

DOI: <https://doi.org/10.23868/gc375314>

Роль мелатонина в формировании Т-хелперных субпопуляций, одновременно синтезирующих маркёры Th17 и Treg

Е.М. Куклина, Н.С. Глебездина, И.В. Некрасова

Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения РАН — филиал Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения РАН, Пермь, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Один из основных гормонов эпифиза мелатонин обладает мультифункциональной активностью, в том числе способностью эффективно регулировать клетки иммунной системы. Под непосредственным контролем гормона находятся субпопуляции Th17 — Т-хелперов, продуцирующих интерлейкин-17, и Treg — регуляторных Т-клеток. В настоящее время установлено, что обе субпопуляции неоднородны и обладают высокой пластичностью, и именно неклассические варианты клеток Th17 и Treg играют ведущую роль в патогенезе различных заболеваний.

Цель исследования — оценить эффекты экзогенного мелатонина в отношении классических субпопуляций Th17 и Treg, а также неклассической популяции клеток, одновременно синтезирующей маркёры Т-хелперных субпопуляций Th17 и Treg.

Методы. Объектами исследования служили лейкоциты здоровых доноров. Дифференцировку клеток Th17 и Treg оценивали *in vitro* проточной цитометрией в ответ на поликлональную активацию (анти-CD3/CD28) — по наличию и уровню соответствующих маркёров. Вклад конкретных рецепторов в мелатонин-зависимую регуляцию клеток Treg и Th17 определяли ингибиторным анализом.

Результаты. Показано, что гормон в концентрации, соответствующей его уровню в периферической крови при фармакологическом использовании, способен не только регулировать формирование классических популяций Th17 и Treg, подавляя дифференцировку CD4⁺FOXP3⁺-Т-клеток, но и индуцировать образование Т-лимфоцитов, одновременно несущих маркёры клеток Th17 и Treg.

Заключение. Эффекты мелатонина в отношении и классических популяций Th17 и Treg, и неклассической популяции приводят к сдвигу баланса в направлении клеток Th17, что может вносить вклад в развитие воспаления при различных патологических ситуациях.

Ключевые слова: Th17; Treg; CD4⁺RORγt⁺FOXP3⁺-Т-клетки; мелатонин; мелатониновые рецепторы.

Для цитирования:

Куклина Е.М., Глебездина Н.С., Некрасова И.В. Роль мелатонина в формировании Т-хелперных субпопуляций, одновременно синтезирующих маркёры Th17 и Treg // Гены и клетки. 2023. Т. 17, № 4. С. 125–132. DOI: <https://doi.org/10.23868/gc375314>

DOI: <https://doi.org/10.23868/gc375314>

Melatonin role in formation of T helper subpopulations co-expressing Th17 and Treg markers

Elena M. Kuklina, Natalya S. Glebezdina, Irina V. Nekrasova

Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: One of the main pineal hormones, melatonin, has multifunctional activity including ability to effectively regulate immune cells. Subpopulations of Th17 (T helpers producing interleukin 17) and Treg (regulatory T cells) are under the hormone direct control. It has now been established that both subpopulations are heterogeneous, have high plasticity, and non-classical Th17/Treg variants play leading role in the pathogenesis of various diseases.

AIM: To evaluate exogenous melatonin effects on classical Th17 and Treg subpopulations, as well as non-classical population of cells co-expressing Th17 and Treg markers.

METHODS: The objects of the study were leukocytes of healthy donors. Differentiation of Th17 and Treg was assessed *in vitro* in response to polyclonal activation (anti-CD3/CD28) by the presence and level of corresponding markers using flow cytometry. The role of specific receptors in melatonin-dependent regulation of Treg and Th17 was determined by inhibitory analysis.

RESULTS: It has been shown that the hormone in concentration corresponding to its level in peripheral blood during pharmacological usage is able not only to regulate formation of classical Th17 and Treg populations by suppressing the differentiation of CD4⁺FOXP3⁺ cells, but also to induce formation of T lymphocytes that simultaneously express Th17 and Treg cells' markers.

CONCLUSION: The effects of melatonin on both classical Th17 and Treg populations and non-classical one lead to a shift in the balance towards Th17 cells, which may contribute to inflammation development in various pathological situations.

Keywords: Th17; Treg; CD4⁺RORγt⁺FOXP3⁺ T cells; melatonin; melatonin receptors.

