



DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-22-28

Субпопуляционный состав Т-лимфоцитов при синдроме раздраженного кишечника

Кудрявцев И. В.¹, Ермоленко Е. И.^{1,2}, Соловьева О. И.³, Серебрякова М. К.¹, Шумихина И. А., Суворов А. Н.^{1,2}

¹ ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург, Россия

² СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.

Subpopulation composition of T-lymphocytes in patients with irritable intestinal syndrome

I. V. Kudryavtsev¹, E. I. Ermolenko^{1,2}, O. V. Solovieva³, M. K. Serebriakova¹, I. A. Shumikhina, A. N. Suvorov^{1,2}

¹ Institute of Experimental Medicine" (FSBSI "IEM"), Saint Petersburg, Russia

² St. — Petersburg University, Saint Petersburg, Russia

³ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Ministry of Health of Russian Federation, 191015, Kirochnay street, 41, Saint Petersburg, Russia

Для цитирования: Кудрявцев И. В., Ермоленко Е. И., Соловьева О. И., Серебрякова М. К., Шумихина И. А., Суворов А. Н. Субпопуляционный состав Т-лимфоцитов при синдроме раздраженного кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;165(5): 22–28.

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-22-28

For citation: Kudryavtsev I. V., Ermolenko E. I., Solovieva O. V., Serebriakova M. K., Shumikhina I. A., Suvorov A. N. Subpopulation composition of T-lymphocytes in patients with irritable intestinal syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;165(5): 22–28. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-22-28

✉ **Corresponding author:**

Ермоленко Елена Игоревна
Elena I. Ermolenko
Lermolenko1@yandex.ru

Кудрявцев Игорь Владимирович, к.б.н., с.н.с. отдела иммунологии

Серебрякова Мария Константиновна, н.с. отдела иммунологии

Соловьева Ольга Ивановна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии;
SPIN-код: 3909–5598

Шумихина Ирина Александровна, ст. лаборант кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии

Суворов Александр Николаевич, д.м.н., Член-корреспондент Российской Академии наук, заведующий отделом молекулярной микробиологии; заведующий кафедрой фундаментальных проблем медицины и медицинской технологии

Ермоленко Елена Игоревна, д.м.н., заведующий лабораторией биомедицинской микроэкологии; профессор кафедры физиологии

Igor V. Kudryavtsev, (PhD (Biology), senior researcher, department of immunology; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7204-7850>, Scopus ID: 56954696800

Maria K. Serebriakova, Research Associate, department of immunology; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2596-4220>; Scopus ID: 56419783900

Olga I. Solovieva, Cand. of Med. Sci., Associate Professor of the Department of Internal Diseases, Clinical Pharmacology and Nephrology

Irina A. Shumikhina, Laborant of the Department of Internal Diseases, Clinical Pharmacology and Nephrology

Alexander N. Suvorov, PhD, MD (Medicine), corresponding member; Chief of Department of Molecular Microbiology; head of the Department of Fundamental medicine and medical technologies

Elena I. Ermolenko, doctor of medical science, head of the laboratory of biomedical microecology; Professor of the Department of Physiology; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2569-6660>

Резюме

Проведено сравнительное исследование дифференцировки CD3+CD4+ лимфоцитов периферической крови здоровых волонтеров (n=30) и пациентов, страдающих синдромом раздраженной кишки (СРК, n=22) с использованием многоцветной проточной цитометрии.

У больных, страдающих СРК, уровень Т-хелперов центральной памяти (СМ), CD45RA–CD62L+ достоверно превышал значения группы контроля. Среди общей популяции CCR6+ СМ Th17 выявлены достоверные приросты процентного содержания DN Th17 (с 2,58% (1,55; 3,15) до 3,14% (2,53; 4,09) при p=0,011) и Th17.1 (с 9,42% (7,594 10,52) до 10,08% (10,33; 14,48) при p=0,002) при сравнении с контролем. Более того, при СРК показано изменение в субпопуляционном составе фолликулярных Т-хелперов (Tfh). Так, у больных СРК снижалось относительное содержание Tfh2 клеток и пока еще детально не охарактеризованных Tfh с фенотипом CXCR3+CCR6–CCR4+, тогда как уровень двух популяций Tfh, обладающих свойствами Th17 (DN Tfh17 и Tfh17.1) достоверно возрастал.

