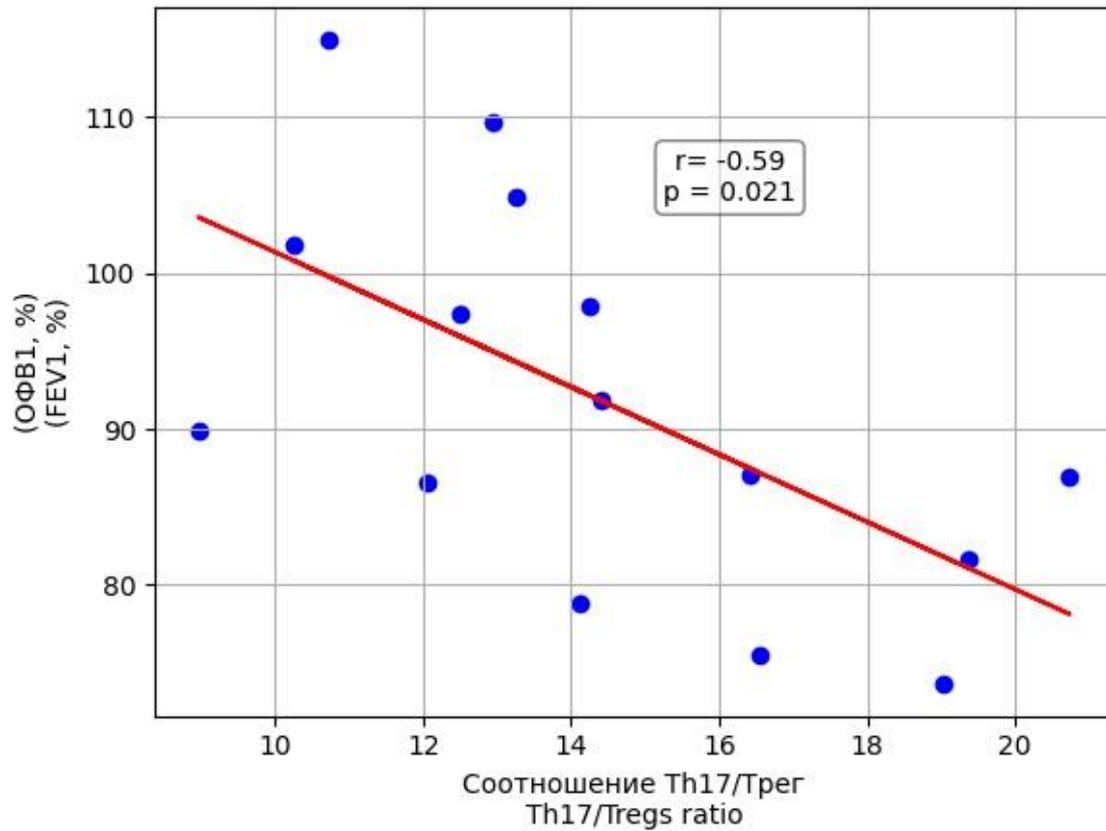


Примечание. r – коэффициент корреляции Спирмена.

Note. r: Spearman correlation coefficient.

