

УДК 571.27:612.422:616–002.2

CD39⁺ TREG-КЛЕТКИ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

П. Н. Семакова^{1*}, Г. А. Жулай¹, А. В. Чуров^{1,2}, Е. К. Олейник¹,
В. М. Олейник¹, И. М. Марусенко³, О. П. Дуданова³

¹ Институт биологии КарНЦ РАН, ФИЦ «Карельский научный центр РАН»
(ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск, Республика Карелия, Россия, 185910),
*k-polina13@mail.ru

² Центр медико-биологических исследований КарНЦ РАН (ул. Пушкинская, 3,
Петрозаводск, Республика Карелия, Россия, 185910)

³ Петрозаводский государственный университет (пр. Ленина, 33, Петрозаводск,
Республика Карелия, Россия, 185910)

Патогенез ревматоидного артрита и воспалительных заболеваний кишечника связан с нарушением иммунологической толерантности. Важная роль в регуляции иммунного ответа отводится регуляторным Т-клеткам (Treg), которые могут препятствовать развитию чрезмерного воспаления. Для реализации своей функции Treg используют различные иммуносупрессорные механизмы, в частности аденозин-опосредованный механизм, связанный с активацией эктонуклеотидазы ENTPD1 (CD39). Целью исследования было изучение содержания CD39⁺ Treg-клеток при ревматоидном артрите и воспалительных заболеваниях кишечника. По нашим данным, при аутоиммунных заболеваниях наблюдается высокая гетерогенность по маркеру CD39. При ревматоидном артрите число самих CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ Treg-клеток находилось на уровне контроля, тогда как доля CD39⁺ клеток была ниже. При воспалительных заболеваниях кишечника, напротив, наблюдалось более низкое содержание CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ Treg-клеток, однако доля CD39⁺ клеток была существенно больше как в сравнении с ревматоидным артритом, так и с контролем. Наряду с этим наблюдалось достоверное увеличение числа активированных Т-хелперов в обеих исследуемых группах по сравнению с контролем. При ревматоидном артрите отмечено повышенное число CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ Т-клеток относительно контроля, в то время как у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника оно было значительно снижено. Предполагаем, что изменение субпопуляционного состава и экспрессии CD39 связаны с патогенезом воспалительных заболеваний, поскольку эти показатели могут быть использованы как маркеры процесса воспаления.

Ключевые слова: регуляторные Т-клетки; Treg; ревматоидный артрит; воспалительные заболевания кишечника; FOXP3

Для цитирования: Семакова П. Н., Жулай Г. А., Чуров А. В., Олейник Е. К., Олейник В. М., Марусенко И. М., Дуданова О. П. CD39⁺ Treg-клетки при ревматоидном артрите и воспалительных заболеваниях кишечника // Труды Карельского научного центра РАН. 2022. № 7. С. 49–56. doi: 10.17076/eb1476

Финансирование. Финансовое обеспечение исследований осуществлялось из средств федерального бюджета на выполнение государственного задания КарНЦ РАН (тема № 0218-2019-0083 «Изменение транскрипционных программ дифференцировки регуляторных Т-клеток при иммуновоспалительных и онкологических патологиях»).

P. N. Semakova^{1*}, G. A. Zhulai¹, A. V. Churov^{1,2}, E. K. Oleinik¹, V. M. Oleinik¹, I. M. Marusenko³, O. P. Dudanova³. CD39⁺ TREG CELLS IN RHEUMATOID ARTHRITIS AND INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

¹ Institute of Biology, Karelian Research Centre, Russian Academy of Sciences (11 Pushkinskaya St., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia), *k-polina13@mail.ru

² Centre for Biomedical Research, KarRC RAS (3 Pushkinskaya St., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia)

³ Petrozavodsk State University (33 Lenin Ave., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia)

The pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA) and inflammatory bowel diseases (IBDs) is associated with impaired immunological tolerance. Regulatory T cells (Tregs) play an important role in the regulation of the immune response and can prevent the development of excessive inflammation. Tregs use various immunosuppressive mechanisms to fulfil their function, in particular the adenosine-mediated mechanism associated with the activation of ectonucleotidase ENTPD1 (CD39). Our aim was to study the content of CD39⁺ Treg cells in RA and IBDs. According to our data, high heterogeneity of the CD39 marker is observed in autoimmune diseases. The frequencies of CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ Treg cells themselves were at the control level in RA, while the proportion of CD39⁺ cells was lower. In IBDs, on the contrary, the content of CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ Treg cells was lower, whereas the proportion of CD39⁺ cells was significantly increased in comparison to both patients with RA and to the healthy control. There was a significant increase in the number of activated T-helpers in both groups of patients compared to the healthy control. The frequency of CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ T cells was higher in RA compared to controls, while in patients with IBDs it was significantly lower. We assume that changes in the subpopulation composition and expression of CD39 are associated with the pathogenesis of inflammatory diseases, since these indicators can be used as markers of the inflammation process.