To cite this article:

Kuklina EM, Glebezdina NS, Nekrasova IV. Melatonin role in formation of T helper subpopulations co-expressing Th17 and Treg markers. *Genes & cells*. 2022;17(4):125–132. DOI: <https://doi.org/10.23868/gc375314>

ВВЕДЕНИЕ

Гормон мелатонин, секретируемый в основном шишковидной железой, обладает широким спектром функций, в том числе способностью эффективно регулировать активность клеток иммунной системы [1–3]. Важными мишенями действия мелатонина в иммунной системе являются Т-лимфоциты, продуцирующие IL-17, — Th17, и регуляторные Т-клетки — Treg: обе субпопуляции имеют рецепторы для мелатонина — как мембранные (MT1/MT2), так и внутриклеточный (RORα) — и находятся под непосредственным контролем гормона [4, 5]. Клетки Th17 играют важную роль в защите организма от экстраклеточных патогенов, в развитии воспаления, в том числе аутоиммунного, а клетки Treg, выполняя реципрокные функции, участвуют в предупреждении развития аутоиммунных, аллергических процессов и реакций отторжения трансплантата [6–10]. Однако данные субпопуляции крайне неоднородны и обладают высокой пластичностью. Так, дифференцированные Th17 способны трансформироваться в IFNγ⁺Th17⁺-клетки, так называемые Th17/Th1-клетки [11], или в Treg [12], тогда как регуляторные Т-лимфоциты при поляризующих условиях транскрипцируются в IL-17-продуцирующие клетки [13, 14]. Механизмы пластичности наивных и зрелых клеточных популяций в полной мере не изучены, но этот процесс очень важен, поскольку именно неклассическим популяциям Th17 и Treg отводят в настоящее время ведущую роль в патогенезе различных заболеваний.

Цель исследования — оценка роли мелатонина в формировании Т-хелперных субпопуляций, одновременно синтезирующих маркеры Th17 и Treg.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе использовали лейкоциты здоровых небеременных женщин ($n=10$, средний возраст — $38,30 \pm 1,95$ года). От всех доноров получали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, которое было одобрено Комитетом по этике Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения РАН — филиала Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения РАН (протокол № 15 от 20 мая 2022 г.) и проведено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации (2013) об исследованиях с участием человека.

Лейкоциты выделяли из гепаринизированной венозной крови центрифугированием в градиенте плотности фиколла-верографина ($1,077$ г/см³; Pharmacia, Швеция). Из фракции мононуклеарных клеток получали Treg-обогащенную суспензию (CD4⁺CD25⁺-Т-лимфоциты) методом иммуномагнитной сепарации (R&D Systems, США). Фракционированные Т-клетки (1×10^6 кл./мл) культивировали в течение 48 ч в среде RPMI 1640 (Thermo Fisher Scientific, США) с добавлением 10% эмбриональной

телячьей сыворотки (Serva, Германия), 1 mM HEPES (Sigma-Aldrich, США), 2 mM L-глутамин (Serva, Германия) и 40 ед./мл гентамицина (Pharmacia, Швеция) при 37 °C и 5% CO₂ в двух вариантах: без активатора (спонтанный вариант) и в условиях поликлональной активации (система для активации на основе моноклональных антител к CD3/CD28; Invitrogen, США).

Синтез клетками транскрипционных факторов RORγt (маркера дифференцировки Th17) и FOXP3 (маркера Treg), а также внутриклеточного IL-17 определяли через 48 ч культивирования проточной цитометрией (CytoFLEX S; Beckman Coulter, США) с использованием моноклональных антител: анти-CD4-FITC, анти-RORγt-PerCP, анти-FOXP3-PE и анти-IL-17/IL-17A-PerCP (Biolegend, Novus Biologicals, R&D Systems, США). Оценивали как количество Т-клеток, несущих данные маркеры, так и среднюю интенсивность свечения в условных единицах (mean fluorescence intensity, MFI), отражающую уровень конкретного маркера в клетках.

Мелатонин (Sigma-Aldrich, США) вносили в культуру Т-клеток за 30 мин до активации в концентрациях, соответствующих фармакологическим уровням гормона в крови — 0,5 и 5 нг/мл [15]. Вклад мембранных мелатониновых рецепторов в реализацию эффектов гормона определяли с использованием соответствующих антагонистов — неселективного (лузиндол — для MT1/MT2) и селективного (4-P-PDOT — для MT2) [16]. Их вносили в интактную и стимулированную (CD3/CD28) культуру Т-клеток за 1 ч до активации.