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

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

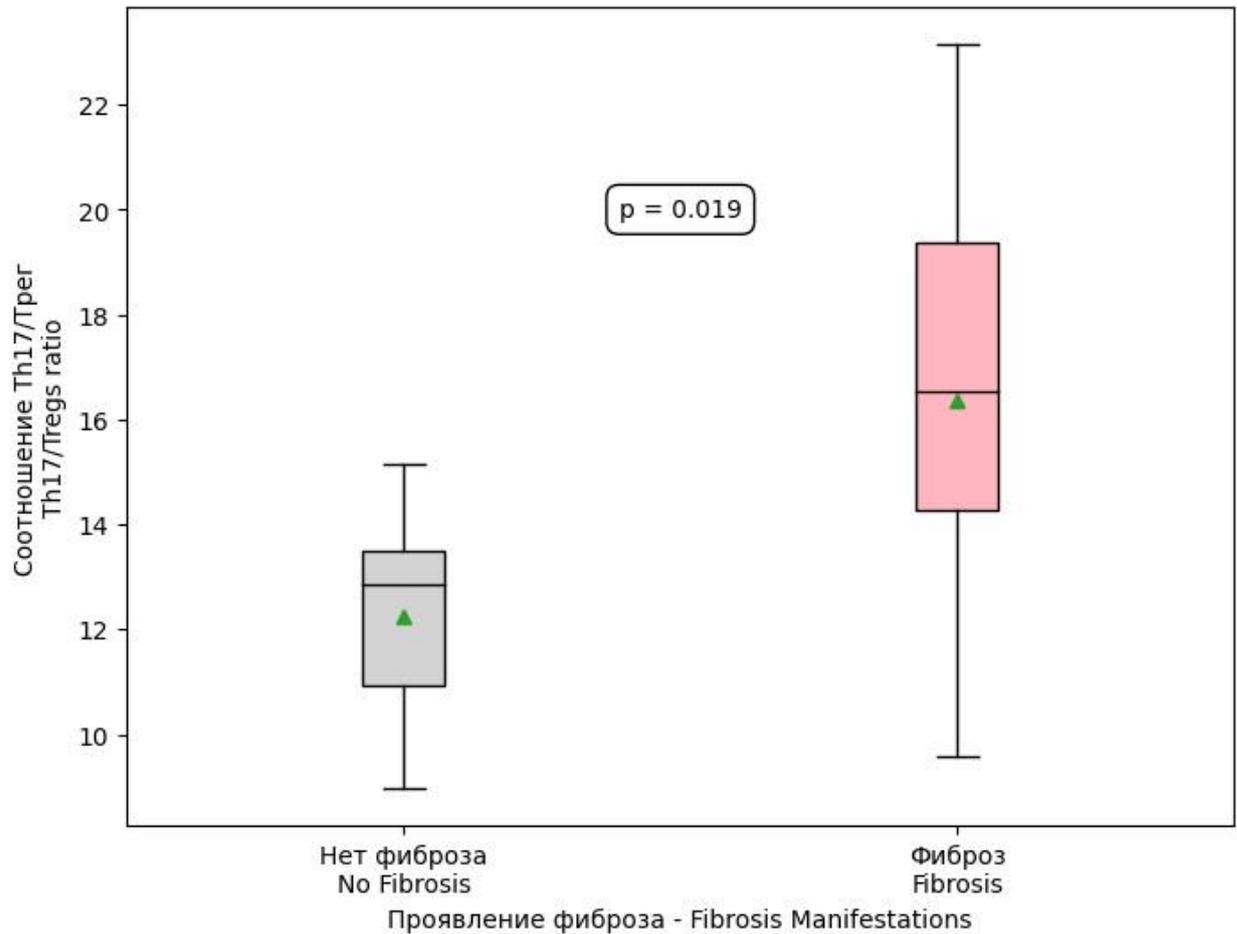


Примечание. r – коэффициент корреляции Спирмена.

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.