Keywords: regulatory T cells; Treg; rheumatoid arthritis; inflammatory bowel diseases; FOXP3

For citation: Semakova P. N., Zhulai G. A., Churov A. V., Oleinik E. K., Oleinik V. M., Marusenko I. M., Dudanova O. P. CD39⁺ Treg cells in rheumatoid arthritis and inflammatory bowel diseases. *Trudy Karel'skogo nauchnogo tsentra RAN = Transactions of the Karelian Research Centre RAS*. 2022. No. 7. P. 49–56. doi: 10.17076/eb1476

Funding. The studies were funded from the federal budget through state assignment to the Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences (theme No. 0218-2019-0083 «Alteration of transcriptional programs for differentiation of regulatory T cells in immunoinflammatory and oncological pathologies»).

Введение

Воспаление тесно связано с патогенезом аутоиммунных заболеваний (АИЗ), однако конкретные механизмы, вовлеченные в регуляцию воспаления, остаются малоизученными [Duan et al., 2019]. Среди АИЗ одними из наиболее распространенных являются ревматоидный артрит (РА) и воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), которые связаны с высоким уровнем инвалидности и смертности и трудно поддаются терапии, направленной на купирование процессов воспаления. CD4⁺ Т-клетки

являются центральным звеном регуляции воспалительного ответа при РА и ВЗК, поскольку баланс эффекторных и супрессорных популяций CD4⁺ клеток лежит в основе механизма нарушения толерантности к аутоантигенам.

Несмотря на накопившиеся данные об особенностях иммунных нарушений при РА и ВЗК, остаются открытыми вопросы вовлечения минорных популяций лимфоцитов и различных функционально активных молекул, которые играют особую роль в регуляции иммунного ответа и могут рассматриваться как биомаркеры АИЗ. Наибольший интерес представляет

популяция регуляторных CD4⁺ Т-клеток (Treg), которые выполняют важную функцию в поддержании иммунной толерантности на аутоантигенах [Sharabi et al., 2018]. Литературные данные о содержании и функциональной активности Treg-клеток при РА [Moradi et al., 2014; Morita et al., 2016] и ВЗК [Mohammadnia-Afrouzi et al., 2015; Khalili et al., 2018] противоречивы.

Для характеристики фенотипа Treg-клеток применяют различные мембранные и внутриклеточные молекулярные маркеры [Sakaguchi et al., 2020]. Наиболее специфичным маркером Treg-клеток является транскрипционный фактор forkhead box P3 (FOXP3), необходимый для дифференцировки, стабилизации специфического фенотипа и реализации функциональных характеристик Treg-клеток [Huehn, Beyer, 2015]. Фенотип Treg-клеток отличается также высокой конститутивной экспрессией α -цепи рецептора к IL-2 (CD25) [Sakaguchi et al., 2020].

Treg-клетки используют различные механизмы для осуществления своей супрессорной функции. В последние несколько лет все больше внимания уделяется аденозин-опосредованному механизму супрессии, который связан с белком ENTPD1, представляющим собой фермент эктонуклеотидазу, который экспрессируется на Treg-клетках. При участии CD39 Treg обеспечивают превращение АТФ до иммуносупрессорного аденозина [Allard et al., 2017]. Аденозин при связывании со своими рецепторами на клетках способен защищать нормальные ткани от повреждений при развитии воспалительных реакций. В частности, передача сигнала через аденозиновый рецептор A2AR лимфоцитов приводит к снижению эффекторной функции, уменьшению секреции IL-2 и пролиферативной активности CD4⁺ Т-клеток, снижению уровня IFN- γ и IL-4 у Т-хелперов, увеличению экспрессии молекул CTLA-4, PD-1 и CD40L [Antonioli et al., 2013]. При АИЗ уровень экспрессии CD39 на Treg-клетках рассматривается как показатель супрессорной функции [Rissiek et al., 2015]. Исследования, посвященные анализу популяции CD39⁺ Treg-клеток у пациентов с РА и ВЗК, немногочисленны [Gibson et al., 2015; Peres et al., 2018; Cronstein, Aune, 2020].

В настоящее время становится все более очевидным, что CD39 является многообещающей терапевтической мишенью. Увеличение или ингибирование CD39 может препятствовать патофизиологическому процессу заболеваний, особенно воспалению. Поэтому представляется важным изучение клеточных изменений, связанных с аутоиммунными реакциями, для понимания патогенеза заболеваний и разработки эффективных терапевтических подходов не толь-

ко на локальном уровне, в месте повреждения, но и на системном уровне, в периферической крови.

