Молекулярные аспекты функционирования Т-хелперов 17-го типа

***Кологривова И.В.*[1], *Кологривова Е.Н.*[2], *Суслова Т.Е.*[1]**

Molecular aspects of the T-helpers type 17 functioning

Kologrivova I.V., Kologrivova Ye.N., Suslova T.Ye.

[1] *НИИ кардиологии СО РАМН, г. Томск*
[2] *Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск*

© Кологривова И.В., Кологривова Е.Н., Суслова Т.Е.

Представлены современные научные данные о функционировании Т-хелперов 17-го типа (Th17). Описывается история открытия Th17, транскрипционные факторы, а также механизмы, опосредующие стимуляцию и ингибирование дифференцировки Th17. Перечислены цитокины, продуцируемые данной лимфоцитарной субпопуляцией, и сигнальные пути, за счет которых реализуются их эффекты. Дается краткое описание физиологических процессов и заболеваний, в развитии которых доказано участие Th17.

Ключевые слова: Т-хелперы 17-го типа, цитокины, иммунорегуляция.

The article presents up-to-date data on the functioning of the T-helper type 17 (Th17). History of the Th17 discovery, transcription factors, mechanisms, mediating stimulation and inhibition of the Th17 differentiation, are described. Cytokines, which are produced by this lymphoid subset, and signaling pathways, through which its effects are realized, are listed. A brief description is given of the main physiological processes and diseases, in which participation of the Th17 was described.

Key words: T helper type 17, cytokines, immune regulation.

УДК 577.27:612.112.94

История открытия Т-хелперов 17-го типа

На протяжении долгого времени иммунологи придерживались парадигмы, предложенной T.R. Mossman и R.L. Coffman [33], согласно которой $CD4^+$-клетки дифференцируются в два подкласса с реципрокными функциями и различным набором секретируемых цитокинов — Т-хелперы 1-го типа (Th1) и Т-хелперы 2-го типа (Th2). Однако появлялось все больше и больше свидетельств в пользу того, что данной концепции недостаточно, чтобы описать весь спектр патологических процессов в организме. Взаимоотношения между клетками иммунной системы в реальности являются более сложными и вовлекают множество процессов и клеточных взаимодействий, которые прежде оставались за пределами внимания исследователей. Так, например, была опровергнута гипотеза о том, что интерферон-γ (interferon-γ — IFN-γ), главный эффекторный цитокин Th1-клеток, играет ведущую роль в патогенезе экспериментального аллергического энцефаломиелита (ЭАЭ), аналога множественного склероза у человека [1]. Напротив, дефицит IFN-γ и нарушение функции Th1 в целом приводили к ухудшению течения аутоиммунного процесса в мозгу экспериментальных животных [8], а назначение IFN-γ оказывало благотворный эффект [46].

При дальнейшем изучении ЭАЭ было показано, что важную роль в развитии аутоиммунного воспаления играет недавно открытый интерлейкин-23 (interleukin-23 — IL-23) [23]. IL-23 является членом семейства IL-12, продуцируется дендритными клетками (DC) и тканеспецифичными макрофагами. Он представляет собой гетеродимерную молекулу и состоит из двух субъединиц — p40 (идентичной субъединице IL-12) и уникальной субъединицы p19 [23, 41]. D.J. Cua и соавт. показали, что животные, дефицитные по IL-23 ($p19^{-/-}$) и сразу по двум цитокинам — IL-12 и IL-23 ($p40^{-/-}$), не страдали от ЭАЭ [14]. Напротив, мыши, дефицитные только по IL-12, были высоко подвержены индукции ЭАЭ и характеризовались высоким содержанием интерлейкин-17-продуцирующих $CD4^+$-Т-клеток [34]. Эти клетки не продуцировали IFN-γ и IL-4, они экспрессировали рецептор к IL-23 (IL-23R) и интерлейкин-17 [49].

Ранее C. Infante-Duarte и соавт. показали, что популяция мышиных или человеческих $CD4^+$-Т-клеток, праймированная *Borrelia burgdorferi* или лизатами микобактерий, экспрессирует IL-17 и не экспрессирует IFN-γ [21]. В 2005 г. L.E. Harrington и H. Park независимо друг от друга опубликовали данные о том, что наивные $CD4^+$-Т-лимфоциты могут дифференцироваться в IL-17-продуцирущие клетки *in vivo* и *in vitro*, образуя субпопуляцию, отличную от Th1 и Th2 [17, 39]. Это событие служит своеобразной отправной точкой, после которой Т-хелперы 17-го типа были выделены в отдельную популяцию лимфоцитов [3] и началось активное изучение их роли в патогенезе многих заболеваний.