Обнаруженные изменения в составе Tfh позволяют предполагать наличие изменений в функционировании специфического гуморального иммунного ответа при рассматриваемом заболевании. Рассмотрение вопроса об участии этих клеток в патогенезе СРК стимуляции и дифференцировки В лимфоцитов — предмет дальнейших исследований.

Выявленные особенности субпопуляционный состав Т-лимфоцитов дополняют уже имеющиеся представления о механизмах возникновения данного заболевания и должны быть учтены при диагностике, терапии и профилактики осложнений данного заболевания.

Ключевые слова: проточная цитометрия, синдром раздраженного кишечника, CD4+ лимфоциты, Т-хелперы 17, фолликулярные Т-хелперы

Summary

A comparative study of differentiation of CD3+CD4+ peripheral blood lymphocytes of healthy volunteers (n=30) and patients with irritable bowel syndrome (IBS, n=22) was conducted using multicolored flow cytometry. In patients with IBS, The level of T-helpers of Central memory (CM), CD45RA–CD62L+ in patients with IBS significantly exceeded the values of the control group. Among the General population of CCR6+ CM Th17 there were significant increases in the percentage of DN Th17 (from 2.58% (1.55; 3.15) to 3.14% (2.53; 4.09) at p=0.011) and Th17.1 (from 9.42% (7.594 10.52) to 10.08% (10.33; 14.48) at p=0.002) when compared with the control. Moreover, IBS showed a change in the subpopulation composition of follicular T-helper cells (Tfh). Thus, in patients with IBS the relative content of Tfh2 cells and not yet described in detail Tfh with phenotype CXCR3+CCR6–CCR4+ decreased, while the level of two populations of Tfh with properties of Th17 (DN Tfh17 and Tfh17.1) significantly increased.

The detected changes in the composition of Tfh suggest the presence of changes in the functioning of a specific humoral immune response in this disease. Consideration of the participation of these cells in the pathogenesis of IBS stimulation and differentiation in lymphocytes — the subject of further research.

The revealed features of the subpopulation composition of T — lymphocytes complement the existing understanding of the mechanisms of occurrence of this disease and should be taken into account in the diagnosis, therapy and prevention of complications of this disease.

Keywords: flow cytometry, irritable bowel syndrome, CD4+ lymphocytes, Th17 cells, follicular Th cells

Введение

Одним из наиболее распространенных функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта является синдром раздраженной толстой кишки (СРК), встречаемость которого составляет в среднем 10–20% среди взрослого населения индустриально развитых стран с тенденцией к росту заболеваемости на 1% в год [1,2]. Согласно Римским критериям IV пересмотра, СРК – это функциональное расстройство кишечника, характеризующееся рецидивирующими болями в животе, ассоциированными с дефекацией или изменением ее ритма. Важными критериями СРК является наличие рецидивирующей абдоминальной боли, возникающей, минимум 1 день в неделю в последние 3 месяца, сочетающейся с 2 и более клиническими симптомами [3]. СРК – это заболевание со сложным патогенезом, включающим висцеральную гиперчувствительность, различные

нарушения моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), повышенную проницаемость кишечного барьера, изменения в микробиоценозе кишечника, в нейроэндокринной и иммунной системах [2].

При СРК в слизистой оболочке кишечника возникает так называемое «воспаление низкой степени активности» (англ. “Low-grade mucosal inflammation”), с преобладанием в клеточном инфильтрате тучных клеток, локализованных преимущественно в зоне нервных окончаний [4] При данной патологии в *lamina propria* различных отделов тонкой [5] и толстой кишки [6] увеличен уровень интраэпителиальных Т-лимфоцитов. Изменения в клеточном составе подслизистой оболочки кишечника тесно связаны с уровнем продукции провоспалительных цитокинов TNFα, IL-8, IL-6 и IL-1β [7].

У больных СКР выявлены существенные изменения в составе клеток не только на локальном (в кишечнике), но и на системном уровне [8, 9]. В периферической крови больных отмечено увеличение уровней различных маркеров воспаления, к числу которых относятся С-реактивный белок [10], а также ключевые провоспалительные цитокины – IL-1 β , IL-6 и TNF α [11]. Указанные изменения в цитокиновом статусе при СКР могут оказывать существенные влияния на процессы «поляризации» иммунного ответа на клеточном

уровне, которые в настоящее время остаются мало исследованными [8]. Единичные сообщения, свидетельствуют об активации В-лимфоцитов [12] и Т-лимфоцитов [13], циркулирующих в крови пациентов, страдающих СКР, без серьезной детализации клеточного состава на субпопуляционном уровне. Цель настоящего исследования – выявление особенностей субпопуляционного состава Т-лимфоцитов периферической крови больных СКР, представляется весьма актуальной задачей.