В связи с этим целью данного исследования было изучение содержания субпопуляции Treg-клеток, экспрессирующих эктонуклеотидазу CD39 при РА и ВЗК.

Материалы и методы

Биоматериал для исследования был получен на базе ГБУЗ РК «Республиканская больница им. В. А. Баранова», ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Петрозаводск. Проведение научно-исследовательской работы одобрено в Комитете по медицинской этике при ПетрГУ и Министерстве здравоохранения и социального развития Республики Карелия (протокол от 12.02.2013 г. № 25).

В ходе исследования выполнен анализ образцов периферической крови 28 пациентов, среди них 21 пациент (59,38 \pm 13,6 года) с диагнозом РА и 7 (43,75 \pm 18,1 года) – с диагнозом ВЗК. Группу ВЗК составили пациенты с неспецифическим язвенным колитом (НЯК) (n=5) и болезнью Крона (БК) (n=2). Все пациенты с НЯК и БК были в стадии обострения. Диагноз РА, НЯК и БК устанавливали общепринятыми методами диагностики, с учетом комплекса клинических данных и результатов лабораторных, эндоскопических и гистологических исследований. Все пациенты получали терапию базисными противовоспалительными препаратами: больные РА – метотрексат, сульфасалазин, пациенты с ВЗК – салофальк и сульфасалазин. Контрольную группу составили 20 здоровых доноров (50,29 \pm 18,9 года).

Взятие крови проводили из локтевой вены в стандартные вакуумные пробирки объемом 4 мл, содержавшие антикоагулянт. Цельную кровь использовали для анализа лимфоцитов методом многоцветной проточной цитометрии на приборе Cytomics FC500 (Beckman Coulter, США). Для окрашивания клеток применялись моноклональные антитела CD4-PC7, CD25-PC5, CD39-FITC (Beckman Coulter, США), FOXP3-PE (eBioscience, США) и соответствующие изотипические контроли. Внутриклеточное окрашивание антителами к FOXP3 проводили с применением набора реагентов для пермеабиллизации и фиксации клеток (eBioscience, США). Гейт лимфоцитов выделяли по параметрам прямого и бокового светорассеяния, без учета моноцитов, гранулоцитов и дебриса.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistica 6.0. Достоверность различий между

группами рассчитывали по критерию Манна – Уитни при уровне значимости $p < 0,05$. Данные представлены в виде $M \pm SD$. Исследование выполнено на научном оборудовании Центра коллективного пользования Федерального исследовательского центра «Карельский научный центр Российской академии наук».

Результаты и обсуждение

Для анализа относительного содержания $CD39^+$ клеток в общем пуле Т-хелперов при РА и ВЗК исследовали клетки со следующими фенотипами: $CD4^+$ Т-хелперы, $CD4^+CD25^+$ активированные Т-хелперы, $CD4^+CD25^+FOXP3^+$ Трег-клетки. Отмечено, что содержание $CD4^+CD25^+$ активированных Т-хелперов увеличено у пациентов с аутоиммунными нарушениями по сравнению с контролем ($20,87 \pm 4,6\%$ при РА и $22,59 \pm 6,7\%$ при ВЗК против $9,84 \pm 2,3\%$ в контроле; $p < 0,05$). В исследуемых группах с АИЗ наблюдается наиболее высокий процент активированных Т-хелперов, что характерно для воспалительной реакции организма. Результаты оценки числа $CD4^+CD25^+FOXP3^+$ Трег-клеток оказались не столь однозначны. При ВЗК уровень Трег-клеток ($2,18 \pm 0,5\%$) был ниже ($p = 0,002$), чем в контроле ($4,05 \pm 1,09\%$), тогда как при РА ($4,74 \pm 2,3\%$) значимых изменений по сравнению с контролем не обнаружено.

Далее проведен анализ содержания $CD39^+$ клеток. $CD39$ является мембранным маркером лимфоцитов и может служить удобным показателем для оценки количества функционально активных Трег-клеток, поскольку $CD39$ тесно связан с реализацией супрессорных механизмов этих клеток. Результаты анализа экспрессии $CD39$ на $CD4^+$ Т-клетках представлены в таблице. Содержание $CD4^+CD39^+$ Т-клеток в крови пациентов было на уровне контроля. Клетки с фенотипом Трег продуцировали значительно большее количество эктонуклеотидазы, в срав-

нении с активированными Т-хелперами, как у здоровых лиц, так и у пациентов с РА и ВЗК ($p < 0,05$). Были обнаружены достоверные различия в содержании $CD39^+$ Трег-клеток у пациентов в обеих исследуемых группах.

