

УДК 612.112.94

А.П. Белозоров

**Т-ХЕЛПЕРЫ-17 — НОВАЯ СУБПОПУЛЯЦИЯ ЭФФЕКТОРНЫХ ХЕЛПЕРНЫХ CD4<sup>+</sup> ЛИМФОЦИТОВ**

ГУ "Институт дерматологии и венерологии АМН Украины", г. Харьков

Современные методы изучения цитокинов, образуемых лимфоцитами, позволили в последние годы выявить ряд новых субпопуляций эффекторных хелперных CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, одна из которых — Т-хелперы 17 (Th17). Полученные к настоящему времени данные, суммированные в многочисленных обзорах [1, 6, 11, 33, 36, 42], позволяют отнести Th17 к "центральной игрокам иммунного патогенеза" [15] и наиболее важным активаторам иммунного воспаления.

Основные цитокины Th17 — Ил-17, Ил-21 и Ил-22. Ил-17 — один из основных провоспалительных цитокинов. Действуя на макрофаги, фибробласты, эндотелиальные и эпителиальные клетки, он запускает в них синтез Ил-6, Ил-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , хемокинов и простагландинов, превращая в активных участников воспалительной реакции. Образованные медиаторы стимулируют эмиграцию в ткань нейтрофилов и развитие воспаления.

Ил-21 является аутокринным стимулятором Th17, кроме того, он оказывает регуляторный и стимулирующий эффекты на клетки иммунной системы. Он необходим для терминальной дифференцировки В-лимфоцитов и образования иммуноглобулинов.

Ил-22 активирует образование антибактериальных и антигрибковых пептидов, хемоки-

нов и цитокинов эпителиальными клетками и стимулирует процессы их регенерации. Многие эффекты Ил-22 потенцируются одновременным действием Ил-17 [26].

Th17 отличаются от известных ранее Th1 и Th2 не только спектром образуемых цитокинов, но и механизмами дифференцировки и необходимыми для этого транскрипционными факторами (табл.).

Наивные Т-лимфоциты дифференцируются в Th17, если одновременно с антигеном, представляемым дендритной клеткой, на них действуют Ил-6 и TGF- $\beta$ , а для стабилизации фенотипа и функции Th17 необходимо дополнительное действие Ил-23 и Ил-21. Эти процессы реализуются при участии транскрипционных факторов ROR- $\gamma$ t и STAT3.

В противоположность этому дифференцировка Th1 стимулируется Ил-12, действующим через транскрипционный фактор STAT4, а положительная обратная связь опосредуется INF- $\gamma$ , который образуется Th1 и стимулирует дифференцировку в этом же направлении через STAT1 и транскрипционный фактор T-bet.

Образование Th2 запускается Ил-4 и транскрипционными факторами STAT6 и GATA3. Одновременно с аутокринной стимуляцией Th2 Ил-4 тормозит другие пути дифференцировки Т-лимфоцитов [36, 42].

Важную роль Th17 в реакциях иммунитета подтверждается картиной дефицита этой клеточной популяции при синдроме гипер-IgE (синдром Иова, Job syndrome), который развивается вследствие мутации гена транскрипционного фактора STAT3, необходимого для дифференцировки Th17. Гипер-IgE синдром характеризуется, наряду с повышением концентрации суммарного IgE крови, кожными высыпаниями, значитель-

Таблица

**Сравнительная характеристика субпопуляций Th17, Th1 и Th2 [42]**

Субпопуляции CD4 <sup>+</sup> Т-лимфоцитов	Поляризирующие цитокины	Аутокринные факторы	Транскрипционные факторы	Стимулирующие цитокины	Эффекторные цитокины
Th1	Ил-12,	INF- $\gamma$	T-bet, STAT1, STAT4	Ил-18	INF- $\gamma$
Th2	Ил-4	Ил-4	GATA-3, STAT6	Ил-33	Ил-4, Ил-5, Ил-13
Th17	Ил-6, TGF- $\beta$ , Ил-1	Ил-21	ROR- $\gamma$ t, STAT3	Ил-23	Ил-17, Ил-22, Ил-21

ной обсемененностью кожи стафилококками и грибами, инфекциями верхних дыхательных путей и сниженным воспалительным ответом, могут наблюдаться холодные стафилококковые абсцессы [10,35].

Избирательное поражение кожи и слизистых оболочек при гипер-IgE синдроме отражает важные функциональные особенности Th17. Кожа и слизистые оболочки — преимущественные зоны миграции (хоминга) Th17, цитокины которых стимулируют барьерные функции эпителия. В основе данного хоминга лежит стабильная экспрессия Th17 хеморецепторов CCR6 и CCR4, которая также обеспечивает миграцию Th17 в воспаленную ткань [18]. Th17 могут также экспрессировать CCR7, определяющий хоминг во вторичные лимфоидные органы, CCR5, и CXCR6 — хоминг в нелимфоидные ткани, CXCR5 — хоминг в В-фолликулы [32].