Материалы и методы

2.1. Характеристика пациентов.

В клиническое исследование были отобраны 22 пациента с диагнозом СКР, установленным согласно Римским критериям IV. В группу испытуемых вошли 8 мужчин (32%) и 17 женщин (68%). Средний возраст

в группе составлял 37,0 $\pm$ 8,05 (24–52) года. Группа сравнения была сформирована из 30 условно здоровых добровольцев, в том числе 14 мужчин (32%) и 16 женщин (68%). Средний возраст в группе – 41,9 $\pm$ 1,9 (18–59) года.

2.2. Анализ субпопуляционного состава Т-хелперов периферической крови.

Объектом исследования служила венозная кровь больных СКР и условно здоровых доноров, полученная путем пункции периферической вены и собранная в вакуумные пробирки с содержанием КЗЭДТА. Все исследования проводились в день взятия крови. Подготовку образцов для анализа и настройку проточного цитофлуориметра проводили в соответствии с общепринятыми рекомендациями [14]. Для анализа распределения

Т-хелперов по различным субпопуляциям использовали панель моноклональных антител и алгоритм выявления популяций, детально описанный ранее [15]. Пробы анализировали на проточном цитометре Navios™ (Beckman Coulter, США), оснащенном тремя диодными лазерами 405, 488 и 638 нм. Обработку данных проточной цитометрии осуществляли при помощи Navios Software v.1.2 и Kaluza™ v.1.5a (Beckman Coulter, США).

2.3. Статистическая обработка полученных результатов.

Статистическую обработку проводили при помощи программного обеспечения Statistica 8.0 (StatSoft, США) и GraphPad Prism 4.00 for Windows (GraphPad Prism Software Inc., США). Нормальность распределения проверяли по критерию согласия Пирсона

хи-квадрат. Результаты выражали в виде% позитивных клеток от искомой популяции и приводили в виде медианы и интерквартильного размаха (25%; 75%). Сравнение выборок проводили при помощи U-критерия Манна-Уитни.

Результаты

Общая характеристика Т-хелперов при СКР. При сравнении относительного содержания общей популяции Т-лимфоцитов с фенотипом CD3+ было показано, что больные СКР достоверно не отличались от группы контроля как по относительному (79,62% (75,86; 81,30) против 76,15% (72,63; 78,52), соответственно, при $p=0,053$), так и по абсолютному (1503 кл/мкл (1206; 1736) против 1343 кл/мкл (984; 1758), соответственно, при $p=0,227$) содержанию этих клеток в периферической крови. Уровни циркулирующих Th с фенотипом CD3+CD4+ находились в пределах общепринятых нормативных значений [14] и достоверно не отличался от таковых условно здоровых добровольцев (для относительных величин – 47,59% (42,98; 51,65) и 48,30% (43,66; 50,77) при $p=0,601$, а также 878 кл/мкл (660; 1136) и 836 кл/мкл (607; 1198) при $p=0,507$, соответственно).

Результаты анализа относительно и абсолютного содержания основных субпопуляций Th периферической крови, выявленных на основании анализа уровней экспрессии CD45RA и CD62L, свидетельствуют о том, что при СКР уровень

Т-хелперов центральной памяти (CM, CD45RA–CD62L+) достоверно превышает значения группы контроля, как по процентному (38,98% (35,42; 46,78) и 30,38% (25,71; 37,78), соответственно, при $p<0,001$), так и по абсолютному (325 кл/мкл (273; 448) и 223 кл/мкл (163; 315), соответственно, при $p=0,008$). Достоверных различий по уровням «наивных» клеток и клеток эффекторной памяти с фенотипами CD45RA+CD62L+ и CD45RA–CD62L–, соответственно, отмечено не было.