При РА отмечено сниженное количество $CD4^+CD25^+FOXP3^+CD39^+$ Трег-клеток (табл.), в то время как число Трег-клеток с фенотипом $CD4^+CD25^+FOXP3^+$ было на уровне контроля. Это может указывать на нарушение супрессорной функции Трег-клеток. Патогенез РА связан с дисбалансом эффекторных Т-клеток и Трег-клеток. Данные литературы о содержании и функциональной активности Трег-клеток в периферической крови пациентов с РА неоднозначны, что предположительно связано с особенностями терапии, а также с различиями в активности заболевания. Значительные изменения числа Трег-клеток отмечаются как в периферической крови, так и в синовиальной жидкости пациентов с РА. Содержание Трег-клеток в синовиальной жидкости часто коррелирует со снижением их числа в периферической крови, что может быть вызвано активным хомингом периферических Трег в очаги воспаления [Moradi et al., 2014; Morita et al., 2016]. В частности, полученные результаты, возможно, связаны с действием метотрексата (MTX), который является базисным противовоспалительным препаратом для больных РА. По некоторым данным, метотрексат способствует высвобождению во внеклеточное пространство аденозина и АТФ [Cronstein, Aune, 2020]. Peres с соавторами в недавней работе показали, что при РА ответ на MTX может быть связан с уровнем экспрессии $CD39$ на Трег-клетках. У пациентов, резистентных к терапии метотрексатом, отмечен более низкий уровень $CD39^+$ клеток. Низкая экспрессия $CD39$ на Трег-клетках предложена в качестве биомаркера ответа на терапию метотрексатом при РА [Peres et al., 2018].

Содержание $CD39^+$ Т0-клеток в популяциях Т-хелперов и Трег-лимфоцитов при РА и ВЗК (% от $CD4^+$ Т-клеток)
Content of $CD39^+$ T cells in populations of T helpers and Treg lymphocytes in RA and IBDs (% of $CD4^+$ T cells)

Фенотип лимфоцитов Phenotype of lymphocyte	Контроль Control	РА RA	ВЗК IBDs
$CD4^+$	$4,36 \pm 2,2$	$2,77 \pm 1,1$	$4,7 \pm 2,1$
$CD4^+CD25^+$	$10,9 \pm 3,6$	$14,8 \pm 9,6$	$11,85 \pm 7,7$
$CD4^+CD25^+FOXP3^+$	$40,6 \pm 15,5$	$19,01 \pm 4,5^*$	$64,8 \pm 12,1^*$

Примечание. * Различия достоверны по сравнению с контролем, $p < 0,05$.

Note. * Differences compared to the control are significant at $p < 0.05$.

У пациентов с ВЗК, напротив, наблюдалось снижение содержания Трег-клеток, однако уровень CD39⁺ Трег при ВЗК был существенно выше в сравнении как с РА ($p = 0,042$), так и с контролем (табл.). Эти данные согласуются с работами других авторов. Так, Eastaff-Leung с соавторами показали, что в периферической крови пациентов с активной ВЗК отмечается снижение количества CD4⁺CD25^{hi}FOXP3⁺ Т-клеток [Eastaff-Leung et al., 2010]. В то же время в другом исследовании Guidi с соавторами [2013] сообщили об отсутствии различий в содержании Трег-клеток между пациентами с ВЗК и здоровыми лицами из контрольной группы. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у больных ВЗК происходит смещение баланса между аутореактивными CD4⁺ Т-хелперами и Трег-клетками, что отражает нарушение механизмов супрессии патологических аутоиммунных реакций. Несмотря на количественный недостаток Трег, они продуцировали существенно высокий уровень эктонуклеотидазы CD39. В литературе отмечается, что это также может быть связано с фармакологическим лечением у пациентов с ВЗК, реагирующих на терапию [Gibson et al., 2015]. Показано, что функция Трег при воспалениях кишечника может быть сохранена, но Т-эффекторы устойчивы к их супрессии из-за нарушения сигнального пути TGF β . Механизмы регуляции воспалительного ответа в кишечнике и баланс между Трег и другими популяциями лимфоцитов являются сравнительно более сложными, чем при некоторых других аутоиммунных заболеваниях, так как в эти процессы вовлечена интестинальная микробиота [Monteleone et al., 2001; Agus et al., 2018].