Th17 во многом определяют иммунитет организма к возбудителям внеклеточных инфекций. Картина синдрома Иова свидетельствует о важности Th17 для иммунитета против золотистого стафилококка и грибов рода *Candida*. По-видимому, развитие многих других форм кандидоза также часто бывает связано с вторичным нарушением функции Th17. Описаны случаи кожно-слизистого кандидоза, связанные с появлением аутоантител к Ил-17 [7], или с мутацией рецептора  $\beta$ -глюкана дектин-1, который не активировал продукцию Ил-17 в ответ на  $\beta$ -глюкан грибов *Candida*. В последнем случае фагоцитоз и киллинг грибов не нарушался, что объясняет отсутствие у больных инвазивных грибковых инфекций [17].

Установлено, что устойчивость к *Propionibacterium acne*, *Mycobacterium tuberculosis*, патогенам рода *Klebsiella*, *Salmonella*, *Helicobacter*, *Borrelia* в значительной степени определяется Th17 и образуемыми ими Ил-17 и Ил-22. Высокая вирулентность возбудителей может быть связана со способностью угнетать ответ Th17 [46].

Получены доказательства важной защитной роли Th17 при некоторых протозойных инфекциях, в частности, лейшманиозе. У инфицированных лиц, проживающих в эндемичном по лейшманиозу региону Судана, низкая продукция Ил-17 в культуре лимфоцитов под действием антигенов *Leishmania donovani* ассоциировалась с двадцатикратным повышением вероятности развития клиники лейшманиоза. Резистентные к лейшманиозу лица характеризовались более

высокой продукцией Ил-17 и Ил-22, TNF- $\alpha$ , Ил-12p40 и Ил-10, тогда как образование Ил-5, INF- $\gamma$  и Ил-12p70 в группах с высокой и низкой резистентностью было сходным [23].

Данные о роли Th17 при вирусных инфекциях неоднозначны. Активация Th17 у мышей, дефицитных по Ил-10, значительно повышала их устойчивость к летальной дозе вируса гриппа [22]. В то же время Th17 способствовали персистенции вируса энцефаломиелита мышей [16], по-видимому, за счет способности Ил-17 тормозить апоптоз. Установлено, что нейтрализация Ил-17 усиливает функцию цитотоксических Т-лимфоцитов и ускоряет клиренс клеток, инфицированных вирусом, что снижает вирусную нагрузку. Неблагоприятное влияние Th17 на течение вирусных инфекций может также определяться их способностью ингибировать Th1 [46].

Исследования последних лет свидетельствуют о важной роли Th17 в патогенезе аутоиммунных заболеваний. После экспериментов Sua et al. [27], показавших, что для предупреждения коллагенового артрита (КА) или аутоиммунного энцефаломиелита (АИЭ) у мышей необходимо исключить Ил-23, а не Ил-12, были получены многочисленные подтверждения того, что именно Th17, а не Th1 определяют развитие этих экспериментальных моделей аутоиммунных заболеваний. У мышей с генетическим дефектом продукции Ил-17 не удается вызвать КА и АИЭ, нейтрализация Ил-17 специфическими антителами или анти-Ил-17 аптамерами снижает тяжесть АИЭ. Сходным эффектом обладает выключение ROR- $\gamma$ t и IL-6 — факторов, необходимых для дифференцировки Th17 [6,48].

Выключение цитокиновой системы Ил-23—Ил-17 у мышей предупреждало развитие ряда других экспериментальных аутоиммунных процессов — синдрома Гудпасчера [28] и антимиелопероксидазного гломерулонефрита [44]. Аутоиммунного увеоретинита [43]. Экспериментами на животных и клиническими исследованиями показана связь с Th17 аутоиммунной реакцией на коллаген V типа (цепь [col(V)] $\alpha$ 1(V)), характерной для облитерирующего бронхиолита и атеросклероза [31].

Приведенные данные позволяют утверждать, что в патогенезе многих экспериментальных моделей аутоиммунной патологии определяющую роль играют Th17, а не Th1, как считалось ранее [27]. Доминирующей роли Th17 в патогенезе аутоиммунных процессов может способствовать

более длительная реакция этих клеток на антиген. Установлено, что реакция Th1 на антигенное воздействие из-за активационного апоптоза ограничивается несколькими днями, тогда как Th17 характеризуются устойчивостью к апоптозу и сохраняют повышенную провоспалительную активность после эмиграции в ткань в течение 20–25 дней [5].

Вместе с этим, накапливаются данные о том, что во многих случаях Th1 также принимают участие в развитии аутоиммунной патологии [5, 9]. У мышей, дефицитных по Ил-17, удается воспроизвести АИЭ, который переносится другим животным Th1. Аутоиммунный процесс в эксперименте можно вызвать введением дендритных клеток, обработанными иммуногенными пептидами, в этом случае в развитии патологии ведущую роль играют Th1 [12]. Высказывается предположение, что доминирующий фенотип эффекторных клеток — Th17 или Th1 — в рассмотренных экспериментальных моделях аутоиммунитета в значительной мере определяется условиями первичного антигенного воздействия, типом антиген-представляющих клеток и характером вовлеченных Толл-подобных рецепторов. В моделях, использующих иммунизацию антигеном с полным адъювантом Фрейнда, определяющую роль играют Th17, тогда как при других методах иммунизации доминируют Th1 [9,12].