Анализ основных субпопуляций Т-хелперов при СКР. Среди CM Th достоверных различий по относительному содержанию основных типов «поляризованных» Т-хелперов отмечено не было. Так, уровни Th1 клеток, позитивных CXCR3 и негативных по остальным хемокиновым рецепторам, в группах больных СКР и сравнения составили больных составлял 13,25% (11,78; 16,05) и 13,91% (10,05; 17,11), соответственно, при $p=0,868$. Содержание CCR4+CXCR3–CCR6–CXCR5– Th2 с фенотипом находилось в пределах 11% (10,71% (9,09; 12,27) и 11,61% (10,50; 15,26), соответственно, при $p=0,240$). Тогда как значения, полученные

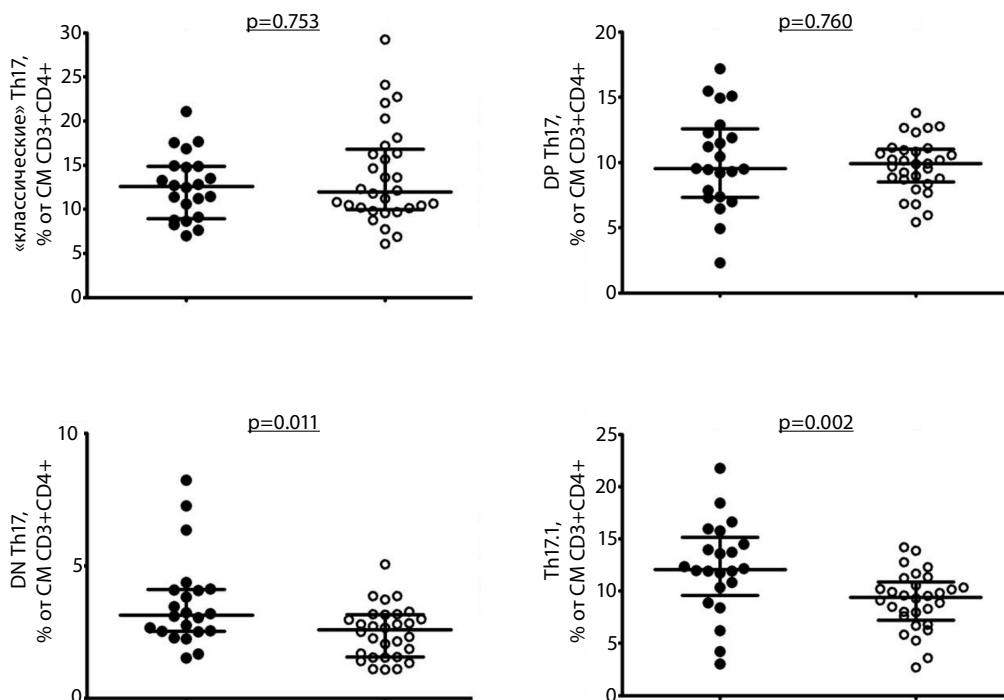


Рисунок 1.

Относительное содержание различных субпопуляций Th17 в периферической крови больных СРК.

Примечание:

Верхний ряд гистограмм (слева направо) – относительное содержание «классических» Th17 и DP Th17; нижний ряд гистограмм (слева направо) – DN Th17 и Th17.1, соответственно, в рамках общей популяции CCR6+ CM Th у больных СРК (черным, n=22) и условно здоровых добровольцев (белым, n=30). Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Med (Q25; Q75)). Для сравнения выборок использовался непараметрический критерий Манна-Уитни.

Figure 1.

The relative number Th17 subsets within total CCR6+ CM Th cells in peripheral blood from patients with IBS.

Note:

Upper row of histograms (from left to right): the relative numbers of «classical» Th17 and DP Th17 cells, respectively; lower row of histograms (from left to right): the relative numbers of DN Th17 and Th17.1 cells, respectively. Black circles – peripheral blood samples from patients with IBS (n=22), white circles – healthy control group (n=30). The data are presented as median with interquartile range (Q25; Q75). Differences between the groups calculated by nonparametric Mann-Whitney U-tests are shown.

для общей популяции Th17 (CCR6+CXC5–), также достоверно ($p=0,064$) не различались между обследованными группами и составляли 39,68% (33,68; 46,51) и 34,04% (30,87; 39,69). Содержание Tfh в обеих группах находилось в пределах 20% (20,05% (17,40; 22,43) и 18,31% (16,12; 22,57), соответственно, $p=0,585$).

