



Стагниева И.В., Затуливетрова Д.О. ✉, Тодоров С.С., Стагниева С.Д.
Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Эндотипирование хронического аденоидита по данным иммуногистохимического исследования

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Стагниева И.В., Затуливетрова Д.О. – концепция и дизайн исследования; Стагниева И.В., Затуливетрова Д.О., Стагниева С.Д., Тодоров С.С. – сбор и обработка материала, написание текста; Стагниева И.В. – редактирование.

Этическое заявление: проведение исследования одобрено на заседании локального независимого этического комитета Ростовского государственного медицинского университета 21.10.2021 (протокол № 16/21).

Информированное согласие: до включения пациентов в исследование (в том числе и в контрольную группу) было получено информированное согласие родителей / законных представителей.

Подана: 25.01.2025

Принята: 15.04.2025

Контакты: emuviz@yandex.ru

Резюме

Введение. Хронический аденоидит – мультифакторное заболевание, которое значительно ухудшает качество жизни ребенка. Различная этиология и прогноз хронического аденоидита у детей позволяют предположить несколько вариантов эндотипов заболевания. В настоящее время при хроническом аденоидите не определены специфические маркеры, которые оптимизировали бы тактику лечения, ориентированную на конкретного ребенка.

Цель. Эндотипирование хронического аденоидита по данным иммуногистохимического исследования глоточной миндалины.

Материалы и методы. Иммуногистохимическому исследованию подлежали 215 глоточных миндалин, полученных в результате аденотомии по поводу гипертрофии аденоидов у пациентов с диагнозом «хронический аденоидит» в возрасте 3–15 лет. Исследование ткани глоточных миндалин проводили с моноклональными антителами к IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-5, IL-17, IL-6, IL-8, IL-33, IL-35, IL-22, TGF- β 1. Для общей оценки уровня экспрессии каждого цитокина вычислялся суммарный балл с помощью методики интерпретации иммунореактивности, основанный на иммуногистохимическом счете H-score. В работе использована методика иерархической кластеризации Уорда. Распределение пациентов по полу и периодам детского возраста в основной и контрольной группах было полностью сопоставимо ($p=0,194$).

Результаты. Методом кластерного анализа было выделено 4 кластера, различающихся по морфологическим изменениям и экспрессии иммунологических маркеров в ткани глоточной миндалины. У 22% пациентов определен Th-17-эндотип, проявляющийся хроническим бактериальным воспалением; у 22% – Th-1-эндотип с признаками персистенции вирусной инфекции; у 25,5% – Treg-эндотип, сопровождающийся гипертрофией глоточной миндалины, и у 12,3% – Th-2-эндотип с признаками аллергического воспаления. Смешанные Th1-/Th2- и Th1-/Th17-субэндотипы определены у 13,8 и 16,4% пациентов соответственно, что может свидетельствовать об обострении хронического аденоидита.

Заключение. Лечение хронического аденоидита должно проводиться персонализированно, с учетом эндотипа, выявленного у пациента.

Ключевые слова: хронический аденоидит, эндотип, дети, гипертрофия глоточной миндалины, иммуногистохимическое исследование

Stagnieva I., Zatulivetrova D. ✉, Todorov S., Stagniev S.
Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Endotyping of Chronic Adenoiditis according to Immunohistochemical Study Data

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Stagnieva I., Zatulivetrova D. – study concept and design; Stagnieva I., Zatulivetrova D., Todorov S., Stagniev S. – material collecting and processing, text writing; Stagnieva I. – editing.

Ethics statement: the research was approved at the meeting of the local independent ethics committee of the Rostov State Medical University the 21st of October 2021 (Protocol No. 16/21).

Informed consent: informed consents were obtained from parents/legal representatives prior to patients' enrollment in the study (including for the control group).

Submitted: 25.01.2025

Accepted: 15.04.2025

Contacts: emuviz@yandex.ru

Abstract

Introduction. Chronic adenoiditis is a multifactorial disease that significantly worsens the quality of life in children. Various etiologies and prognoses of chronic adenoiditis in children suggest several variants of the disease endotypes. Currently, no specific markers have been identified for chronic adenoiditis that would optimize child-specific treatment tactics.