Клинические исследования подтверждают важную роль Th17 в патогенезе многих аутоиммунных заболеваний человека — ревматоидного артрита, псориаза, рассеянного склероза, болезни Крона, язвенном колите и других формах аутоиммунной патологии. Ил-17 и Ил-23p19 обнаруживаются в сыворотке, синовиальной жидкости и синовиальной биопсии большинства больных ревматоидным артритом, но не остеоартритом [49].

В спинномозговой жидкости больных рассеянным склерозом повышается количество клеток, экспрессирующих мРНК Ил-17, показано участие Th17 в нарушении проницаемости гемато-энцефалического барьера при этом заболевании [39].

При системном склерозе отмечены признаки активации Th17 — увеличение количества клеток, образующих Ил-17 *in vivo*, и более высокий уровень спонтанной продукции Ил-17 Т-лимфоцитами *in vitro* [47].

При псориазе очаг поражения инфильтрируется Th17, составляющими до 30% всех лимфо-

цитов, которые локализуются преимущественно в дерме, отмечается параллелизм интенсивности воспаления и экспрессии Ил-17 и Ил-22 в клетках инфильтрата, терапия циклоспорином нормализует эти показатели [41]. В периферической крови при обострении псориаза повышается количество Th17, Th22 и Th1 [8]. Специфические для псориаза нарушения процесса кератинизации удается моделировать в эксперименте повышенной продукцией цитокинов Th17, в первую очередь, Ил-22 [38].

Большой интерес представляют данные об участии Th17 в патогенезе аллергических заболеваний и механизмах их взаимодействия с Th2. В большинстве случаев отношения между этими двумя популяциями Т-хелперов имеют конкурентный характер, дифференцировка в направлении Th17 блокирует образование Th2 за счет ингибирующего действия TGF- $\beta$ , и наоборот — Ил-4 тормозит процессы дифференцировки Th17 [42]. Для аллергии характерно доминирование процессов, связанных с Th2, но наряду с этим при многих аллергических заболеваний удается выявить признаки активного участия Th17.

При аллергической бронхиальной астме относительно количество Th2 и Th17, концентрация Ил-4 и Ил-17 в крови, а также экспрессия CCR6 на лимфоцитах повышаются, коррелируя с тяжестью болезни. Это доказывает, что при обострении бронхиальной астмы, наряду с доминирующим ответом Th2 происходит стимуляция Th17 [2,45].

У мышей с выключенными генами Ил-4 и Ил-13 аллергическая реакция характеризуется усиленным ответом Th17. Несмотря на отсутствие специфических IgE-антител и значительное снижение эозинофильной инфильтрации, развивается интенсивная воспалительная реакция с преобладанием нейтрофилов, инфильтрацией кожи CD4<sup>+</sup> лимфоцитами, экспрессирующими мРНК Ил-17, и гиперреактивностью бронхов в ответ на действие аэрозоля антигена. Активация Th17 отмечается в наибольшей степени при выключении гена Ил-4, что указывает на ведущую роль этого интерлейкина в подавлении реакции Th17 при аллергических реакциях [13].

Атопический дерматит длительное время ассоциировался с преимущественной гиперактивностью Th2, в связи с этим блокада цитокинов данной субпопуляции Т-хелперов рассматривалась как перспективное направление лечения.

Результаты приведенных выше экспериментов свидетельствуют о том, что при таком лечении будет происходить активация Th17-опосредованных механизмов аллергического воспаления.

Данные о влиянии Th17 на продукцию IgE-антител противоречивы. С одной стороны, связь гипер-IgE-синдрома с недостаточностью Th17 свидетельствуют о способности Th17 тормозить образование IgE-антител. Возможно, это определяется ингибирующим эффектом Ил-21 на синтез IgE. У мышей с дефицитом Ил-21 наблюдается резкое усиление клональной экспансии IgE<sup>+</sup> клеток и повышение концентрации IgE [21]. Таким образом, формированию IgE-сенситизации может способствовать относительная недостаточность Th17.

Указанная зависимость позволяет привлечь Th17 к объяснению феномена “гигиенической гипотезы”, предположив, что значительное распространение аллергических реакций у жителей развитых стран связано с недостаточной активацией Th17 микроорганизмами и их липополисахаридом в первые годы жизни. Установлено, что липополисахарид является физиологическим адъювантом Th17 и индуцирует экспансию предшественников Th17 в ткани и их дифференцировку [40]. По-видимому, при недостаточности такой стимуляции в коже преобладают Т-хелперы других типов, в частности, Th2, что увеличивает вероятность выработки IgE, а не IgG-антител при хроническом антигенном воздействии.

С другой стороны, имеются данные, что при определенных условиях Th17 могут усиливать образование IgE. Избирательное удаление Ил-17A<sup>+</sup> клеток из лейкоцитов больных атопическим дерматитом снижало уровень образующегося *in vitro* IgE, а повторное добавление Ил-17 — восстанавливало. Ил-17 оказывал непосредственное стимулирующее действие на дифференцировку IgE-образующих клеток и продукцию IgE при анти-CD40/Ил-4 костимуляции [30]. Можно предположить, что в данном случае результаты эксперимента определялись особенностями иммунорегуляции, характерными для атопического дерматита.