Для контроля неспецифического связывания и выделения негативного по флуоресценции лимфоцитарного окна использовали соответствующие изотипические контроли: Mouse IgG2B-PerCP и Mouse IgG2B-PE (R&D Systems, США). Жизнеспособность лимфоцитов, определяемая в тесте с эозином после 48 ч культивирования, составляла 95–98%.

Статистический анализ выполняли с применением парного *t*-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование *in vitro* показало снижение содержания классических клеток Treg (CD4⁺FOXP3⁺-Т-клеток) в культуре интактных лимфоцитов в присутствии мелатонина (табл. 1), хотя в условиях поликлональной активации эффект гормона не выявлен. При этом блокада мембранных рецепторов для мелатонина отменяла супрессивный эффект гормона в отношении классической субпопуляции клеток Treg (количество CD4⁺FOXP3⁺-Т-клеток, спонтанный вариант: $4,510 \pm 0,847\%$ на фоне лузиндола, $3,810 \pm 0,648\%$ на фоне лузиндола и 0,5 нг/мл мелатонина, $p > 0,05$; $4,85 \pm 1,05\%$ на фоне 4-P-PDOT; $4,350 \pm 0,753\%$ на фоне 4-P-PDOT и 0,5 нг/мл мелатонина, $p > 0,05$). В отношении классической субпопуляции клеток Th17 (CD4⁺RORγt⁺-Т-клеток) статистически значимого

Таблица 1. Влияние мелатонина на дифференцировку клеток Th17 и Treg *in vitro*

Экспериментальные условия		Контроль	Концентрация мелатонина в культуре	
			0,5 нг/мл	5,0 нг/мл
Количество CD4 ⁺ RORγ	Спонтанный вариант	1,990±0,388	1,520±0,378	1,390±0,245
	Анти-CD3/CD28	13,70±3,82	12,80±2,72	14,20±3,72
Количество CD4 ⁺ FOXP3 ⁺ -T-клеток, %	Спонтанный вариант	6,260±0,871	3,380±0,725*	4,470±0,926
	Анти-CD3/CD28	26,60±5,31	23,90±3,46	27,20±5,41
Количество CD4 ⁺ RORγ	Спонтанный вариант	0,538±0,084	2,240±0,647*	1,350±0,482
	Анти-CD3/CD28	8,92±3,34	7,96±1,68	9,39±2,55
Соотношение CD4 ⁺ RORγ	Спонтанный вариант	0,334±0,054	0,589±0,150**	0,516±0,142
	Анти-CD3/CD28	0,596±0,116	0,679±0,170	0,685±0,184

* $p < 0,05$ при сопоставлении с контролем; ** $p = 0,05$ при сопоставлении с контролем.

действия мелатонина не обнаружено (см. табл. 1), хотя также имелась тенденция к снижению. Тем не менее баланс CD4⁺RORγ⁺/CD4⁺FOXP3⁺-T-клеток в присутствии гормона сдвигался в направлении клеток Th17 (см. табл. 1). Этот эффект был подтверждён и ростом соотношения уровня соответствующих транскрипционных факторов в клетке, который оценивали по средней интенсивности свечения (MFI RORγ⁺/MFI FOXP3, спонтанный вариант: 0,615±0,103 у.е. — контроль, 1,010±0,260 у.е. — на фоне 0,5 нг/мл мелатонина, $p > 0,05$; 1,070±0,202 — на фоне 5,0 нг/мл мелатонина, $p < 0,05$).

Более детальный анализ показал, что на уровне конкретного донора эффекты мелатонина в отношении CD4⁺RORγ⁺- и CD4⁺FOXP3⁺-T-клеток, как правило, однонаправленные, разница только в интенсивности воздействия: ингибирующее действие было выше в отношении FOXP3, а стимулирующее — для RORγ⁺ (рис. 1). По-видимому, мелатонин в данном случае регулирует ранние этапы дифференцировки клеток Th17 и Treg, общие для обеих субпопуляций [17]. В итоге преимущественное развитие получают клетки Th17. Эти результаты согласуются с полученными нами ранее данными для нефракционированной культуры интактных CD4⁺-T-лимфоцитов [5, 18].