Purpose. To perform chronic adenoiditis endotyping according to the pharyngeal tonsil immunostaining.

Materials and methods. Immunohistochemical study was carried out on 215 pharyngeal tonsil obtained as a result of adenotomy due to the hypertrophy of adenoids in patients diagnosed with chronic adenoiditis aged 3 to 15 years. The examination of the pharyngeal tonsil tissue was carried out with monoclonal antibodies to IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-5, IL-17, IL-6, IL-8, IL-33, IL-35, IL-22, and TGF- β 1. For the global assessment of every cytokine expression level, a total score was calculated using the immunoreactivity interpretation technique based on the immunohistochemical H-score. Ward's hierarchical clustering technique was used in the study. The distribution of patients by gender and childhood periods in both main and control groups was completely comparable ($p=0.194$).

Results. Cluster analysis was used to identify four clusters, differing in morphological changes and expression of immunological markers in the pharyngeal tonsil tissue. 22% of patients had Th-17 endotype with chronic bacterial inflammation, 22% had Th-1 endotype with signs of viral infection, 25.5% had Treg endotype with hypertrophy of the pharyngeal tonsil, and 12.3% had Th-2-endotype with allergic inflammation signs. Mixed Th1/Th2 and Th1/Th17 subendotypes were identified in 13.8 and 16.4% of patients, respectively, which might indicate the exacerbation of chronic adenoids.

Conclusion. Thus, the treatment of chronic adenoiditis should be personalized, taking into account the endotype identified in the patient.

Keywords: chronic adenoiditis, endotype, children, hypertrophy of adenoids immunohistochemical study

■ ВВЕДЕНИЕ

Хронический аденоидит – мультифакторное заболевание, которое значительно ухудшает качество жизни ребенка. Распространенность хронического аденоидита в детском возрасте в России и в мире достигает 35% [1, 2]. Персистирующий характер воспаления приводит к повышению антигенной нагрузки на иммунокомпетентные клетки с формированием гиперплазии лимфоидной ткани. Различная этиология и прогноз хронического аденоидита у детей позволяют предположить несколько вариантов патогенеза заболевания. Пациенты с одинаковым клиническим фенотипом имеют разные патогенетические механизмы формирования хронического воспаления, которые обусловлены особенностями иммунного ответа. Эндотипирование позволит классифицировать случаи хронического аденоидита на основе иммунологических маркеров и четко определить показания к консервативному и хирургическому лечению. Аденоотомия является эффективным методом лечения гипертрофии аденоидов, но в ряде случаев это не приводит к удовлетворительным результатам лечения хронического аденоидита. Поиск маркеров эндотипа при заболеваниях верхних дыхательных путей позволяет провести диагностику и назначить биологическую терапию до развития тяжелых осложнений [3, 4]. Определение эндотипа хронического аденоидита позволит не только назначить персонализированную терапию, но и оценить ее эффективность. В настоящее время при хроническом аденоидите не определены специфические маркеры, которые оптимизировали бы тактику лечения, ориентированную на конкретного ребенка.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эндотипирование хронического аденоидита по данным иммуногистохимического исследования глоточной миндалины.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Иммуногистохимическому исследованию подлежали 215 глоточных миндалин, полученных в результате аденоотомии по поводу гипертрофии аденоидов у пациентов с диагнозом «хронический аденоидит» в возрасте 3–15 лет. В качестве контрольной группы были взяты образцы ткани глоточной миндалины 20 детей в возрасте от 4 до 13 лет, оперированных по иным причинам, таким как искривление перегородки носа, кисты верхнечелюстных пазух, переломы костей носа и прочие невоспалительные заболевания. Распределение пациентов по полу и периодам детского возраста в основной и контрольной группах было полностью сопоставимо ($p=0,194$).