Интересные данные получены относительно субпопуляции CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ Т-клеток, которые в настоящее время рассматриваются в качестве отдельной популяции клеток-супрессоров [Bonelli et al., 2009; Yin et al., 2018]. При РА отмечено повышенное содержание CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ Т-клеток ($1,23 \pm 0,5\%$, $p = 0,001$) по сравнению с контролем ($0,65 \pm 0,2\%$), в то время как у пациентов с ВЗК было значительно снижено число этих клеток ($0,33 \pm 0,1\%$, $p = 0,01$). В настоящее время происхождение и функциональное значение этой субпопуляции лимфоцитов вызывает активные дискуссии. Впервые эту субпопуляцию обнаружили у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) [Bonelli et al., 2009], и долгое время эта субпопуляция считалась характерной только для больных с данным заболеванием. Bonelli с соавторами [2009], сравнивая содержание CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ клеток при различных ревматических заболеваниях, обнаружили, что их содержание увеличивается

только у пациентов с СКВ, и было предложено использовать их в качестве биомаркера активности заболевания и вовлечения органов в СКВ [Bonelli et al., 2009].

Напротив, Vanesa de Paz с соавторами [2012] наблюдали, что доля клеток CD25^{lo} среди FOXP3⁺CD4⁺ Т-клеток выше у пациентов с РА, чем в контрольной группе, что согласуется с нашими наблюдениями [Vanesa de Paz et al., 2012]. Было показано, что большинство клеток CD25^{lo}FOXP3⁺, выделенных из синовиальной жидкости пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, имеют деметилированный TSDR (Трег-специфическая деметилированная область) гена FOXP3. Это позволяет предположить, что данная субпопуляция может проявлять высокую супрессорную активность в очагах воспаления при некоторых аутоиммунных заболеваниях [Bending et al., 2014]. Хотя механизмы пластичности Трег еще предстоит прояснить, эти результаты указывают на потенциальную роль CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ Т-клеток как резервного пула клеток-супрессоров. Кроме того, наши данные отчасти отражают фундаментальные различия патогенеза системных (РА) и органоспецифических аутоиммунных заболеваний (ВЗК).

Заключение

Баланс про- и противовоспалительных субпопуляций Т-клеток имеет ключевое значение для патогенеза аутоиммунных заболеваний. Наши данные, наряду с данными литературы, свидетельствуют о важной роли клеток с высокой экспрессией CD39 при АИЗ. При АИЗ наблюдается высокая гетерогенность Трег-клеток по маркеру CD39, что отражает различный уровень функциональной активности Трег при РА и ВЗК. Необходимо дальнейшее исследование механизмов, влияющих на аденозиновый путь иммунной супрессии и включающих активацию ключевых клеточных популяций, в особенности Трег.

Литература

- Agus A., Planchais J., Sokol H. Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease // *Cell Host Microbe*. 2018. Vol. 23, no. 6. P. 716–724. doi: 10.1016/j.chom.2018.05.003
- Allard B., Longhi M. S., Robson S. C., Stagg J. The ectonucleotidases CD39 and CD73: Novel checkpoint inhibitor targets // *Immunol. Rev.* 2017. Vol. 276, no. 1. P. 121–144. doi: 10.1111/imr.12528
- Antonoli L., Blandizzi C., Pacher P., Haskó G. Immunity, inflammation and cancer: a leading role for adenosine // *Nat. Rev. Cancer*. 2013. Vol. 13, no. 12. P. 842–857. doi: 10.1038/nrc3613

Banesa de Paz, Catuxa P., Mercedes A.-L., Francisco J. B.-G., Javier R.-C., Patricia L., Ana S. Effects of glucocorticoid treatment on CD25⁺FOXP3⁺ population and cytokine-producing cells in rheumatoid arthritis // *Rheumatology*. 2012. Vol. 51, no. 7. P. 1198–1207. doi: 10.1093/rheumatology/kes039

Bending D., Pesenacker A. M., Ursu S., Wu Q., Lom H., Thirugnanabalan B., Wedderburn L. R. Hypomethylation at the regulatory T cell-specific demethylated region in CD25^{hi} T cells is decoupled from FOXP3 expression at the inflamed site in childhood arthritis // *J. Immunol.* 2014. Vol. 193, no. 6. P. 2699–2708. doi: 10.4049/jimmunol.1400599

Bonelli M., Savitskaya A., Steiner C. W., Rath E., Smolen J. S., Scheinecker C. Phenotypic and functional analysis of CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ T cells in patients with systemic lupus erythematosus // *J. Immunol.* 2009. Vol. 182, no. 3. P. 1689–1695. doi: 10.4049/jimmunol.182.3.1689

Cronstein B. N., Aune T. M. Methotrexate and its mechanisms of action in inflammatory arthritis // *Nat. Rev. Rheumatol.* 2020. Vol. 16, no. 3. P. 145–154. doi: 10.1038/s41584-020-0373-9