Важно отметить, что в культуре интактных T-лимфоцитов мелатонин в фармакологической концентрации 0,5 нг/мл существенно увеличивал количество CD4⁺-T-клеток, одновременно синтезирующих маркёры как Treg (FOXP3), так и Th17 (RORγ⁺) (см. табл. 1, рис. 2).

Более того, соотношение уровней транскрипционных факторов RORγ⁺/FOXP3, оцениваемых по средней интенсивности свечения, в таких клетках было повышено в присутствии гормона (MFI RORγ⁺/MFI FOXP3 в CD4⁺RORγ⁺FOXP3⁺-T-клетках, спонтанный вариант:

0,514±0,078 у.е. — контроль, 1,260±0,339 у.е. — на фоне 0,5 нг/мл мелатонина, $p < 0,05$; 0,463±0,062 у.е. — на фоне 5,0 нг/мл мелатонина, $p > 0,05$). Данный эффект подтверждался также присутствием в соответствующих пробах IL-17-продуцирующих лимфоцитов, несущих маркёр регуляторных клеток FOXP3, и тенденцией к повышению количества этих клеток на фоне мелатонина (количество CD4⁺IL-17⁺FOXP3⁺-T-клеток, спонтанный вариант, $n=4$: 0,723±0,161% — контроль, 3,240±0,941% — на фоне 0,5 нг/мл мелатонина, $p > 0,05$; 1,670±0,441% — на фоне 5,0 нг/мл мелатонина, $p > 0,05$). Строго говоря, такая неклассическая субпопуляция может быть результатом как редифференцировки Treg или Th17 [19], так и первичной дифференцировки наивных CD4⁺-T-клеток, также присутствующих в культуре, однако, учитывая показанное выше мелатонин-зависимое снижение уровня CD4⁺FOXP3⁺-T-клеток, речь идёт, по-видимому, о первом варианте, т.е. о приобретении регуляторными T-клетками маркёров и свойств провоспалительной субпопуляции Th17.

Способность субпопуляции клеток Treg дифференцироваться в IL-17-продуцирующие клетки *in vitro* продемонстрирована и ранее в работе Н.А.Р.М. Коепен с соавт. [13]: она существенно усиливалась в условиях провоспалительного окружения и была ассоциирована с эпигенетической модификацией, в частности с деацетилированием в FOXP3-домене. Наряду с этим CD4⁺IL-17⁺FOXP3⁺-T-лимфоциты были выявлены *in vivo*, причём заметное повышение содержания данной субпопуляции было отмечено у пациентов с органоспецифичными аутоиммунными патологиями, такими как склеродермия [20] и псориаз [21]. Приведённые выше данные свидетельствуют о том, что мелатонин в фармакологических концентрациях может вносить вклад в этот процесс.