По данным Eyerich et al. [24] в очаге воспаления, развившегося в коже больных атопическим дерматитом после действия аллергена, около 10% Т-лимфоцитов могли образовывать Ил-17, однако их реакция на аллерген и образование Ил-23, Ил-1 или Ил-6 была незначительной. До 33% этих лейкоцитов могли образовывать как

цитокины 2 типа, так и Ил-17 и были определены как клетки нового субтипа Th2/Ил-17. Образование таких клеток можно рассматривать как проявление пластичности Т-лимфоцитов, их способности изменять спектр синтезируемых цитокинов в зависимости от воздействия факторов микроокружения.

Первоначально предполагалось, что дифференцировка наивной Т-клетки, превращение ее в один из типов Т-хелперов однозначно определяет ее свойства и особенности реакции в последующем. Однако оказалось, что большинство генов ключевых регуляторных транскрипционных факторов, определяющих направление дифференцировки Т-лимфоцитов, сохраняются в “бивалентном” состоянии даже у коммитированных клеток, что предполагает возможность их включения или выключения в зависимости от условий микроокружения, с соответствующим изменением спектра образуемых цитокинов. При последовательном действии на Т-хелперы различных факторов микроокружения возможно появление клеток, одновременно образующих цитокины, которые до настоящего времени считались взаимно исключаящими. [34,50].

Пластичность Th17 в очаге хронического воспаления проявляется гетерогенностью популяции, появлением значительного количества CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, которые продуцируют одновременно Ил-17 и INF- $\gamma$ , а под действием Ил-12 превращаются в Th1-подобные клетки [19].

Еще одним примером пластичности Th17 может служить их взаимоотношение с регуляторными Т-лимфоцитами (Treg) — описанной сравнительно недавно субпопуляции CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, обладающих способностью ингибировать функцию многих клеток иммунной системы. Несмотря на противоположные функции — провоспалительные у Th17 и противовоспалительные у Treg, эти две субпопуляции тесно связаны в своем развитии и биологической активности. Предполагается, что они являются единой системой регуляции воспалительного потенциала тканей [11]. Реципрокные взаимоотношения между этими субпопуляциями позволили предположить, что они могут иметь определяющее влияние на характер ответа иммунной системы — толерантность или активацию — в ответ на действие антигена [4].

Ключевым цитокином, определяющим дифференцировку Th17 и Treg из наивных CD4<sup>+</sup>



Т-лимфоцитов, является TGF- $\beta$ , в присутствии которого в наивных CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитах индуцируются ROR- $\gamma$ t и Foxp3 — основные регуляторы дифференцировки Th17 и Treg. Действие на такую клетку Ил-6 уменьшает экспрессию Foxp3, после чего ROR- $\gamma$ t активирует экспрессию Ил-17A, связываясь с его промотором. В случае более высокой концентрации Foxp3 экспрессия Ил-17A ингибируется за счет непосредственного взаимодействия Foxp3 с ROR- $\gamma$ t. Предполагается, что индукция Foxp3 обеспечивает подавление дифференцировки клетки в направлении Th17 и ее поляризацию [14].

Под действием достаточно высокой концентрации Ил-6 может происходить перепрограммирование некоторых видов Treg, их переход в клетки, образующие Ил-17 [20, 25], этим объясняется неспособность eTreg контролировать хроническое воспаление в условиях развившегося аутоиммунного заболевания.

С другой стороны, у Th17 обнаружена способность в некоторых случаях продуцировать значительные количества противовоспалительного Ил-10, что обычно рассматривается как функция Treg. Предполагается, что одновременная продукция Ил-17 и Ил-10 при инфекции обеспечивает сохранение защитной функции Th17 и предупреждает избыточное повреждение тканей за счет слишком острого воспаления. Сходный феномен был описан для других эффекторных Т-лимфоцитов. При экспериментальной инфекции *Leishmania major* или *Toxoplasma gondii* в условиях выраженной воспалительной реакции Th1 образуют значительное количество INF- $\gamma$  и Ил-10, что уменьшает повреждение тканей воспалительной реакцией [3].

Важная роль в регуляции баланса активности Th17 и Treg принадлежит одному из метаболитов витамина А — трансизомеру ретиноидной кислоты (АТРК). АТРК подавляет дифференцировку Th17, индуцированную TGF- $\beta$  и Ил-6, тормозит индукцию специфического транскрипционного фактора Th17 ROR- $\gamma$ t, и стимулирует экспрессию Foxp3 и дифференцировка Treg [11].

АТРК в значительной степени определяет стабильность и функциональную активность Treg непосредственно в очаге воспаления, в присутствии Ил-6. Воздействие АТРК предупреждает превращение Treg в Th17 в присутствии Ил-6, что связано с уменьшением экспрессии Ил-6R и блокированием его сигнала. Адоптивный перенос eTreg, обработанных АТРК, подавлял про-

грессию КА, даже если клетки были получены от животного с артритом [37].