Duan L., Rao X., Sigdel K. R. Regulation of inflammation in autoimmune disease // *J. Immunol. Res.* 2019. Vol. 2019. P. 1–2. doi: 10.1155/2019/7403796

Eastaff-Leung N., Mabarrack N., Barbour A., Cummins A., Barry S. Foxp3⁺ regulatory T cells, Th17 effector cells, and cytokine environment in inflammatory bowel disease // *J. Clin. Immunol.* 2010. Vol. 30, no. 1. P. 80–89. doi: 10.1007/s10875-009-9345-1

Gibson D. J., Elliott L., McDermott E., Tosetto M., Keegan D., Byrne K., Martin S. T., Rispens T., Cullen G., Mulcahy H. E., Cheifetz A. S., Moss A. C., Robson S. C., Doherty G. A., Ryan E. J. Heightened expression of CD39 by regulatory T lymphocytes is associated with therapeutic remission in inflammatory bowel disease // *Inflamm. Bowel. Dis.* 2015. Vol. 21, no. 12. P. 2806–2814. doi: 10.1097/MIB.000000000000056

Guidi L., Felice C., Procoli A., Bonanno G., Martinelli E., Marzo M., Mocchi G., Pugliese D., Andrisani G., Danese S., De Vitis I., Papa A., Armuzzi A., Rutella S. FOXP3⁺ T regulatory cell modifications in inflammatory bowel disease patients treated with anti-TNF α agents // *Biomed. Res. Int.* 2013. Vol. 2013. P. 1–10. doi: 10.1155/2013/286368

Huehn J., Beyer M. Epigenetic and transcriptional control of Foxp3⁺ regulatory T cells // *Semin. Immunol.* 2015. Vol. 27, no. 1. P. 10–18. doi: 10.1016/j.smim.2015.02.002

Khalili A., Ebrahimpour S., Maleki I., Abediankenari S., Afrouzi M. M. CD4⁺CD25⁺CD127^{low}FoxP3⁺ regulatory T cells in Crohn's disease // *Rom. J. Intern. Med.* 2018. Vol. 56, no. 3. P. 158–166. doi: 10.2478/rjim-2018-0006

Mohammadnia-Afrouzi M., Zavaran H. A., Khalili A., Abediankenari S., Hosseini V., Maleki I. Decrease of CD4⁺ CD25⁺ CD127^{low} FoxP3⁺ regulatory T cells with impaired suppressive function in untreated ulcerative colitis patients // *Autoimmunity*. 2015. Vol. 48, no. 8. P. 556–561. doi: 10.3109/08916934.2015.1070835

Monteleone G., Kumberova A., Croft N. M., McKenzie C., Steer H. W., MacDonald T. T. Blocking Smad7 restores TGF- β 1 signaling in chronic inflammatory bowel disease // *J. Clin. Invest.* 2001. Vol. 108, no. 4. P. 601–609. doi: 10.1172/JCI12821

Moradi B., Schnatzer P., Hagmann S., Rosshirt N., Gotterbarm T., Kretzer J. P., Thomsen M., Lorenz H. M., Zeifang F., Tretter T. CD4⁺CD25^{+/high}CD127^{low/-} regulatory T cells are enriched in rheumatoid arthritis and osteoarthritis joints-analysis of frequency and phenotype in synovial membrane, synovial fluid and peripheral blood // *Arthritis Res. Ther.* 2014. Vol. 16, no. R97. P. 1–13. doi: 10.1186/ar4545

Morita T., Shima Y., Wing J. B., Sakaguchi S., Ogata A., Kumanogoh A. The proportion of regulatory T cells in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis // *PLoS One*. 2016. Vol. 11, no. 9. P. 1–17. doi: 10.1371/journal.pone.0162306

Peres R. S., Donate P. B., Talbot J., Cecilio N. T., Lobo P. R., Machado C. C., Lima K. W. A., Oliveira R. D., Carregaro V., Nakaya H. I., Cunha T. M., Alves-Filho J. C., Liew F. Y., Louzada-Junior P., Cunha F. Q. TGF- β signalling defect is linked to low CD39 expression on regulatory T cells and methotrexate resistance in rheumatoid arthritis // *J. Autoimmun.* 2018. Vol. 90. P. 49–58. doi: 10.1016/j.jaut.2018.01.004

Rissiek A., Baumann I., Cuapio A., Mautner A., Kolster M., Arck P. C., Dodge-Khatami A., Mittrücker H. W., Koch-Nolte F., Haag F., Tolosa E. The expression of CD39 on regulatory T cells is genetically driven and further upregulated at sites of inflammation // *J. Autoimmun.* 2015. Vol. 58. P. 12–20. doi: 10.1016/j.jaut.2014.12.007

Sakaguchi S., Mikami N., Wing J. B., Tanaka A., Ichiyama K., Ohkura N. Regulatory T cells and human disease // *Annu. Rev. Immunol.* 2020. Vol. 38. P. 541–566.