Изменения в субпопуляционном составе Т-хелперов 17 (Th17) у больных с СРК. Th17 являются весьма гетерогенной популяцией клеток, в рамках которой на основании экспрессии двух хемокиновых рецепторов – CCR4 и CXCR3 – можно выявить четыре типа клеток, принципиально различающихся по спектру функций [16]. В рамках CCR6+CXC5– CM Th были выявлены «классические» Th17 с фенотипом CCR4+CXCR3–, так называемые «дважды-негативные» (от англ. «double-negative») или DN Th17 с фенотипом CCR4–CXCR3–, «дважды-позитивные» (от англ. «double positive») или DP Th17 с фенотипом CCR4+CXCR3+, а также Th17.1 клетки, экспрессирующие на своей поверхности только CXCR3 и способные проявлять как свойства сразу двух типов Т-хелперов – Th1 и Th17. Результаты сравнения относительного содержания этих популяций Th17 у больных СРК и группы контроля приведены на рисунке 1. Так, у больных СРК в циркуляции в рамках среди CM Т-хелперов повышался уровень DN Th17 (с 2,58% (1,55; 3,15) до 3,14% (2,53; 4,09) при $p=0,011$) и Th17.1 (с 9,42% (7,594; 10,52) до 10,08% (10,33; 14,48) при $p=0,002$), тогда как относительное содержание оставшихся двух подтипов Th17 – «классических» и «дважды-позитивных» – значимо не изменялось.

Изменения в субпопуляционном составе Тfh у больных СРК. В настоящее время отсутствует единая общепринятая панель моноклональных антител, которая бы применялась для оценки

субпопуляционного состава Тfh с использованием многоцветной проточной цитометрии. Анализ литературы позволяет выделить три основных подхода, направленных на выявления субпопуляций этих клеток [17]. Во-первых, это оценка уровней экспрессии хемокиновых рецепторов (в первую очередь, CXCR3 и CCR6); во-вторых, анализ плотности регуляторной молекулы PD-1 (CD279) и молекулы «хоуминга» в лимфоидную ткань CCR7 (CD197), и, наконец, последний подход основан на выявлении Т-хелперов, экспрессирующих на своей поверхности большое количество молекул коstimуляции В-клеток ICOS (CD278). В ходе данного исследования использовалась первая из описанных выше «тактик гейтирования» с небольшими авторскими модификациями, связанными с применением антител не только против CCR6 и CXCR3, но и против поверхностных CCR4, что позволило более точно выявить популяцию Тfh2 клеток, а также провести детальный анализ субпопуляционного состава Тfh17. Полученные результаты приведены в таблице 1.

Показано, что у больных СРК в рамках общей популяции фолликулярных Т-хелперов снижался относительное содержание Тfh2 клеток и Тfh с фенотипом CXCR3+CCR6–CCR4+. Вместе с тем, уровень двух популяций Тfh, обладающих свойствами Th17 (DN Тfh17 с фенотипом CXCR3–CCR6+CCR4– и Тfh17.1 с фенотипом CXCR3+CCR6+CCR4–) достоверно возрастал. Тогда как содержание Тfh1 клеток достоверно не различалось между анализируемыми группами. Изменения в субпопуляционном составе Тfh позволяют предполагать наличие изменений в функционировании специфического гуморального иммунного ответа у больных СРК, что предполагается изучить в ходе дальнейших исследований.

Таблица 1

Сравнительный анализ субпопуляционного состава циркулирующих Tfh у пациентов с СРК (n=22) и группы контроля (n=30). Результаты (% от популяции CXCR5+CD45RA-CD62L+ Т-хелперов) представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Med (Q25; Q75)).

Популяция Tfh Tfh subset	Фенотип Phenotype	Больные СРК IBS group	Контроль Control group	p
Tfh2	CXCR3-CCR6-CCR4+	6,29 (4,98; 8,54)	9,40 (6,50; 12,09)	0,005
DN Tfh17	CXCR3-CCR6+CCR4-	15,79 (12,39; 20,44)	11,41 (8,85; 14,01)	0,004
CCR4+ Tfh17	CXCR3-CCR6+CCR4+	17,61 (12,63; 22,12)	19,96 (16,11; 24,61)	0,176
Tfh1	CXCR3+CCR6-CCR4-	19,95 (17,06; 23,39)	19,21 (13,80; 22,39)	0,437
CXCR3+CCR6-CCR4+	CXCR3+CCR6-CCR4+	7,91 (5,61; 10,25)	11,22 (9,34; 16,44)	0,001
Tfh17.1	CXCR3+CCR6+CCR4-	10,90 (8,35; 12,52)	7,08 (5,58; 8,89)	0,002
DP Tfh17	CXCR3+CCR6+CCR4+	5,86 (3,71; 8,43)	6,72 (4,91; 9,51)	0,124