Впоследствии было показано существование клеток, которые одновременно продуцировали IFN-γ и IL-17. Они получили название «двойные позитивные Т-лимфоциты», или «Th17/Th1-лимфоциты». Функциональные черты Th17 и Th17/Th1 оказались довольно схожими. Они выполняют хелперную функцию в отношении В-лимофцитов, обладают низкой цитотоксичностью и практически не чувствительны к супрессорному действию $FoxP3^+$-Т-регуляторных лимфоцитов [1].

Пути дифференцировки Т-хелперов 17-го типа

Одним из наиболее важных вопросов для исследователей остается выяснение природы сигнала, который направляет дифференцировку наивных Т-лимфоцитов по пути Th17.

Основным транскрипционным фактором Th17 является RORγt (retinoid orphan nuclear receptor). Синергично с ним действует и ядерный рецептор RORα [59]. Содержание RORγt и RORα в клетках опосредуется фактором STAT3 (signal transducer and activator of transcription) [58, 59]. Делеции в локусах генов любого из выше обозначенных факторов приводят к нарушению дифференцировки Th17 [59]. Клетки Th17/Th1 наряду с RORγt экспрессируют и T-bet (член семейства транскрипционных факторов T-box, который регулирует дифференцировку Th1). Причем экспрессия T-bet в Th17 может быть активирована путем инкубации с IL-12, что свидетельствует о пластичности Th17 по отношению к Th1 [6]. Дополнительными факторами регуляции транскрипции цитокинов Th17 являются рецептор к гидрокарбонату арила AhR и активатор протеина 1 (AP-1), BATF [36, 53].

До сих пор остается много спорных моментов, касающихся изучения цитокиновой регуляции дифференцировки Th17. Несомненно, важную роль в развитии Th17 играет IL-23. Ранее полагали, что он является ключевым цитокином и инициирует образование Th17, по крайней мере, у мышей [17, 39]. Однако результаты последних исследований показали, что, скорее всего, IL-23 играет роль в поддержании функциональной активности уже дифференцированных Th17, так как рецепторы к нему (IL-23R) экспрессируются только на активированных клетках [4]. Причем только IL-23R-позитивные Th17 мигрируют к месту воспаления при ЭАЭ [48].

Роль TGF-β в созревании Th17 также все еще обсуждается. Ряд исследователей показали, что TGF-β, являющийся критическим цитокином в дифференцировке Th17 у мышей, у человека ингибирует развитие Th17 [2, 15, 54]. Это может быть связано с тем, что наивные Т-клетки периферической крови человека могут быть не столь незрелыми, как лимфоциты лабораторных мышей, которые проводят всю жизнь, будучи защищенными от патогенов [48]. Кроме того, эффекты TGF-β очень сильно зависят от его концентрации. A.Y. Rudensky и соавт. обнаружили, что только в низких дозах он индуцирует дифференцировку Th17, в то время как высокие дозы TGF-β ингибируют развитие Th17 и стимулируют Т-регуляторные лимфоциты [48]. E. Volpe и соавт. показали, что TGF-β в сочетании с IL-6 индуцировал дифференцировку наивных Т-клеток периферической крови в Th17 [51]. Возможно, именно присутствие IL-6 является тем критическим фактором, благодаря которому TGF-β стимулирует дифференцировку Th17. Оказалось, для того чтобы антигенпрезентирующие клетки продуцировали одновременно TGF-β и IL-6, требуется присутствие в микроокружении апоптотических клеток, несущих лиганды для Toll-подобных рецепторов (TLR) [49]. Это является стимулом для образования специфического цитокинового паттерна, приводящего к дифференцировке наивных Т-лимфоцитов в Th17.

Было установлено, что в отсутствие IL-6 дифференцировку Th17 может индуцировать член семейства интерлейкина-2 — IL-21, первоначально известный как фактор, усиливающий Т-клеточную пролиферацию и дифференцировку NK-клеток [25]. Он, как и IL-6, действует совместно с TGF-β и требуется для развития Th17-ответа [37]. Причем Th17 сами способны продуцировать IL-21, таким образом, осуществляя

ауто-кринную регуляцию. Было показано, что IL-21 также эффективен в индукции транскрипционного фактора RORγt и рецептора к IL-23, как и IL-6. Позже выяснилось, что в случае дефицита продукции IL-21 нарушается экспрессия IL-23R, RORγt и IL-17 [61], т.е. IL-21 оказался необходим для полной реализации провоспалительного фенотипа Th17-клеток.

Кроме того, было показано, что у человека важную роль в дифференцировке Th17 играет IL-1β. Он может усиливать стимулирующее действие IL-6 и IL-23 [2].