Хотя участие одного из ядерных рецепторов к ретиноидной кислоте (ROR- $\gamma$ t) является необходимым для дифференцировки в направлении Th17, обнаружено, что возможно сосуществование RORgt с транскрипционным фактором Treg Foxp3 в одних и тех же клетках *in vivo*. Значительная часть ROR- $\gamma$ t+ клеток экспрессируют Foxp3+, обладают регуляторными функциями и синтезируют CCL20 и Ил-10.

В исследовании Lochner и др.[29] было изучено распределение в тканях мышей клеток экспрессирующих ROR- $\gamma$ t и спектр образуемых этими клетками интерлейкинов. Наибольшее количество этих клеток было обнаружено в lamina propria кишечника, они также обнаруживались во всех других изученных тканях — лимфатических узлах, селезенке, легких, коже и костром мозге. Около половины этих клеток в коже экспрессировали  $\gamma\delta$ , а не  $\alpha\beta$  TCR. ROR- $\gamma$ t+ T $\alpha\beta$  клетки в 15–50% экспрессировали маркер Th17 — Ил-17, в то же время 15–50% Ил-17 — ROR- $\gamma$ t+ T $\alpha\beta$  клеток экспрессировали маркеры Treg (Foxp3 и CD25) и ингибировали *in vitro* пролиферацию активированных CD4<sup>+</sup> Т-клеток.

Относительная частота ROR- $\gamma$ t+ T $\alpha\beta$  клеток, образующих Ил-17 или Ил-10, сохранялась постоянной при остром воспалении, хотя абсолютное количество их могло увеличиваться более чем в 10 раз. Авторы предполагают, что соотношение этих двух ROR- $\gamma$ t+ клеток является важным механизмом регуляции воспалительного потенциала тканей. Равновесие между этими двумя клеточными популяциями обеспечивает нормальное соотношение про и противовоспалительных механизмов и предупреждает слишком сильное повреждение тканей при воспалении.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что Th17 во многом определяют процессы формирования иммунитета и развития воспаления, а их избыточная активация может приводить к срыву толерантности и аутоиммунным заболеваниям. Вместе с этим, многие вопросы, связанные с их взаимоотношением с другими клеточными популяциями и особенностями функционирования в различных условиях микроокружения, остаются пока открытыми. В настоящее время Th17 находятся в центре внимания иммунологов, в базе данных PubMed только в прошлом году им были посвящены более 800 статей. Можно надеяться, что новые исследования помогут лучше понять