Для иммуногистохимического исследования использовалась система детекции на основе пероксидазы и диаминобензидина (DAB-хромогена) и жидкие концентрированные первичные моноклональные мышиные антитела к цитокинам IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-5, IL-17, IL-6, IL-8, IL-33, IL-35, IL-22, TGF- β 1. Парафиновые микротомные срезы

докрашивали гематоксилином Майера. Микроскопию и фотографирование полученных препаратов осуществляли с помощью микроскопа Leica 1000DM (Германия) с цифровой обработкой полученных данных. Локализация экспрессии цитокинов оценивалась в следующих основных гистологических структурах глоточной миндалины: крипты, собственные пластинки слизистой, герминативные центры, мантийная и маргинальные зоны лимфоидных фолликулов, межфолликулярная, богатая Т-клетками зона. Интенсивность реакции (i) оценивалась полуколичественным методом, от 0 до 3 баллов, где отсутствие реакции соответствует 0, слабая реакция – 1, умеренно выраженная – 2 и выраженная – 3. Площадь экспрессии каждого цитокина в исследуемом тканевом образце, или процент позитивно окрашенных клеток на каждом уровне интенсивности (Pi), оценивалась в процентах от 0 до 100% в 1 поле зрения при увеличении $\times 400$: 0 – отсутствие экспрессии; 0,1–24,9% позитивных клеток – 1 балл; 25–49,9% – 2 балла; 50–74,9% – 3 балла; 75% и более – 4 балла. Для общей оценки уровня экспрессии каждого интерлейкина вычислялся суммарный балл с помощью методики интерпретации иммунореактивности, основанный на иммуногистохимическом счете H-score. В данной формуле итоговый балл (H) рассчитывается как сумма i, умноженных на P_i, согласно уравнению $H\text{-score} = (0P_{i0}) + (1P_{i1}) + (2P_{i2}) + (3P_{i3})$. Таким образом, этот балл находится в диапазоне от 0 до 300. Стандартизированные показатели были ранжированы относительно показателей контрольной группы.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Ранее нами было проведено исследование маркеров сыворотки крови [5], где с помощью кластерного анализа выделено 4 кластера (эндотипа хронического аденоидита). В результате иерархической кластеризации (метод Уорда) результатов экспрессии маркеров в тканях миндалин было выделено 4 кластера. По итогам сравнения средних 4 кластеров методом дисперсионного анализа найдено статистически значимое различие всех изучаемых параметров по F-критерию Фишера. Тепловая карта средних значений итогового балла экспрессии цитокинов в кластерах представлена в таблице.

Наибольшее евклидово расстояние было определено между первым и третьим, первым и четвертым, третьим и четвертым кластерами, что говорит о разнородности эндотипов. Евклидово расстояние между первым и вторым, вторым и четвертым эндотипами было схожим, что указывает на смешанные типы. Средние величины стандартизированных показателей в 4 кластерах и 2 смешанных субэндотипах представлены на рис. 1.

При морфологическом исследовании глоточных миндалин первого кластера отмечены признаки хронического воспаления с наличием лейкоцитов в инфильтрате и эрозий слизистой оболочки. В межфолликулярной зоне, покровном эпителии,

Тепловая карта маркеров воспаления в четырех кластерах
Heat map of inflammatory markers in four clusters

Кластер	IFN- γ	TNF- α	IL-1 β	IL-5	IL-17 α	IL-22	TGF- β 1	IL-6	IL-8	IL-33	IL-35
кластер 1	3,07	186,07	46,82	10,14	196,37	202,02	55,65	45,23	16,33	6,56	1,72
кластер 2	184,35	187,39	124,64	4,08	3,73	6,03	7,03	6,65	27,86	6,08	6,72
кластер 3	14,26	12,07	10,46	18,77	4,8	6,38	88,65	10,04	7,43	9,14	174,33
кластер 4	5,88	7,33	20,33	210,5	8,97	5,83	5,54	5,17	5	173,54	5,54