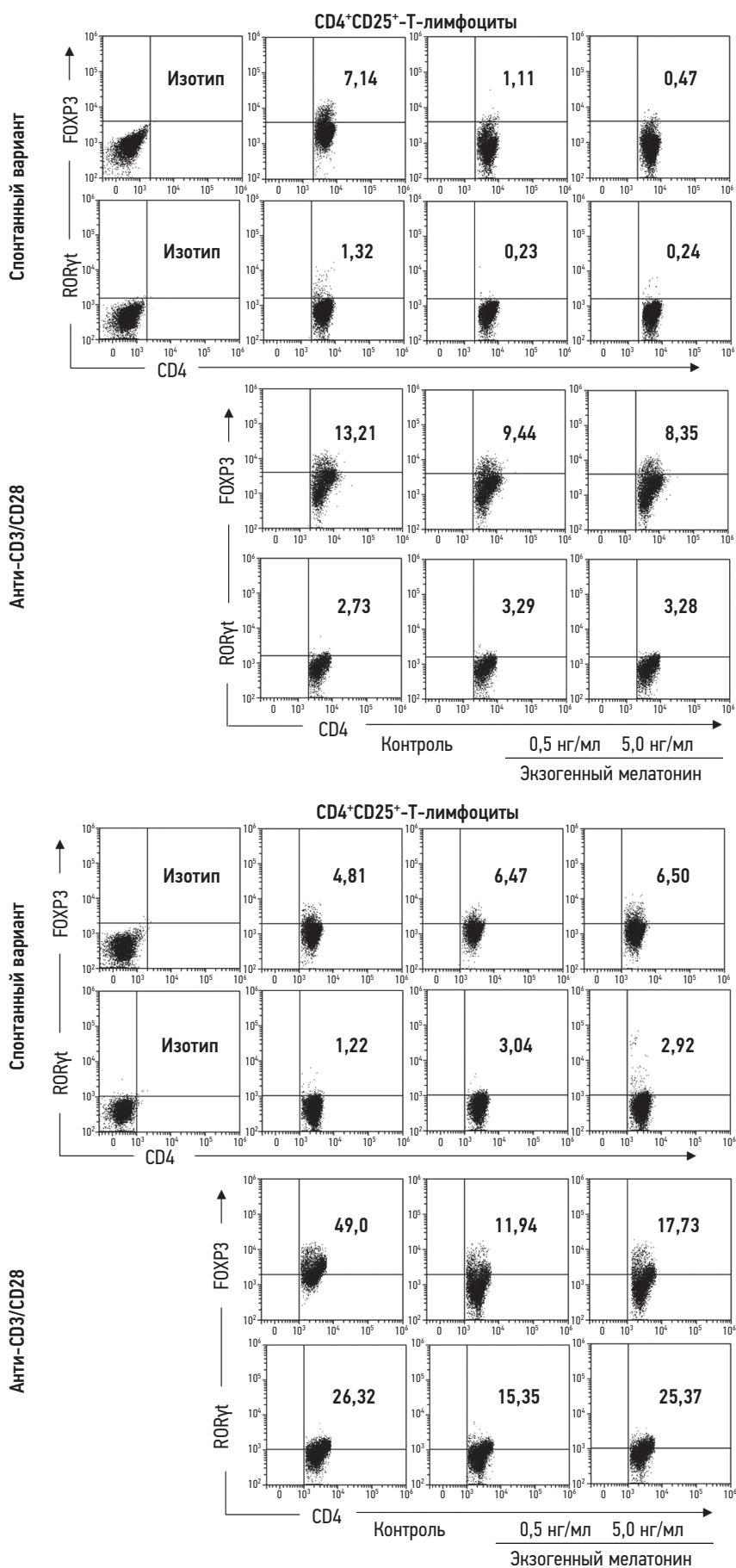


Рис. 1. Эффекты мелатонина в отношении дифференцировки клеток Th17 и Treg.

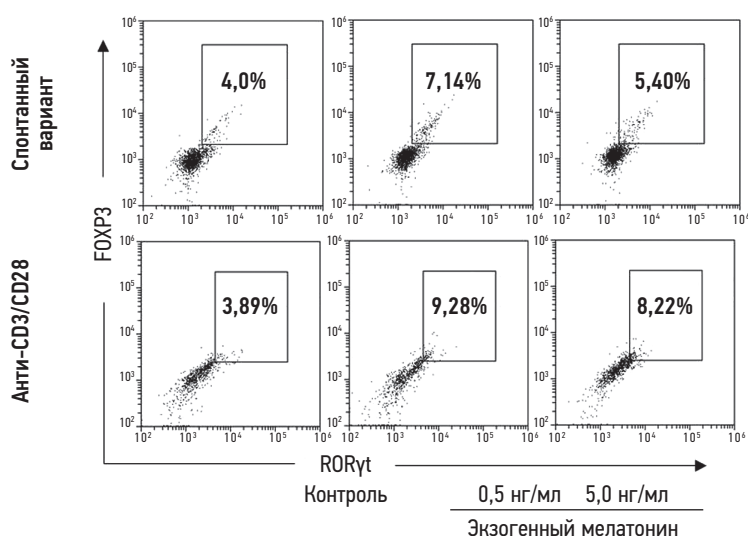


Рис. 2. Роль мелатонина в дифференцировке Т-лимфоцитов, одновременно несущих маркёры клеток Th17 и Treg.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое исследование позволяет сделать следующие выводы:

- 1) мелатонин в концентрации, соответствующей его уровню в периферической крови при фармакологическом использовании, способен стимулировать дифференцировку Т-лимфоцитов, одновременно несущих маркёры Т-хелперных субпопуляций Th17 и Treg;
- 2) эффекты гормона в отношении классических субпопуляций Th17 и Treg, как правило, однонаправлены, но различны по интенсивности воздействия, что в итоге приводит к сдвигу баланса в направлении клеток Th17;
- 3) в реализации выявленных эффектов мелатонина частично задействованы мембранные рецепторы MT1/MT2.