Sharabi A., Tsokos M. G., Ding Y., Thomas R., Klatzmann D., Tsokos G. C. Regulatory T cells in the treatment of disease // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2018. No. 17. P. 823–844. doi: 10.1038/nrd.2018.148

Yin Z. J., Ju B. M., Zhu L., Hu N., Luo J., He M., Feng X. Y., Lv X. H., Pu D., He L. Increased CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺T cells in Chinese systemic lupus erythematosus: correlate with disease activity and organ involvement // *Lupus*. 2018. Vol. 27, no. 13. P. 2057–2068. doi: 10.1177/0961203318804881

References

Agus A., Planchais J., Sokol H. Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease. *Cell Host Microbe*. 2018;23(6):716–724. doi: 10.1016/j.chom.2018.05.003

Allard B., Longhi M. S., Robson S. C., Stagg J. The ectonucleotidases CD39 and CD73: Novel checkpoint inhibitor targets. *Immunol. Rev.* 2017;276(1):121–144. doi: 10.1111/imr.12528

Antonioni L., Blandizzi C., Pacher P., Haskó G. Immunity, inflammation and cancer: a leading role for adenosine. *Nat. Rev. Cancer*. 2013;13(12):842–857. doi: 10.1038/nrc3613

Banesa de Paz, Catuxa P., Mercedes A.-L., Francisco J. B.-G., Javier R.-C., Patricia L., Ana S. Effects of glucocorticoid treatment on CD25⁺FOXP3⁺ population and cytokine-producing cells in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2012;51(7):1198–1207. doi: 10.1093/rheumatology/kes039

Bending D., Pesenacker A. M., Ursu S., Wu Q., Lom H., Thirugnanabalan B., Wedderburn L. R. Hypomethylation at the regulatory T cell-specific demethylated region in CD25^{hi} T cells is decoupled from FOXP3 expression at the inflamed site in childhood arthritis. *J. Immunol.* 2014;193(6):2699–2708. doi: 10.4049/jimmunol.1400599

Bonelli M., Savitskaya A., Steiner C. W., Rath E., Smolen J. S., Scheinecker C. Phenotypic and functional analysis of CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ T cells in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Immunol.* 2009;182(3):1689–1695. doi: 10.4049/jimmunol.182.3.1689

Cronstein B. N., Aune T. M. Methotrexate and its mechanisms of action in inflammatory arthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2020;16(3):145–154. doi: 10.1038/s41584-020-0373-9

Duan L., Rao X., Sigdel K. R. Regulation of inflammation in autoimmune disease. *J. Immunol. Res.* 2019;2019:1–2. doi: 10.1155/2019/7403796.

Eastaff-Leung N., Mabarrack N., Barbour A., Cummins A., Barry S. Foxp3⁺ regulatory T cells, Th17 effector cells, and cytokine environment in inflammatory bowel disease. *J. Clin. Immunol.* 2010;30(1):80–89. doi: 10.1007/s10875-009-9345-1

Gibson D. J., Elliott L., McDermott E., Toretto M., Keegan D., Byrne K., Martin S. T., Rispen S., Cullen G., Mulcahy H. E., Cheifetz A. S., Moss A. C., Robson S. C., Doherty G. A., Ryan E. J. Heightened expression of CD39 by regulatory T lymphocytes is associated with therapeutic remission in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2015;21(12):2806–2814. doi: 10.1097/MIB.000000000000056

Guidi L., Felice C., Procoli A., Bonanno G., Martinielli E., Marzo M., Mocchi G., Pugliese D., Andrisani G., Danese S., De Vitis I., Papa A., Armuzzi A., Rutella S. FOXP3⁺ T regulatory cell modifications in inflammatory bowel disease patients treated with anti-TNF α agents. *Biomed. Res. Int.* 2013;2013:1–10. doi: 10.1155/2013/286368

Huehn J., Beyer M. Epigenetic and transcriptional control of Foxp3⁺ regulatory T cells. *Semin. Immunol.* 2015;27(1):10–18. doi: 10.1016/j.smim.2015.02.002

Khalili A., Ebrahimpour S., Maleki I., Abediankenari S., Afrouzi M. M. CD4⁺CD25⁺CD127^{low}FoxP3⁺ regulatory T cells in Crohn's disease. *Rom. J. Intern. Med.* 2018;56(3):158–166. doi: 10.2478/rjim-2018-0006