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

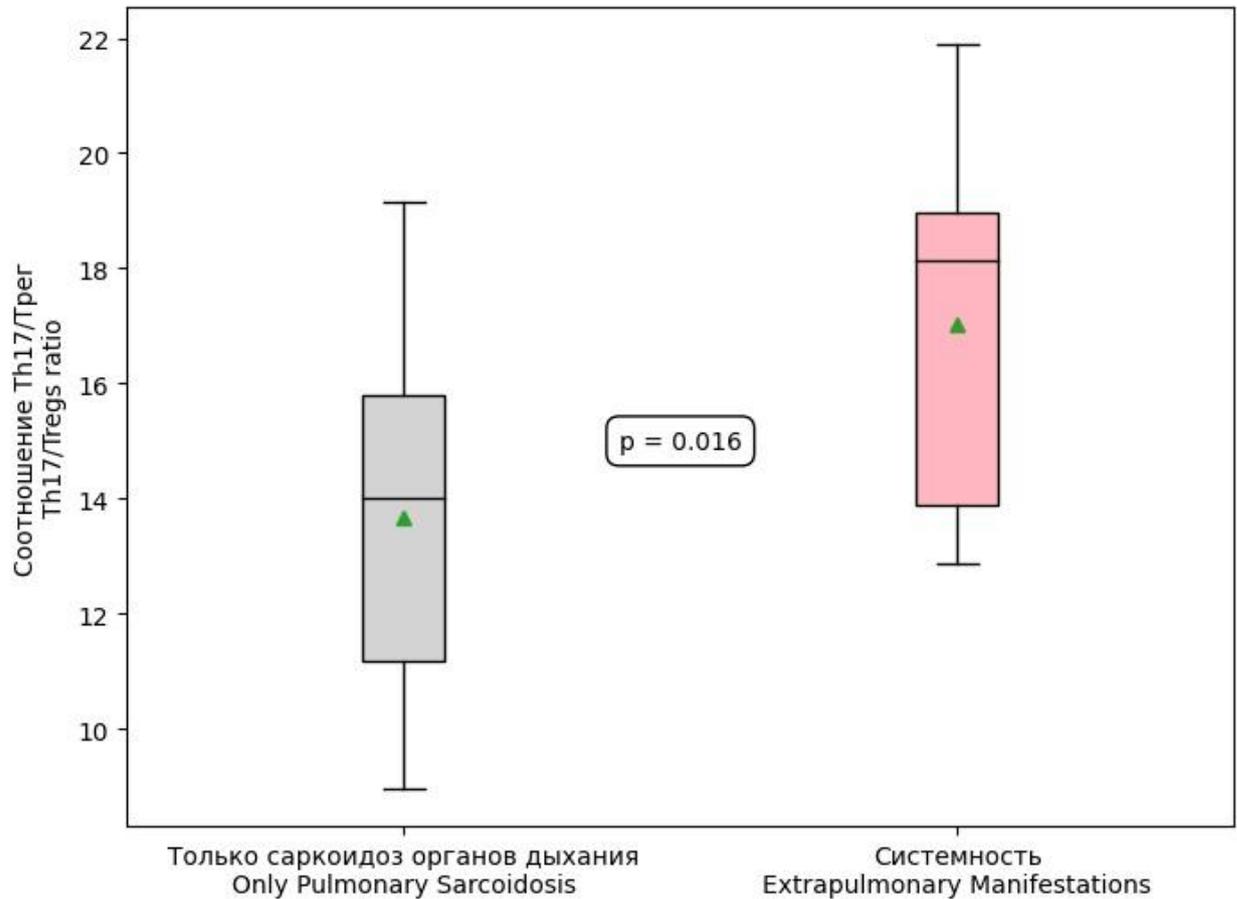


Примечание. См. примечание к рисунку 1.

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.

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



Примечание. См. примечание к рисунку 1.

Note. As for Figure 1.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Эльгухари Амро Самир Фавзи Омар – Студент, Факультет Биотехнологий, Университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия.

Адрес: 191002, г. Санкт-Петербург, улица Ломоносова, д. 9

Tel.: +7 (911) 112-20-98

E-mail: amr.s.f.o@gmail.com

Elgouhari Amro Samir Fawzi Omar, Student, Faculty of Biotechnologies, ITMO University, St. Petersburg, Russian Federation.

Address: Lomonosova St. 9, 191002, St. Petersburg.

Tel.: +7 (911) 112-20-98

E-mail: amr.s.f.o@gmail.com

Блок 2. Информация об авторах

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

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, Federal State Budgetary Institution Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency - St. Petersburg, Russian Federation.

Тел.: 8 (921) 394-84-20.

E-mail: nmlazareva@gmail.com

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.

Baranova O.P., PhD (Medicine), 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.

Tel.: +7 (921) 380-87-55

E-mail: dr_baranova@mail.ru

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.

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.

Tel.: 8 (812) 234-16-69

E-mail: igorek1981@yandex.ru

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.

Tel.: +7 921 339-66-67

E-mail: sestp@mail.ru

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.

Tel.: 8 (960) 239-06-35

E-mail: mihilkovich@yanbex.ru

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.

Tel.: +7 (921) 960-55-01

E-mail: totolian@spbiraaci.ru

Блок 3. Метаданные статьи

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

DYSREGULATION OF TH17 AND REGULATORY T-CELLS IN NON-LÖFGREN SYNDROME PULMONARY SARCOIDOSIS: A POTENTIAL BIOMARKER FOR DISEASE MANAGEMENT

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

Дисбаланс Th17/Treg при саркоидозе
Th17/Treg Imbalance in Sarcoidosis

Ключевые слова: Саркоидоз; Синдром Лёфгрена; Т-хелперы 17 типа; Т-регуляторные клетки; Биомаркер; IL-17A; Гранулема; Фиброз

Keywords: Sarcoidosis; Löfgren's syndrome; Th17-cell; Treg; Biomarker; IL-17A; Granuloma; Fibrosis.