Выявленные эффекты мелатонина в отношении как классических субпопуляций Th17 и Treg, так и клеток, одновременно синтезирующих ключевые маркёры

Т-хелперных субпопуляций Th17 и Treg, указывают на способность гормона сдвигать баланс в направлении провоспалительной субпопуляции клеток Th17, что может вносить вклад в развитие воспаления при различных патологических ситуациях.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда и Пермского края в рамках научного проекта № 22-25-20121.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Drazen D.L., Klein S.L., Yellon S.M., Nelson R.J. In vitro melatonin treatment enhances splenocyte proliferation in prairie voles // *J Pineal Res.* 2000. Vol. 28, N 1. P. 34–40. doi: 10.1034/j.1600-079x.2000.280105.x
2. Arias J., Melean E., Valero N., et al. Efecto de la melatonina sobre la proliferación linfocitaria y la producción de interleucina-2 (IL-2) e interleucina-1 beta (IL-1 beta) en esplenocitos de ratón // *Investigación clínica.* 2003. Vol. 44, N 1. P. 41–50. (In Spain).
3. Espino J., Rodríguez A.B., Pariente J.A. The inhibition of TNF- α -induced leucocyte apoptosis by melatonin involves membrane receptor MT1/MT2 interaction // *J Pineal Res.* 2013. Vol. 54, N 4. P. 442–452. doi: 10.1111/jpi.12042
4. Kuklina E.M. Melatonin as potential inducer of Th17 cell differentiation // *Med Hypotheses.* 2014. Vol. 83, N 3. P. 404–406. doi: 10.1016/j.mehy.2014.07.006
5. Кукулина Е.М., Глебездина Н.С., Некрасова И.В. Роль мелатонина в контроле дифференцировки Т-лимфоцитов, продуцирующих интерлейкин-17 (Th17) // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2015. Т. 160, № 11. С. 604–607.
6. Bedoya S.K., Lam B., Lau K., et al. Th17 cells in immunity and autoimmunity // *Clin Dev Immunol.* 2013. Vol. 2013. P. 986789. doi: 10.1155/2013/986789
7. Jadidi-Niaragh F., Mirshafiey A. Th17 cell, the new player of neuroinflammatory process in multiple sclerosis

rosis // *Scand J Immunol.* 2011. Vol. 74, N 1. P. 1–13. doi: 10.1111/j.1365-3083.2011.02536.x

8. Kanamori M., Nakatsukasa H., Okada M., et al. Induced regulatory T cells: their development, stability, and applications // *Trends Immunol.* 2016. Vol. 37, N 11. P. 803–811. doi: 10.1016/j.it.2016.08.012

9. Jeffery H.C., Braitch M.K., Brown S., Oo Y.H. Clinical potential of regulatory T cell therapy in liver diseases: an overview and current perspectives // *Front Immunol.* 2016. Vol. 7. P. 334. doi: 10.3389/fimmu.2016.00334

10. Shevyrev D., Tereshchenko V. Treg heterogeneity, function, and homeostasis // *Front Immunol.* 2020. Vol. 10. P. 3100. doi: 10.3389/fimmu.2019.03100

11. Cosmi L., Liotta F., Maggi E., et al. Th17 cells: new players in asthma pathogenesis // *Allergy.* 2011. Vol. 66, N 8. P. 989–998. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02576.x

12. Gagliani N., Amezcu Vesely M.C., Iseppon A., et al. Th17 cells transdifferentiate into regulatory T cells during resolution of inflammation // *Nature.* 2015. Vol. 523, N 7559. P. 221–225. doi: 10.1038/nature14452

13. Koenen H.J.P.M., Smeets R.L., Vink P.M., et al. Human CD25^{high}Foxp3^{pos} regulatory T cells differentiate into IL-17-producing cells // *Blood.* 2008. Vol. 112, N 6. P. 2340–2352. doi: 10.1182/blood-2008-01-133967

14. Komatsu N., Okamoto K., Sawa S., et al. Pathogenic conversion of Foxp3⁺ T cells into TH17 cells in autoimmune arthritis // *Nat Med.* 2014. Vol. 20, N 1. P. 62–68. doi: 10.1038/nm.3432