роль Th17 в процессах жизнедеятельности и разработать методы терапевтической коррекции их функции при патологических процессах.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белозоров А.П. Т-хелперы-17 (Th17) — новая субпопуляция эффекторных CD4<sup>+</sup> лимфоцитов и их роль в патологии // *Дерматология та венерология*. — 2008. — № 4 (42). — С. 19–21.
2. Activation of peripheral Th17 lymphocytes in patients with asthma / C.K. Wong, S.W. Lun, F.W. Ko, P.T. Wong, S.Q. Hu, I.H. Chan, D.S. Hui, C.W. Lam // *Immunol. Invest.*, 2009. — Vol. 38, № 7. — P. 652–664.
3. CD4(+)CD25(-)Foxp3(-) Th1 cells are the source of IL-10-mediated immune suppression in chronic cutaneous leishmaniasis / C.F. Anderson, M. Oukka, V.J. Kuchroo, D. Sacks // *J. Exp. Med.*, 2007. — Выд. 204. — P. 285–297.
4. Bewick Sh., Yang R., Zhang M. The danger is growing! A new paradigm for immune system activation and peripheral tolerance // *PLoS ONE*, www.plosone.org, 2009. — Vol. 4, № 12. — P. 8112.
5. Both Th1 and Th17 Are Immunopathogenic but Differ in Other Key Biological Activities / C.A. Cox, G. Shi, H. Yin, B.P. Vistica, E.F. Wawrousek, Chi-Chao Chan and I. Gery // *J. Immunol.* — 2008. — Vol. 180. — P. 7414–7422.
6. Braz J. Autoimmune diseases in the TH17 era // *Med. Biol. Res.* — 2009. — Vol. 42, № 6. — P. 476–486.
7. Chronic mucocutaneous candidiasis in APECED or thymoma patients correlates with autoimmunity to Th17-associated cytokines / K. Kisand, A.S. Boe Wolff, K.T. Podkrajsek, L. Tserel, M. Link, K.V. Kisand, E. Ersvaer, J. Perheentupa, M.M. Erichsen, N. Bratanic, A. Meloni, F. Cetani, R. Perniola, B. Ergun-Longmire, N. Maclaren, K.J. Krohn, M. Pura, B. Schalke, P. Ströbel, M.I. Leite, T. Battelino, E.S. Husebye, P. Peterson, N. Willcox, A. Meager // *J. Exp. Med.*, 2010. — Vol. 207, № 2. — P. 299–308.
8. Circulating Th17, Th22, and Th1 Cells Are Increased in Psoriasis / S. Kagami, H.L. Rizzo, J.J. Lee, Y. Koguchi, A. Blauvelt // *J. Invest. Dermatol.*, 2010. — Vol. 130, № 5. — P. 1373–1383.
9. Damsker J.M., Hansen A.M., Caspi R.R. Th1 and Th17 cells Adversaries and collaborators // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2010. — Vol. 1183. — P. 211–221.
10. Defects along the T(H)17 differentiation pathway underlie genetically distinct forms of the hyper IgE syndrome / S. Al Khatib, S. Keles, M. Garcia-Lloret, E. Karakoc-Aydiner, I. Reisli, H. Artac, Y. Camcioglu, H. Cokugras, A. Somer, N. Kutukculer, M. Yilmaz, A. Ikinciogullari, O. Yegin, M. Yükek, F. Genel, E. Kucukosmanoglu, A. Baki, N.N. Bahceciler, A. Rambhatla, D.W. Nickerson, S. McGhee, I.B. Barlan, T. Chatila // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2009. — Vol. 124, № 2. — P. 342–348.
11. Eisenstein E.M., Williams C.B. The T(reg)/Th17 cell balance: a new paradigm for autoimmunity // *Pediatr. Res.*, 2009. — Vol. 65, № 5, Pt. 2. — P. 26–31.
12. Either a Th17 or a Th1 effector response can drive autoimmunity: conditions of disease induction affect dominant effector category / D. Luger, P.B. Silver, J. Tang, D. Cua, Z. Chen, Y. Iwakura, E.P. Bowman, N.M. Sgambellone, Chi-Chao Chan, R.R. Caspi // *J. Exp. Med.*, 2008. — Vol. 205, № 4. — P. 799–810.
13. Exaggerated IL-17 response to epicutaneous sensitization mediates airway inflammation in the absence of IL-4 and IL-13 / R. He, H.Y. Kim, J. Yoon, M.K. Oyoshi, A. MacGinnitie, S. Goya, E.J. Freyschmidt, P. Bryce, A.N. McKenzie, D.T. Umetsu, H.C. Oettgen, R.S. Geha // *J. Allergy. Clin. Immunol.* — 2009. — Vol. 124, № 4. — P. 761–770.