Table 1

The relative numbers of circulating memory Tfh subsets in IBS patients (n=22) and healthy control subjects (n=30). The data (% of Tfh subsets within total CXCR5+CD45RA-CD62L+ Th cells) are presented as median with interquartile range (Q25; Q75).

Обсуждение

В данном исследовании проведен анализ дифференцировки Th клеток периферической крови пациентов с СРК. Следует отметить, что состав CD4+ лимфоцитов при СРК в отличие от большого числа заболеваний, сопровождающихся аутоиммунными поражениями органов и систем таких, как коллагенозы, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, исследованы весьма мало. Данные литературы указывают на то, что в периферической крови больных СРК наблюдаются изменения, связанные со снижением уровня Th клеток и соотношения CD4/CD8 [18], увеличением уровня экспрессии основных маркеров, характеризующих уровень активации Т-лимфоцитов – CD25, CD69 и HLA-DR [13].

В рамках другого исследования было показано, что в ответ на стимуляцию *in vitro* лимфоциты больных СРК секретируют большее по сравнению с контролем количество IL-4 и IL-13 – цитокинов, характерных для «поляризованных» Th2 [19]. Однако, в сыворотке крови уровень этих цитокинов у больных СРК не отличается от такового у группы сравнения [20]. С другой стороны, в литературе имеются диаметрально противоположные данные об увеличении в крови больных цитокинов, свойственных для Th1 клеток [21]. Более того, анализ уровня мРНК в тканях воспаленного кишечника выявил увеличение уровней CXCL11 и его рецептора – CXCR3 – у больных СРК по сравнению с группой контроля [22].

Анализ собственных результатов также свидетельствует об увеличении уровней CXCR3-позитивных клеток среди Th17 и Tfh лимфоцитов, способных по градиенту CXCL11 проникать в очаг воспаления. Более того, полученные нами результаты указывают на ведущую роль CXCR3+ Th17 (в первую очередь, Th17.1) в патогенезе СРК. Повидимому, обнаруженное нами увеличение уровня Th17.1 в периферической крови может быть тесно связано с преимущественной дифференцировкой и «поляризацией» «наивных» клеток в сторону именно данной субпопуляции Th лимфоцитов у больных СРК. Известно, что Th17.1, способные к продукции IFN γ и IL-17, обнаруживались с большей частотой у больных с болезнью Крона в очагах воспаления [23]. Более того, именно эти клетки вовлечены в поддержание воспалительной реакции, приводящей к нарушению функционирования прилежащих тканей, вследствие чего, они рассматриваются в качестве «патогенной» и «провоспалительной» популяции всего пула Th17 [24].

Следует отметить, что субпопуляция DN Th17 была детально описана сравнительно недавно [16]. Однако по целому спектру своих функциональных и фенотипических характеристик эти клетки принципиально отличались от остальных подтипов Th17. Так, DN Th17 по сравнению с «классическими» Th17 экспрессировали больше мРНК IFN γ , IL-17A, IL-17F, MIP-3a/CCL20 и TNF α , а при сравнении с Th17.1 – на фоне увеличенной экспрессии IL-17A и IL-17F они обладали сниженной способностью к продукции IFN γ и TNF α . Что же касается синтеза и секреции *in vitro* цитокинов Th17, то при сравнении CCR6+DN Th17 с Th17 и Th17.1 было обнаружено, что именно CCR6+DN являются основными продуцентами IL-17F и IL-8, способных стимулировать продукцию провоспалительных цитокинов в различных клетках соединительной ткани и привлекать новые клетки в очаг воспаления. Более того, DN Th17 в зависимости от цитокинового микроокружения обладали способностью эффективно дифференцироваться как в сторону «Th17» или «Th1» [16].