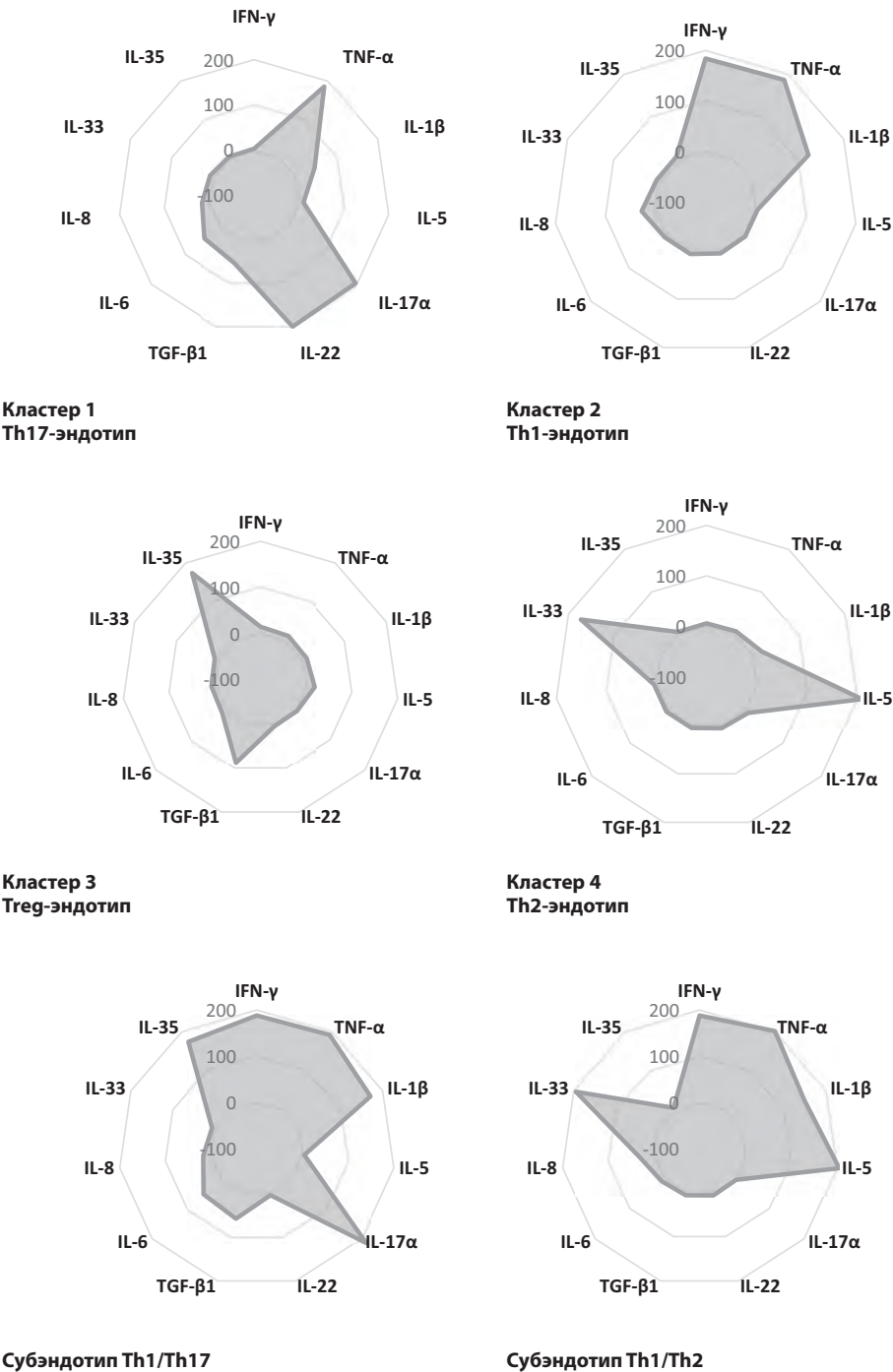


Рис. 1. Уровни экспрессии маркеров в кластерах (эндотипах)
Fig. 1. Markers expression levels in clusters (endotypes)