Mohammadnia-Afrouzi M., Zavaran H. A., Khalili A., Abediankenari S., Hosseini V., Maleki I. Decrease of

CD4⁺ CD25⁺ CD127^{low} FoxP3⁺ regulatory T cells with impaired suppressive function in untreated ulcerative colitis patients. *Autoimmunity.* 2015;48(8):556–561. doi: 10.3109/08916934.2015.1070835

Monteleone G., Kumberova A., Croft N. M., McKenzie C., Steer H. W., MacDonald T. T. Blocking Smad7 restores TGF-beta1 signaling in chronic inflammatory bowel disease. *J. Clin. Invest.* 2001;108(4):601–609. doi: 10.1172/JCI12821

Moradi B., Schnatzer P., Hagmann S., Rosshirt N., Gotterbarm T., Kretzer J. P., Thomsen M., Lorenz H. M., Zeifang F., Tretter T. CD4⁺CD25^{+/high}CD127^{low/-} regulatory T cells are enriched in rheumatoid arthritis and osteoarthritis joints-analysis of frequency and phenotype in synovial membrane, synovial fluid and peripheral blood. *Arthritis Res. Ther.* 2014;16(R97):1–13. doi: 10.1186/ar4545

Morita T., Shima Y., Wing J. B., Sakaguchi S., Ogata A., Kumanogoh A. The proportion of regulatory T cells in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *PLoS ONE.* 2016;11(9):1–17. doi: 10.1371/journal.pone.0162306

Peres R. S., Donate P. B., Talbot J., Cecilio N. T., Lobo P. R., Machado C. C., Lima K. W. A., Oliveira R. D., Carregaro V., Nakaya H. I., Cunha T. M., Alves-Filho J. C., Liew F. Y., Louzada-Junior P., Cunha F. Q. TGF- β signaling defect is linked to low CD39 expression on regulatory T cells and methotrexate resistance in rheumatoid arthritis. *J. Autoimmun.* 2018;90:49–58. doi: 10.1016/j.jaut.2018.01.004

Rissiek A., Baumann I., Cuapio A., Mautner A., Kolster M., Arck P. C., Dodge-Khatami A., Mittrücker H. W., Koch-Nolte F., Haag F., Tolosa E. The expression of CD39 on regulatory T cells is genetically driven and further upregulated at sites of inflammation. *J. Autoimmun.* 2015;58:12–20. doi: 10.1016/j.jaut.2014.12.007

Sakaguchi S., Mikami N., Wing J. B., Tanaka A., Ichiyama K., Ohkura N. Regulatory T cells and human disease. *Annu. Rev. Immunol.* 2020;38:541–566.

Sharabi A., Tsokos M. G., Ding Y., Thomas R., Klatzmann D., Tsokos G. C. Regulatory T cells in the treatment of disease. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2018;17:823–844. doi: 10.1038/nrd.2018.148

Yin Z. J., Ju B. M., Zhu L., Hu N., Luo J., He M., Feng X. Y., Lv X. H., Pu D., He L. Increased CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ T cells in Chinese systemic lupus erythematosus: correlate with disease activity and organ involvement. *Lupus.* 2018;27(13):2057–2068. doi: 10.1177/0961203318804881

Поступила в редакцию / received: 09.08.2021; принята к публикации / accepted: 18.10.2021.
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Семакова Полина Николаевна

младший научный сотрудник группы иммунологии

e-mail: k-polina13@mail.ru

Жулай Галина Анатольевна

канд. биол. наук, научный сотрудник группы иммунологии

e-mail: zhgali-111@yandex.ru

CONTRIBUTORS:

Semakova, Polina

Junior Researcher

Zhulai, Galina

Cand. Sci. (Biol.), Researcher

Чуров Алексей Викторович

канд. биол. наук, старший научный сотрудник группы иммунологии

e-mail: achurou@yandex.ru

Олейник Евгения Константиновна

д-р биол. наук, главный научный сотрудник, руководитель группы иммунологии, доцент

e-mail: ole@krc.karelia.ru

Олейник Виктор Михайлович

д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник группы иммунологии

e-mail: scigraph@yandex.ru

Марусенко Ирина Михайловна

д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии медицинского института

e-mail: imarusenko@yandex.ru

Дуданова Ольга Петровна

д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гигиены медицинского института

e-mail: odudanova@gmail.com

Churov, Aleksey

Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher

Oleinik, Evgeniia

Dr. Sci. (Biol.), Chief Researcher, Immunology Group Leader, Associate Professor

Oleinik, Viktor

Dr. Sci. (Biol.), Leading Researcher

Marusenko, Irina

Dr. Sci. (Med.), Professor

Dudanova, Olga

Dr. Sci. (Med.), Professor, Department Chair