14. Foxp3 Inhibits ROR $\gamma$ t-mediated IL-17A mRNA Transcription through Direct Interaction with ROR $\gamma$ t / Kenji Ichihara, Hideyuki Yoshida, Yu Wakabayashi et al. // *J. Biol. Chem.*, 2008. — Vol. 283, № 25. — P. 17003–17008.
15. Harrington L.E., Mangan P.R., Weaver C.T. Expanding the effector CD4 T-cell repertoire: the Th17 lineage // *Curr. Opin. Immunol.* — 2006. — Vol. 18. — P. 349–356.
16. Hou W., Kang H.S., Kim B.S. Th17 cells enhance viral persistence and inhibit T cell cytotoxicity in a model of chronic virus infection // *J. Exp. Med.*, 2009. — Vol. 206, № 2. — P. 313–328.
17. Human dectin-1 deficiency and mucocutaneous fungal infections // B. Ferwerda, G. Ferwerda, T.S. Plantinga, J.A. Willment, A.B. van Sriel, H. Venselaar, C.C. Elbers, M.D. Johnson, A. Cambi, C. Huysamen, L. Jacobs, T. Jansen, K. Verheijen, L. Masthoff, S.A. Morré, G. Vriend, D.L. Williams, J.R. Perfect, L.A. Joosten, C. Wijmenga, J.W. van der Meer, G.J. Adema, B.J. Kullberg, G.D. Brown, M.G. Netea // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 361, № 18. — P. 1760–1767.
18. Human T Cells That Are Able to Produce IL-17 Express the Chemokine Receptor CCR6 / S.P. Singh, H.H. Zhang, J.F. Foley, M.N. Hedrick and J.M. Farber // *J. Immunol.* — 2008. — Vol. 180, № 1. — P. 214–221.
19. Human Th17 cells comprise heterogeneous subsets including IFN-gamma-producing cells with distinct properties from the Th1 lineage / K. Boniface, W.M. Blumenschein, K. Brovont-Porth, M.J. McGeachy, B. Basham, B. Desai, R. Pierce, T.K. Mc Clanahan, S. Sadekova, R. de Waal Malefyt // *J. Immunol.* — 2010. — Vol. 185, № 1. — P. 679–687.
20. Identification of IL-17-producing FOXP3<sup>+</sup> regulatory T cells in humans / K.S. Voo, Y.H. Wang, F.R. Santori, C. Boggiano, Y.H. Wang, K. Arima, L. Bover, S. Hanabuchi, J. Khalili, E. Marinova, B. Zheng, D.R. Littman, Y.J. Liu // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2009. — Vol. 106, № 12. — P. 4793–4798.
21. IgE isotype switch and IgE production are enhanced in IL-21-deficient but not IFN-gamma-deficient mice in a Th2-biased response / X. Z. Shang, K.Y. Ma, J. Radewonuk, J. Li, X.Y. Song, D.E. Griswold, E. Emmell, L. Li // *Cell. Immunol.* — 2006. — Vol. 241, № 2. — P. 66–74.
22. IL-10 deficiency unleashes an influenza-specific Th17 response and enhances survival against high-dose challenge / K.K. McKinstry, T.M. Strutt, A. Buck, J.D. Curtis, J.P. Dibble, G. Huston, M. Tighe, H. Hamada, S. Sell, R.W. Dutton, S.L. Swain // *J. Immunol.* — 2009. — Vol. 182, № 12. — P. 7353–7363.
23. IL-17 and IL-22 are associated with protection against human kala azar caused by *Leishmania donovani* / M.G. Pitta, A. Romano, S. Cabantous, S. Henri, A. Hammad, B. Kouriba, L. Argiro, M. el Kheir, B. Bucheton, C. Mary, S.H. El-Safi, A. Dessein // *J. Clin. Invest.* — 2009. — Vol. 119, № 8. — P. 2379–2387.
24. IL-17 in atopic eczema: linking allergen-specific adaptive and microbial-triggered innate immune response / K. Eyreich, D. Pennino, C. Scarponi, S. Foerster, F. Nasorri, H. Behrendt, J. Ring, C. Traidl-Hoffmann, C. Albanesi, A. Cavani // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2009. — Vol. 123, № 1. — P. 59–66.
25. IL-17-producing human peripheral regulatory T cells retain suppressive function / G. Beriou, C.M. Costantino, C.W. Ashley, Li Yang, V.K. Kuchroo, C. Baecher-Allan, D.A. Hafler // *Blood.* — 2009. — Vol. 113, № 18. — P. 4240–4249.
26. IL-22-producing T22 T cells account for upregulated IL-22 in atopic dermatitis despite reduced IL-17-producing TH17 T cells / K.E. Nogales, L.C. Zaba, A. Shemer,