В настоящее время клетки, обладающие некоторыми свойствами Th17, обнаружены среди Tfh – высоко специализированной популяции CD3+CD4+ лимфоцитов, способных регулировать специфический гуморальный иммунный ответ [25]. Нарушения в субпопуляционном составе Tfh позволяют предполагать наличие изменений в составе В-лимфоцитов у больных СРК. Роль Tfh клеток при СРК, сопровождающегося развитием так называемого малого воспаления вследствие увеличения популяции условно-патогенных (как правило грамотрицательных) бактерий, может быть весьма велика. Фолликулярные Т-хелперы необходимы для дифференцировки плазматических клеток и В-клеток памяти, поскольку они обладают рядом функций (в первую очередь, продукция IL-21 и экспрессия ко-стимуляционных молекул ICOS и лиганда для CD40), необходимых для эффективной помощи В-клеткам [26]. Повидимому, увеличение популяции этих клеток может стимулировать гуморальный специфический ответ, который ранее рассматривался лишь при аутоиммунных заболеваниях кишечника, таких как болезнь Крона и неспецифический язвенный колит. Рассмотрение вопроса об участии этих клеток в патогенезе СРК для стимуляции и дифференцировки В лимфоцитов будет рассмотрено в дальнейших исследованиях.

Заключение

Выявлены существенные изменения в иммунитете при СРК, которые проявляются в активации Т-лимфоцитов и их тонкой фенотипической дифференцировке, предполагающей возможные направления поляризации иммунного ответа. Сделано предположение, что увеличение субпопуляций Т-лимфоцитов, обеспечивающих запуск гуморального иммунитета, свидетельствует о компенсаторной реакции организма на воспаление с целью

элиминации очага бактериальной инфекции, или, если реакция будет развиваться по «негативному сценарию» – к развитию аутоиммунной патологии.

Выявленные особенности субпопуляционного состава Т-лимфоцитов при СРК дополняют уже имеющиеся представления о механизмах возникновения данного заболевания и должны быть учтены при диагностике, терапии и профилактики его осложнений.

Работа поддержана грантом Российского научного фонда №16-15-10085.