лимфоэпителии имелись многочисленные нейтрофилы, отмечалось резкое полнокровие и набухание эндотелия сосудов микроциркуляторного русла с периваскулярным отеком стромы. Атрофии лимфоидной ткани и фиброза собственной пластинки в данной группе не отмечалось. При иммуногистохимическом исследовании во всех образцах выявлены наиболее высокие уровни экспрессии IL-17 α , IL-22 и TNF- α . Морфологически распределение данных цитокинов носило преимущественно диффузный характер. IL-22 выявлялся в умеренном количестве в цитоплазме клеток лимфоидного, моноцитарно-макрофагального, миелоидного ряда, а также диффузно внеклеточно – в строме. IL-17 α обнаруживался в цитоплазме макрофагов и лейкоцитов межфолликулярных зон, субэпителиально и интраэпителиально в зоне крипт, интерстициально – в собственной пластинке слизистой (рис. 2). TNF- α выявлен преимущественно в форме растворенной фракции в собственной пластинке слизистой, а также экспрессировался в цитоплазме макрофагов герминативных центров лимфоидных фолликулов и межфолликулярной зоны, в некоторых лимфоцитах и фибробластах стромы (рис. 3). Экспрессия умеренной интенсивности зафиксирована для IL-6, IL-1 β , TGF- β 1. Экспрессия IFN- γ , IL-5, IL-33, IL-35 в данной группе была минимальной или практически не отличалась от контрольных значений (рис. 1).

Бактериальные антигены опосредованно стимулируют Th17-клетки с выработкой провоспалительных маркеров IL-17 α , IL-22, TNF- α , IL-1 β , а также IL-6 и IL-8. Все эти цитокины способствуют классической функции Th17-клеток в борьбе с внеклеточными инфекциями и поддерживают воспалительную реакцию. Ряд цитокинов Th17-клеток обладает прямой противомикробной активностью в отношении бактерий и может активировать широкий спектр иммунных клеток благодаря своей способности связываться с ДНК и активировать рецепторы распознавания [6]. Морфологические изменения в ткани подтверждают наличие персистирующей бактериальной инфекции без признаков аутоиммунного повреждения тканей. Это позволяет идентифицировать данный кластер как Th-17-эндотип, проявляющийся хроническим бактериальным воспалением. Экспрессия маркеров Th-17-эндотипа в ткани глоточной миндалины зафиксирована у 43 (22%) детей.

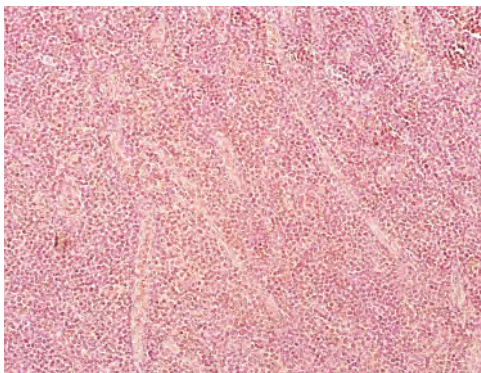


Рис. 2. Иммуногистохимическая реакция с антителами к IL-17A. Увеличение $\times 200$
Fig. 2. Immunohistochemical reaction with antibodies to IL-17A. Magnification $\times 200$

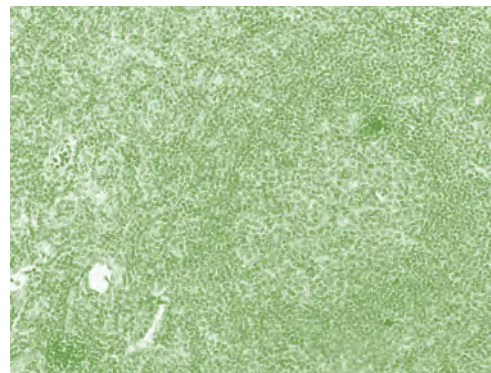


Рис. 3. Иммуногистохимическая реакция с антителами к TNF- α . Увеличение $\times 200$
Fig. 3. Immunohistochemical reaction with antibodies to TNF- α . Magnification $\times 200$