15. Gooneratne N.S., Edwards A.Y.Z., Zhou C., et al. Melatonin pharmacokinetics following two different oral surge-sustained release

doses in older adults // *J Pineal Res.* 2012. Vol. 52, N 4. P. 437–445. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00958.x

16. Cecon E., Oishi A., Jockers R. Melatonin receptors: molecular pharmacology and signalling in the context of system bias // *Br J Pharmacol.* 2018. Vol. 175, N 16. P. 3263–3280. doi: 10.1111/bph.13950

17. Prado D.S., Cattley R.T., Shipman C.W., et al. Synergistic and additive interactions between receptor signaling networks drive the regulatory T cell versus T helper 17 cell fate choice // *J Biol Chem.* 2021. Vol. 297, N 6. P. 101330. doi: 10.1016/j.jbc.2021.101330

18. Глебздина Н.С., Олина А.А., Некрасова И.В., Куклина Е.М. Молекулярные механизмы контроля дифференцировки регуляторных т-лимфоцитов экзогенным мелатонином // *Доклады Академии наук.* 2019. Т. 484, № 2. С. 224–227. doi: 10.31857/S0869-56524842224-227

19. Yazdani M.R., Khosropanah S., Doroudchi M. Interleukin-17 production by CD4⁺CD45RO⁺Foxp3⁺ T cells in peripheral blood of patients with atherosclerosis // *Arch Med Sci Atheroscler Dis.* 2019. Vol. 4. P. 215–224. doi: 10.5114/amsad.2019.87525

20. Liu X., Gao N., Li M., et al. Elevated levels of CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ T cells in systemic sclerosis patients contribute to the secretion of IL-17 and immunosuppression dysfunction // *PLoS One.* 2013. Vol. 8, N 6. P. e64531. doi: 10.1371/journal.pone.0064531

21. Bovenschen H.J., van de Kerkhof P.C., van Erp P.E., et al. Foxp3⁺ regulatory T cells of psoriasis patients easily differentiate into IL-17A-producing cells and are found in lesional skin // *J Invest Dermatol.* 2011. Vol. 131, N 9. P. 1853–1860. doi: 10.1038/jid.2011.139

REFERENCES

1. Drazen DL, Klein SL, Yellon SM, Nelson RJ. In vitro melatonin treatment enhances splenocyte proliferation in prairie voles. *J Pineal Res.* 2000;28(1):34–40. doi: 10.1034/j.1600-079x.2000.280105.x

2. Arias J, Melean E, Valero N, et al. Efecto de la melatonina sobre la proliferación linfocitaria y la producción de interleucina-2 (IL-2) e interleucina-1 beta (IL-1 beta) en esplenocitos de ratón. *Investigación clínica.* 2003;44(1):41–50. (In Spain).

3. Espino J, Rodríguez AB, Pariente JA. The inhibition of TNF- α -induced leucocyte apoptosis by melatonin involves membrane receptor MT1/MT2 interaction. *J Pineal Res.* 2013;54(4):442–452. doi: 10.1111/jpi.12042

4. Kuklina EM. Melatonin as potential inducer of Th17 cell differentiation. *Med Hypotheses.* 2014;83(3):404–406. doi: 10.1016/j.mehy.2014.07.006

5. Kuklina EM, Glebezdina NS, Nekrasova IV. Role of melatonin in the regulation of differentiation of t cells producing interleukin-17 (Th17). *Bull Exp Biol Med.* 2016;160(5):656–658.

6. Bedoya SK, Lam B, Lau K, et al. Th17 cells in immunity and autoimmunity. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:986789. doi: 10.1155/2013/986789

7. Jadidi-Niaragh F, Mirshafiey A. Th17 cell, the new player of neuroinflammatory process in multiple sclerosis. *Scand J Immunol.* 2011;74(1):1–13. doi: 10.1111/j.1365-3083.2011.02536.x

8. Kanamori M, Nakatsukasa H, Okada M, et al. Induced regulatory T cells: their development, stability, and applications. *Trends Immunol.* 2016;37(11):803–811. doi: 10.1016/j.it.2016.08.012

9. Jeffery HC, Braitch MK, Brown S, Oo YH. Clinical potential

of regulatory T cell therapy in liver diseases: an overview and current perspectives. *Front Immunol.* 2016;7:334. doi: 10.3389/fimmu.2016.00334