- J. Fuentes-Duculan, I. Cardinale, T. Kikuchi, M. Ramon, R. Bergman, J.G. Krueger, E. Guttman-Yassky // *J. All.Clin. Immunol.* — 2009. — Vol. 123, № 6. — P. 1244–1252.
27. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation / C.L. Langrish, Y. Chen, W.M. Blumenschein, J. Mattson, B. Basham, J.D. Sedgwick, T. McClanahan, R.A. Kastelein, D.J. Cua // *J. Exp. Med.* — 2005. — Vol. 201, № 2. — P. 233–240.
  28. IL-23, not IL-12, directs autoimmunity to the Goodpasture antigen / J.D. Ooi, R.K. Phoon, S.R. Holdsworth, A.R. Kitching // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2009. — Vol. 20, № 5. — P. 980–989.
  29. In vivo equilibrium of proinflammatory IL-17+ and regulatory IL-10+ Foxp3+ ROR $\gamma$ t+ T cells / M. Lochner, L. Peduto, M. Cherrier, Sh. Sawa, F. Langa, R. Varona, D. Riethmacher, M. Si-Tahar, J.P. Di Santo, G. Eberl // *J. Exp. Med.* — 2008. — Vol. 205, № 6. — P. 1381–1393.
  30. Interleukin-17A promotes IgE production in human B cells / M. Milovanovic, G. Drozdenko, C. Weise, M. Babina, M. Worm // *J. Invest. Dermatol.* — 2010. — Vol. 130, № 11. — P. 2621–2628.
  31. Interleukin-17-dependent autoimmunity to collagen type v in atherosclerosis / M.L. Dart, E. Jankowska-Gan, G. Huang, D.A. Roenneburg, M.R. Keller, J.R. Torrealba, A. Rhoads, B. Kim, J.L. Bobadilla, L.D. Haynes, D.S. Wilkes, W.J. Burlingham, D.S. Greenspan // *Circ. Res.* — 2010. — Vol. 107, № 9. — P. 1106–1116.
  32. Kim C.H. Migration and function of Th17 cells / *Inflamm. Allergy Drug Targets.* — 2009. — Vol. 8, № 3. — P. 221–228.
  33. Lee F.E., Georas S.N., Beck L.A. IL-17: important for host defense, autoimmunity, and allergy? // *J. Invest. Dermatol.* — 2010. — Vol. 130, № 11. — P. 2540–2542.
  34. Locksley R. M. Nine lives: plasticity among T helper cell subsets // *J. Exp. Med.* — 2009. — Vol. 206, № 8. — P. 1643–1646.
  35. Milder clinical hyperimmunoglobulin E syndrome phenotype is associated with partial interleukin-17 deficiency / F.L. van de Veerdonk, R. Marijnissen, L.A. Joosten, B.J. Kullberg, J.P. Drenth, M.G. Netea, J.W. van der Meer // *Clin. Exp. Immunol.* — 2010. — Vol. 159, № 1. — P. 57–64.
  36. Miossec P., Korn T., Kuchroo V. K. Interleukin-17 and Type 17 Helper T Cells // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 361, № 9. — P. 888–898.
  37. Mucida D., Cheroutre H. TGF $\beta$  and Retinoic Acid Intersect in Immune-Regulation // *Cell Adh. Migr.* — 2007. — Vol. 1, № 3. — P. 142–144.
  38. Nograles K.E., Davidovici B., Krueger J.G. New insights in the immunologic basis of psoriasis // *Semin. Cutan. Med. Surg.* — 2010. — Vol. 29, №1. — P. 3–9.
  39. Phenotypical and functional characterization of T helper 17 cells in multiple sclerosis / V. Brucklacher-Waldert, K. Stuermer, M. Kolster, J. Wolthausen, E. Tolosa // *Brain.* — 2009. — Vol. 132, № 12. — P. 3329–3341.
  40. Potent intestinal Th17 priming through peripheral lipopolysaccharide-based Immunization / J.P. McAleer, Bei Liu, Zihai Li, Soo-Mun Ngoi, Jie Dai, M. Oft, A.T. Vella // *J. Leuk. Biol.* — 2010. — Vol. 88. — P. 21–31.
  41. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells / M.A. Lowes, T. Kikuchi, J. Fuentes-Duculan, I. Cardinale, L.C. Zaba, A.S. Haider, E.P. Bowman, J.G. Krueger // *J. Invest. Dermatol.* — 2008. — Vol. 128, №5. — P. 1207–1211.
  42. Stockinger B., Veldhoen M. Differentiation and function of Th17 T cells // *Curr. Opin. Immunol.* — 2007. — Vol. 19, № 3. — P. 281–286.
  43. TH17 cells contribute to uveitis and scleritis and are expanded by IL-2 and inhibited by IL-27/STAT1 / A. Amadi-Obi, C.R. Yu, X. Liu, R.M. Mahdi, G.L. Clarke, R.B. Nusensenblatt, I. Gery, Y.S. Lee, C.E. Egwuagu // *Nat. Med.* — 2007. — Vol. 13, № 6. — P. 711–718.
  44. Th17 cells promote autoimmune anti-myeloperoxidase glomerulonephritis / P.Y. Gan, O.M. Steinmetz, D.S. Tan, K.M. O'Sullivan, J.D. Ooi, Y. Iwakura, A.R. Kitching, S.R. Holdsworth // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2010. — Vol. 21, № 6. — P. 925–931.
  45. Th17 Immunity in Patients with Allergic Asthma / Y. Zhao, J. Yang, Y.D. Gao, W. Guo // *Int. Arch. Allergy Immunol.* — 2009. — Vol. 151, № 4. — P. 297–307.
  46. Th17 responses and host defense against microorganisms: an overview / F.L. van de Veerdonk, M.S. Gresnigt, B.J. Kullberg, J.W. van der Meer, L.A. Joosten, M.G. Netea // *B. M. B. Rep.* — 2009. — Vol. 42, № 12. — P. 776–787.
  47. The Pronounced Th17 Profile in Systemic Sclerosis (SSc) Together with Intracellular Expression of TGF $\beta$  and IFN $\gamma$  Distinguishes SSc Phenotypes // T. R. D. J. Radstake, L. van Bon, J. Broen, A. Hussiani, R. Hesselstrand, D.M. Wuttge, Y. Deng, R. Simms, E. Lubberts, R. Lafyatis // *PLoS ONE.* — www.plosone.org. — 2009. — Vol. 4, № 6. — P. 5903.
  48. Therapeutic potential of anti-interleukin-17a aptamer: Suppression of IL-17A signaling and attenuation of autoimmunity in mouse models / A. Ishiguro, T. Akiyama, H. Adachi, J.I. Inoue, Y. Nakamura // *Arthritis Rheum.* — 2010, 21 Oct. (PMID: 20967861).
  49. Type 17 T helper cells—origins, features and possible roles in rheumatic disease / F. Annunziato, L. Cosmi, F. Liotta, E. Maggi, S. Romagnani // *Nat. Rev. Rheumatol.* — 2009. — Vol. 5, № 6. — P. 325–331.
  50. Wan Y.Y., Flavell R.A. How Diverse — CD4 Effector T Cells and their Functions // *J. Mol. Cell. Biol.* — 2009. — Vol. 1, № 1. — P. 20–36.

## Т-ХЕЛПЕРИ-17 — НОВА СУБПОПУЛЯЦІЯ ЕФЕКТОРНИХ ХЕЛПЕРНИХ CD4<sup>+</sup> ЛІМФОЦИТІВ

О.П. Білозоров

Наведені дані про Th17, що відіграють важливу роль в механізмах імунного запалення, захисту організму від збудників позаклітинних інфекцій і грибів, алергічних і аутоімунних захворювань. Система Th17—Treg може бути одним з основних регуляторів запального потенціалу тканин, визначати характер імунної відповіді на антигени.

## T-HELPER17 — NEW SUBPOPULATION OF EFFECTOR HELPER CD4<sup>+</sup> LYMPHOCYTES

O.P. Bilozorov

T helper 17 — subpopulation of effector helper CD4<sup>+</sup> lymphocytes, that has considerable impact upon immune inflammation, host defense against extracellular bacteria or fungi, allergic and autoimmune diseases. Th17—Treg system may be among the most important regulators of tissue inflammatory potential and immune response to antigens.