Во втором кластере морфологическая структура глоточных миндалин имела следующие характеристики: на фоне сохранной гистоархитектоники выявлено значительное расширение и гиперплазия межфолликулярной, богатой Т-клетками зоны и слабо выраженные признаки хронического воспаления. Вторичные лимфоидные фолликулы с небольшими светлыми центрами демонстрировали умеренные явления апоптоза. Фиброза стромы у данной группы пациентов не отмечалось. Преобладание межфолликулярной, богатой Т-клетками зоны и некоторая фолликулярная гиперплазия указывали на активацию преимущественно Т-зависимых зон глоточной миндалины. При иммуногистохимическом исследовании выявлены максимальные значения IFN- γ , TNF- α , IL-1 β и слабое повышение экспрессии IL-8 (рис. 1). Иммуногистохимический анализ IFN- γ при окрашивании срезов тканей выявил положительный результат в цитоплазме лимфоцитов (рис. 4). TNF- α был обнаружен в цитоплазме макрофагов, стромальных фибробластов. IL-1 β окрашивал интерстиций, цитоплазму макрофагов и лимфоцитов преимущественно лимфоидных фолликулов и пространств между ними. Иммуногистохимическая реакция с остальными маркерами не отличалась от контрольных значений или вообще отсутствовала. IFN- γ и TNF- α – маркеры Th-1-пути, который запускается в ответ на внутриклеточные патогены, преимущественно вирусы. Морфологические изменения в препаратах данного кластера и экспрессия цитокинов подтверждают активацию противовирусного иммунного ответа. Данный кластер можно считать Th1-эндотипом, он обнаружен у 43 (22%) детей.

В препаратах миндалин третьего кластера морфологические изменения были представлены резкой фолликулярной гиперплазией, фиброзом и признаками хронического воспаления стромы при сохранной гистоархитектонике ткани. Многочисленные большие лимфоидные фолликулы имели четко очерченные светлые зародышевые центры с пролиферацией сосудов, отчетливой зоной мантии, в которых отмечалось большое число крупных лимфоцитов, центробластов, иммунобластов, макрофагов, выраженные явления апоптоза с фагоцитозом апоптотических телец, пролиферация иммунокомпетентных клеток. В этом кластере наиболее яркая иммуногистохимическая реакция выявлена для TGF- β 1 и IL-35 (рис. 1). TGF- β 1 экспрессировался в цитоплазме макрофагов, лимфоцитов, фибробластов и эндотелиоцитов сосудов преимущественно паракортикальных зон. IL-35 выделен в лимфоцитах вторичных лимфоидных фолликулов и интраэпителиальных лимфоцитах крипт (рис. 5). Остальные цитокины практически не выявлялись (рис. 1). Пролонгированная антигенная стимуляция различными патогенами при хроническом воспалении приводит к запуску регуляторных механизмов. Высокие концентрации TGF- β 1 приводят к стимуляции перехода CD4+ лимфоцитов в регуляторные Т-клетки (Treg) [7], которые способны подавлять воспалительную реакцию через секрецию IL-35 [8]. Кроме того, IL-35 не только подавляет эффекторные Т-клеточные ответы, но и индуцирует популяцию регуляторных Т-клеток [9]. Treg-клетки выполняют широкий спектр функций и способствуют периферической толерантности, модулируя активность различных типов клеток, включая CD4+ Т-хелперы, цитотоксические CD8+ Т-клетки, В-клетки и дендритные клетки. Кроме того, Treg-клетки играют важную роль в регенерации и ремоделировании ткани. Подавление провоспалительной реакции при незавершенном воспалении приводит к ремоделированию ткани миндалины и формированию истинной гипертрофии. В настоящее время так и не найдено чувствительных маркеров для определения показаний к хирургическому лечению гипертрофии

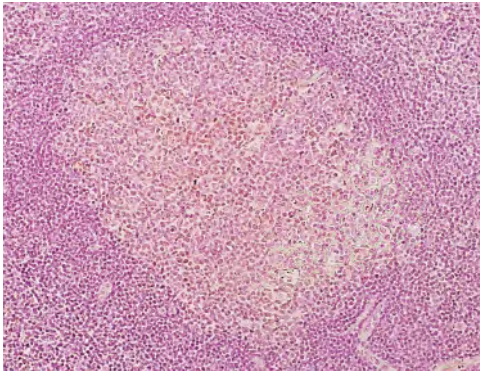


Рис. 4. Иммуногистохимическая реакция с антителами к IFN-γ. Увеличение ×200
Fig. 4. Immunohistochemical reaction with antibodies to IFN-γ. Magnification ×200