10. Shevyrev D, Tereshchenko V. Treg heterogeneity, function, and homeostasis. *Front Immunol.* 2020;10:3100. doi: 10.3389/fimmu.2019.03100

11. Cosmi L, Liotta F, Maggi E, et al. Th17 cells: new players in asthma pathogenesis. *Allergy.* 2011;66(8):989–998. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02576.x

12. Gagliani N, Amezcu Vesely MC, Iseppon A, et al. Th17 cells transdifferentiate into regulatory T cells during resolution of inflammation. *Nature.* 2015;523(7559):221–225. doi: 10.1038/nature14452

13. Koenen HJPM, Smeets RL, Vink PM, et al. Human CD25^{high}Foxp3^{pos} regulatory T cells differentiate into IL-17-producing cells. *Blood.* 2008;112(6):2340–2352. doi: 10.1182/blood-2008-01-133967

14. Komatsu N, Okamoto K, Sawa S, et al. Pathogenic conversion of Foxp3⁺ T cells into TH17 cells in autoimmune arthritis. *Nat Med.* 2014;20(1):62–68. doi: 10.1038/nm.3432

15. Gooneratne NS, Edwards AYZ, Zhou C, et al. Melatonin pharmacokinetics following two different oral surge-sustained release doses in older adults. *J Pineal Res.* 2012;52(4):437–445. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00958.x

16. Cecon E, Oishi A, Jockers R. Melatonin receptors: molecular pharmacology and signalling in the context of system bias. *Br J Pharmacol.* 2018;175(16):3263–3280. doi: 10.1111/bph.13950

17. Prado DS, Cattley RT, Shipman CW, et al. Synergistic and additive interactions between receptor signaling networks drive the regulatory T cell versus T helper 17 cell fate choice. *J Biol Chem.* 2021;297(6):101330. doi: 10.1016/j.jbc.2021.101330
18. Glebezdina NS, Olina AA, Nekrasova IV, et al. Molecular mechanisms of control of differentiation of regulatory T-lymphocytes by exogenous melatonin. *Dokl Biochem Biophys.* 2019;484(1):13–16. doi: 10.1134/S1607672919010058
19. Yazdani MR, Khosropanah S, Doroudchi M. Interleukin-17 production by CD4+CD45RO+Foxp3+ T cells in peripheral blood

- of patients with atherosclerosis. *Arch Med Sci Atheroscler Dis.* 2019;4:215–224. doi: 10.5114/amsad.2019.87525
20. Liu X, Gao N, Li M, et al. Elevated levels of CD4+CD25+FoxP3+ T cells in systemic sclerosis patients contribute to the secretion of IL-17 and immunosuppression dysfunction. *PLoS One.* 2013;8(6):e64531. doi: 10.1371/journal.pone.0064531
21. Bovenschen HJ, van de Kerkhof PC, van Erp PE, et al. Foxp3+ regulatory T cells of psoriasis patients easily differentiate into IL-17A-producing cells and are found in lesional skin. *J Invest Dermatol.* 2011;131(9):1853–1860. doi: 10.1038/jid.2011.139

ОБ АВТОРАХ

*** Глебездина Наталья Сергеевна**, к.б.н.;
адрес: Россия, 614081, Пермь, ул. Голева, д. 13;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9891-0509>;
eLibrary SPIN: 3985-4887;
e-mail: glebezdina_n@mail.ru

Куклина Елена Михайловна, д.б.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2173-2724>;
eLibrary SPIN: 7871-8575;
e-mail: ibis_07@mail.ru

Некрасова Ирина Валерьевна, к.б.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6706-5912>;
eLibrary SPIN: 8706-1904;
e-mail: nirina5@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

*** Natalya S. Glebezdina**, Cand. Sci. (Biol.);
address: 13 Goleva street, 614081 Perm, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9891-0509>;
eLibrary SPIN: 3985-4887;
e-mail: glebezdina_n@mail.ru

Elena M. Kuklina, Dr. Sci. (Biol.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2173-2724>;
eLibrary SPIN: 7871-8575;
e-mail: ibis_07@mail.ru

Irina V. Nekrasova, Cand. Sci. (Biol.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6706-5912>;
eLibrary SPIN: 8706-1904;
e-mail: nirina5@mail.ru