Раздел Объединенный иммунологический форум 2024

Количество страниц текста – 8

Количество таблиц – 0

Количество рисунков – 8

Дата поступления: 31.03.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

№	Авторы	Публикация	Ссылка
1.	Зурочка А.В., Хайдуков С.В., Кудрявцев И.В., Черешнев В.А. (In Russ.) Zurochka A.V., Khaidukov S.V., Kudryavtsev I.V., Chereshnev V.A. p.	Проточная цитометрия в биомедицинских исследованиях. Екатеринбург: Уральское отделение РАН, 2018. 720 с. Flow cytometry in biomedical research. Ekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2018. 720	http://i.uran.ru/nasledie/content/protochnaya-citometriya-v-biomedicinskih-issledovaniyah
2.	Кудрявцев И.В., Лазарева Н.М., Баранова О.П., Серебрякова М.К., Сесь Т.П., Илькович М.М., Тотолян А.А. (In Russ.)	Особенности «поляризации» Т-хелперов периферической крови при остром и хроническом саркоидозе. // Медицинская иммунология, 2022. Т. 22, № 3. С. 573-586. Peripheral blood T helper cell subsets in Löfgren's and non-Löfgren's syndrome patients. Medical Immunology (Russia). 2022. Vol. 22, no. 3. pp. 573-586. (In Russ.)	https://doi.org/10.15789/1563-0625-PBT-2468

	Kudryavtsev I.V., Lazareva N.M., Baranova O.P., Serebriakova M.K., Ses' T.P., Ilkovich M.M., Totolian A.A.		
3.	Betelli, 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.	DOI: 10.1038/nature04753
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.	DOI: 10.1097/MCP.0000000000000303
5.	Capone, A., & Volpe, E.	Transcriptional Regulators of T Helper 17 Cell Differentiation in Health and Autoimmune Diseases. Frontiers in immunology. 2020. Vol. 11, pp. 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.	https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.14d02.x
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, pp. 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. <i>Medical Immunology (Russia)</i> . 2023. Vol. 25, no. 5, pp. 1049-1058.	https://doi.org/10.15789/1563-0625-SCP-2694
9.	Polverino, F., Balestro, E., & Spagnolo, P.	Clinical Presentations, Pathogenesis, and Therapy of Sarcoidosis: State of the Art. <i>Journal of clinical medicine</i> . 2020, Vol. 9, no. 8, pp. 2363.	DOI: 10.3390/jcm9082363
10.	Schnell, A., Littman, D. R., & Kuchroo, V. K.	TH17 cell heterogeneity and its role in tissue inflammation. <i>Nature immunology</i> . 2023. Vol. 24, no. 1, pp. 19–29.	DOI: 10.1038/s41590-022-01387-9
11.	Shigehara K., Shijubo N., Ohmichi M., Takahashi R., Kon S., Okamura H.,	IL-12 and IL-18 are increased and stimulate IFN-gamma production in sarcoid lungs. <i>J. Immunol.</i> , 2001, Vol. 166, no. 1, pp. 642-649.	DOI: 10.4049/jimmunol.166.1.642

	Kurimoto M., Hiraga Y., Tatsuno T., Abe S., Sato N.		
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., & Zaghouni, H.	FoxP3+RORgammat+ T helper intermediates display suppressive function against autoimmune diabetes. Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950). 2010. Vol. 184, no. 7, pp. 3377–3385.	DOI: 10.4049/jimmunol.0903324
13.	Valencia, X., Stephens, G., Goldbach-Mansky, R., Wilson, M., Shevach, E. M., & Lipsky, P. E.	TNF downmodulates the function of human CD4+CD25hi T-regulatory cells. Blood. 2006. Vol. 108, no. 1, pp. 253–261.	DOI: 10.1182/blood-2005-11-4567

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. <i>Frontiers in medicine</i> . 2023, Vol. 10	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. <i>Cellular & molecular immunology</i> . 2023. Vol. 20, no. 9, pp. 1002–1022	DOI: 10.1038/s41423-023-01036-7
16.	Weeratunga, P., Moller, D. R., & Ho, L. P.	Immune mechanisms in fibrotic pulmonary sarcoidosis. <i>European respiratory review: an official journal of the European Respiratory Society</i> . 2022. Vol. 31, no. 166,	DOI: 10.1183/16000617.0178-2022
17.	Zhang, H., Costabel, U., & Dai, H.	The Role of Diverse Immune Cells in Sarcoidosis. <i>Frontiers in immunology</i> . 2021. Vol. 12.	https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.788502