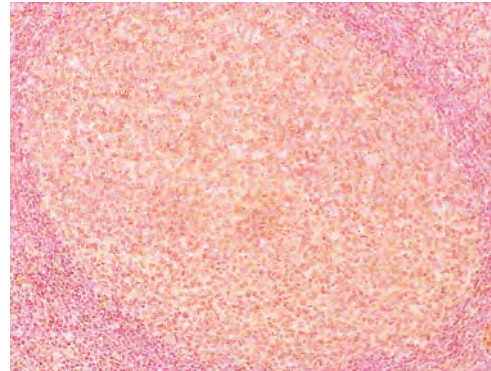


Рис. 5. Иммуногистохимическая реакция с антителами к IL-35. Увеличение ×200
Fig. 5. Immunohistochemical reaction with antibodies to IL-35. Magnification ×200

лимфокольца [3]. Гиперплазия фолликулов с явлениями апоптоза, пролиферация иммунокомпетентных клеток и фиброз стромы подтверждают выделение данного кластера в отдельный Treg-эндотип. У пациентов с данным эндотипом есть все основания к раннему хирургическому лечению – аденотомии. Treg-эндотип идентифицирован у 46 пациентов (25,5%).

В глоточных миндалинах четвертого кластера архитектура была сохранена: слизистая оболочка и ассоциированная с ней лимфоидная ткань имели относительно нормальное строение с признаками фолликулярной гиперплазии. Встречались многочисленные крупные лимфоидные фолликулы с широкими центрами размножения и мантийной зоной, большим числом пролиферирующих лимфоидных клеток и созревающих плазмочитов. В сосудах отмечались отек стенок и эндотелия, гиперемия, периваскулярные скопления эозинофилов и мастоцитов. Обращал на себя внимание диффузный отек собственной пластинки слизистой без явлений ее фиброза и минимальное хроническое воспаление. Иммуноморфологически в ткани аденоидов были выделены самые значительные концентрации IL-5 и IL-33 (рис. 1). Некоторое повышение среднего балла экспрессии относительно контрольной группы зафиксировано для IL-17A. IL-5 выявлялся в цитоплазме клеток лимфоидной ткани и во внеклеточном матриксе расширенной мантийной зоны гиперплазированных лимфоидных фолликулов, на небольших участках – в межфолликулярной зоне периваскулярно. Экспрессия IL-5 отмечена под эпителием, вокруг сосудов и в прилежащей рыхлой отечной строме. Положительное окрашивание вне лимфоидных фолликулов наблюдалось в цитоплазме тучных клеток и внеклеточно. Гиперэкспрессия IL-33 была обнаружена в ядрах эпителия слизистой оболочки, повсеместно – в эндотелии, стромальных фибробластах, а также в тучных клетках и макрофагах, в лимфоидных клетках гиперплазированных вторичных фолликулов. Растворимая фракция данного цитокина концентрировалась во внеклеточном матриксе этих зон (рис. 6). Th2-иммунный ответ проходит с высвобождением IL-5, IL-17α, IL-33. В настоящее время IL-33 рассматривается как индуктор дифференцировки Th2-клеток, способствующей секреции ими IL-5 и других цитокинов эозинофильного воспаления дыхательных путей. Th2-эндотип

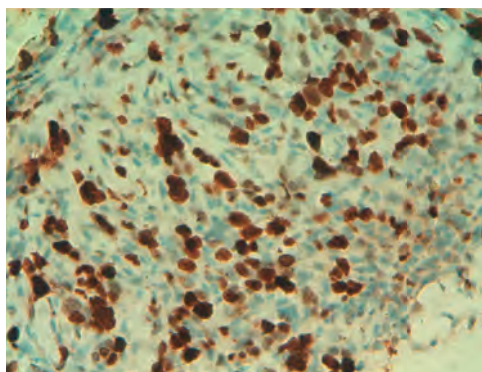


Рис. 6. Иммуногистохимическая реакция с антителами к IL-33. Увеличение ×400
Fig. 6. Immunohistochemical reaction with antibodies to IL-33. Magnification ×400

отмечен у 24 детей (12,3%). Верификация Th2-эндотипа у детей с хроническим аденоидитом позволяет отдавать предпочтение противовоспалительной терапии по сравнению с многочисленными курсами антимикробных препаратов.