Литература | References

1. Маев И.В., Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А., Черемушкина Н.В. (2016). Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии IV. Consilium medicum – 2016. – Т. 18, № 8. – С. 79–85.
Maev I. V., Cheremushkin S. V., Kucheryavy Yu. A., Cheremushkina N. V. Irritable bowel syndrome. Rome IV criteria. Consilium Medicum. 2016; 8: 79–85 (In Russ.).
2. Drossman D. A., Hasler W. L. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. Gastroenterology. 2016, Vol. 150, № 6, pp. 1257–1261.
3. Саблин О.А., Ильчишина Т.А. Синдром раздраженного кишечника: обзор римских критериев IV с позиции российских клиницистов. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология – 2016. – Т. 136, № 12. – С. 92–100.
Sablin O. A., Ilchishina T. A. Irritable bowel syndrome: overview of rome criteria iv from the point of view of russian clinicians. Experimental and clinical gastroenterology. 2016; 136(12): 92–100 (In Russ.).
4. Piche T., Saint-Paul M.C., Dainese R. et al. Mast cells and cellularity of the colonic mucosa correlated with fatigue and depression in irritable bowel syndrome. Gut. 2008, Vol. 57, pp. 468–473.
5. Foley S., Garsed K., Singh G. et al. Impaired uptake of serotonin by platelets from patients with irritable bowel syndrome correlates with duodenal immune activation. Gastroenterology. 2011, Vol. 140, № 5, pp. 1434–1443.
6. İliaz R., Akyüz F., Yeğen G. et al. Does the number of mucosal immune cells differ in irritable bowel syndrome and its subtypes? Turk J Gastroenterol. 2018, Vol. 29, № 4 pp. 384–391.
7. Macsharry J., O'Mahony L., Fanning A. et al. Mucosal cytokine imbalance in irritable bowel syndrome. Scand J Gastroenterol. 2008, Vol. 43, № 12, pp. 1467–1476.
8. Бельмер С.В. Иммунологические аспекты синдрома раздраженного кишечника. Лечащий врач – 2016. – № 8. – С. 14–14.
Belmer S. V. Immunological aspects of irritable bowel syndrome. Lechaschiy Vrach. 2016; 8: 14–14 (In Russ.).
9. Matricon J., Meleine M., Gelot A. et al. Review article: Associations between immune activation, intestinal permeability and the irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2012, Vol. 36, № 11–12, pp. 1009–1031.
10. Hod K., Ringel-Kulka T., Martin C. F. et al. High-sensitive C-Reactive Protein as a Marker for Inflammation in Irritable Bowel Syndrome. J Clin Gastroenterol. 2016, Vol. 50, № 3, pp. 227–232.
11. Liebrechts T., Adam B., Bredack C. et al. Immune activation in patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology. 2007, Vol. 132, № 3, pp. 913–920.
12. Ohman L., Simrén M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2010, Vol. 7, № 3, pp. 163–173.
13. Ohman L., Isaksson S., Lindmark A. C. et al. T-cell activation in patients with irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol. 2009, Vol. 104, № 5, pp. 1205–1212.
14. Хайдуков С.В., Байдун Л.А., Зурочка А.В., Томоян А.А. Стандартизованная технология «исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлюориметров-анализаторов» (проект). Медицинская иммунология – 2012. – Т. 14, № 3. – С. 255–268.
Khaydukov S., Baidun L., Zurochka A., Totolyan A. Standardized technology “Research of lymphocytes subpopulation composition in peripheral blood using flow cytometry analyzers” (Draft). Medical Immunology (Russia). 2012; 14(3): 255–268. (In Russ.).
15. Кудрявцев И.В., Борисов А.Г., Кробинец И.И., Савченко А.А., Серебрякова М.К., Томоян А.А. Хемокиновые рецепторы на Т-хелперах различного уровня дифференцировки: основные субпопуляции. Медицинская иммунология. – 2016. – Т. 18, № 3. – С. 239–250.
Kudryavtsev I. V., Borisov A. G., Krobinec I. I., Savchenko A. A., Serebriakova M. K., Totolian A. A. Chemokine receptors at distinct differentiation stages of T-helpers from peripheral blood. Medical Immunology (Russia). 2016; 18(3): 239–250. (In Russ.).
16. Wacleche V. S., Goulet J. P., Gosselin A. et al. New insights into the heterogeneity of Th17 subsets contributing to HIV-1 persistence during antiretroviral therapy. Retrovirology. 2016, Vol. 13, № 1, pp. 59.
17. Ueno H., Banchereau J., Vinuesa C. G. Pathophysiology of T follicular helper cells in humans and mice. Nat Immunol. 2015, Vol. 16, № 2, pp. 142–152.
18. Stankiewicz W., Rongies W., Boder P. et al. Immunoregulatory disorders in irritable bowel syndrome. Central-European Journal of Immunology. 2011, Vol. 36, № 4, pp. 267–274.
19. Kindt S., Van Oudenhove L., Broekaert D. et al. Immune dysfunction in patients with functional gastrointestinal disorders. Neurogastroenterol Motil. 2009, Vol. 21, № 4, pp. 389–398.

20. Darkoh C., Comer L., Zewdie G., Harold S., Snyder N., Dupont H. L. Chemotactic chemokines are important in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. *PLoS One*. 2014, Vol. 9, № 3, pp. e93144.
21. O'Mahony L., McCarthy J., Kelly P. et al. Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology*. 2005, Vol. 128, № 3, pp. 541–551.
22. Shukla R., Ghoshal U., Ranjan P., Ghoshal U. C. Expression of Toll-like receptors, pro-, and anti-inflammatory cytokines in relation to gut microbiota in irritable bowel syndrome: the evidence for its micro-organic basis. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018, Vol. 24, № 4, pp. 628–642.
23. Ramesh R., Kozhaya L., McKeivitt K. et al. Pro-inflammatory human Th17 cells selectively express P-glycoprotein and are refractory to glucocorticoids. *J Exp Med*. 2014, Vol. 211, № 1, pp. 89–104.
24. Lee Y., Awasthi A., Yosef N. et al. Induction and molecular signature of pathogenic TH17 cells. *Nat Immunol*. 2012, Vol. 13, № 10, pp. 991–999.
25. Morita R., Schmitt N., Bentebibel S. E. et al. Human blood CXCR5(+)CD4(+) T cells are counterparts of T follicular cells and contain specific subsets that differentially support antibody secretion. *Immunity*. 2011, Vol. 34, № 1, pp. 108–121.
26. Crotty S. T follicular helper cell differentiation, function, and roles in disease. *Immunity*. 2014, Vol. 41, pp. 529–542.