Помимо четких 4 кластеров нами были выявлены 2 группы пациентов со смешанной иммуногистохимической картиной (рис. 1). Паттерн изменений в этих группах имел признаки 2 кластеров. Комбинация маркеров позволила выделить Th1-/Th17-субэндотипы, характеризующиеся экспрессией провоспалительных цитокинов IFN- γ , IL-17 α и TNF- α . Такой субэндотип может быть проявлением одновременной бактериальной и вирусной антигенной нагрузки у пациентов с хроническим воспалением. Такой субэндотип отмечен у 32 пациентов (16,4%). Смешанный Th1-/Th2-субэндотип характеризовался экспрессией IL-5, TNF- α , IL-33, IFN- γ , IL-1 β , что подтверждает возможность балансирования между Th1- и Th2-лимфоцитами при формировании адекватного иммунного ответа или свидетельствовать об активной воспалительной реакции. Такую экспрессию выявили у 27 пациентов (13,8%).

■ ВЫВОДЫ

1. Определены 4 эндотипа хронического аденоидита, подтвержденные морфологическими изменениями и экспрессией иммунологических маркеров в ткани глоточной миндалины: Th-17-эндотип (22%), Th-1-эндотип (22%), Treg-эндотип (25,5%) и Th-2-эндотип (12,3%).
2. Смешанные Th1-/Th2- и Th1-/Th17-субэндотипы могут свидетельствовать об обострении хронического аденоидита.
3. Лечение хронического аденоидита должно проводиться персонифицированно, с учетом эндотипа, выявленного у пациента.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Preobrazhenskaya Yu.S., Drozdova M.V., Ryazancev S.V. Etiological aspects of chronic pathology of the lymphoepithelial pharyngeal ring in children at the present stage. *Effective pharmacotherapy*. 2021;17(18):30–34. doi: 10.33978/2307-3586-2021-17-18-30-34. (in Russian)
2. Pereira L., Monyror J., Almeida F., et al. Prevalence of adenoid hypertrophy: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews* 2018;38:101–112. doi: 10.1016/j.smrv.2017.06.001

3. Stagnieva IV, Boiko NV, Gukasjan EL, et al. The role of cytokines in the diagnostics of inflammatory diseases of the upper respiratory tract. *Russian Rhinology*. 2017;25(4):43–47. doi: 10.17116/rosrino201725443-47. (in Russian)
4. Boiko NV, Stagnieva IV, Kim AS, et al. Proinflammatory cytokine content in the saliva of children suffering from chronic tonsillitis. *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2019;84(3):26–31. doi: 10.17116/otorino20198403126. (in Russian)
5. Stagnieva I.V., Zatulivetrova D.O., Stagniev S.D. Endotypes and Phenotypes of Chronic Adenoiditis. *Otorhinolaryngology. Eastern Europe*. 2024;14(2):236–244. doi: 10.34883/Pl.2024.14.2.036. (in Russian)
6. Gilliet M., Modlin R. Immunobiology of IL-26. *J Invest Dermatol*. 2024 Jun;144(6):1217–1222. doi: 10.1016/j.jid.2023.10.038
7. Sumida T., Cheru N., Hafler D. The regulation and differentiation of regulatory T cells and their dysfunction in autoimmune diseases. *Nat Rev Immunol*. 2024 Jul;24(7):503–517. doi: 10.1038/s41577-024-00994-x
8. Xu R., Shears R., Sharma R., et al. IL-35 is critical in suppressing superantigenic *Staphylococcus aureus*-driven inflammatory Th17 responses in human nasopharynx-associated lymphoid tissue. *Mucosal Immunology*. 2020;13:460–470. doi: 10.1038/s41385-019-0246-1
9. Lu L., Barbi J., Pan F. The regulation of immune tolerance by FOXP3. *Nat Rev Immunol*. 2017 Nov;17(11):703–717. doi: 10.1038/nri.2017.75