Имеются сведения и об ингибиторах Th17. Цитокин IL-27 уменьшает влияние тандема TGF-β^{+}IL-6 на дифференцировку $CD4^{+}$-Т-клеток в Th17 посредством механизма, зависимого от STAT1. При этом напрямую ингибируется экспрессия RORγt [47]. Кроме того, так как Th1- и Th2-клетки являются антагонистами по отношению друг к другу, неудивительно, что IL-12, IFN-γ и IL-4 могут ингибировать дифференцировку Th17 и у мышей, и у человека [2, 5, 19]. Тем не менее оказалось, что IL-17 не ингибирует дифференцировку Th1 и Th2 или этот эффект выражен у него чрезвычайно слабо, поэтому Th1- и Th2-клетки обычно доминируют над Th17 [35].

Цитокины семейства интерлейкина-17 и их функции

Основными цитокинами, которые продуцируют Th17, являются IL-17A и IL-17F. Хотя Th17-клетки были выделены в отдельную Т-клеточную субпопуляцию сравнительно недавно, IL-17 был известен гораздо раньше. Человеческий IL-17A был впервые клонирован в 1995 г. и первоначально был известен как CTLA-8 [3]. В ранних работах показаны его многочисленные воспалительные и гемопоэтические эффекты на эпителиальные, эндотелиальные клетки и фибробласты [47]. В настоящее время выделено целое семейство цитокинов IL-17 (A, B, C, D, E, F), которые являются структурными гомологами друг друга и вируса герпеса saimiri [3, 28, 29, 44, 45]. Молекулярный вес молекул колеблется в пределах 20—30 кДа, они состоят из 163—202 остатков аминокислот и на 20—50% являются гомологами IL-17A, особенно гомология выражена в С-терминальном регионе. Все молекулы несут консервативную область с остатками цистеина, которые могут участвовать в формировании внутримолекулярных дисульфидных связей [24]. Различные члены семейства IL-17, вероятно, играют различную биологическую роль. Однако Th17 продуцируют лишь два представителя из семейства IL-17: IL-17A и IL-17F.

IL-17A в значительных количествах присутствует в синовии и синовиальной жидкости пациентов с ревматоидным артритом и вызывает синтез IL-1, фактора некроза опухоли α (tumor necrosis factor-alpha — TNF-α), IL-6, IL-8, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (CSF), гранулоцитарно-макрофагального CSF и других провоспалительных факторов [42], а также *in vitro* стимулирует макрофаги из фракции мононуклеаров периферической крови к синтезу TNF-α и IL-1. Показано, что IL-17A вызывает увеличение экспрессии мРНК циклооксигеназы-2 [18]. Кроме того, он увеличивает экспрессию таких костимуляторных молекул, как inter-cellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), с помощью других цитокинов, усиливая Т-клеточную активацию [3].

IL-17F является наиболее близким гомологом IL-17A [26]. IL-17A и IL-17F оба являются гомодимерными цитокинами, но, согласно последним данным, человеческие и мышиные Т-клетки также продуцируют IL-17A/F — гетеродимер, который потенциально может оказывать воспалительные эффекты [30, 57]. В настоящее время о воспалительных эффектах IL-17F известно меньше, чем об IL-17A. Установлено, что IL-17F совместно с IL-17A вызывает продукцию хемокинов MCP-1 (моноцитарный хемотаксический протеин 1) и MIP-2 (макрофагальный воспалительный протеин 2) мезангиальными клетками посредством MAPK (mitogen-activated protein kinases)-сигнального пути (p38 MAPK и ERK (extracellular-signal-regulated kinases) 1/2), а также оказывают влияние на транскрипцию мРНК и трансляцию белка и действуют синергично с TNF-α и IL-1β в культуре мезангиальных клеток [22].

Кроме популяции $CD4^{+}$-клеток IL-17 также продуцируется γδ-Т-клетками, $CD8^{+}$-Т-клетками, натуральными киллерами (NK-клетками) и NK-Т-клетками. В определенных условиях IL-17 может также вырабатываться тучными клетками, альвеолярными макрофагами и нейтрофилами [38].

Мышиные и человеческие Th17 продуцируют и другие провоспалительные цитокины: TNF-α, IL-22 и IL-26 [2, 11, 13, 54]. Об IL-22 и IL-26, членах семейства IL-10, известно гораздо меньше, чем о TNF-α. Они поддерживают тканевые реакции врожденного иммунитета. Хотя Th17-клетки обладают способностью

секретировать IL-22 совместно с IL-17, обычно коэкспрессии этих цитокинов не наблюдается. Синтез IL-22 зависит от AhR-пути, за счет этого Th17 могут активироваться посредством токсинов, которые присутствуют во внешней среде [50]. Рецептор к IL-22 не экспрессируется на поверхности клеток иммунной системы, поэтому секретируемый IL-22 влияет на развитие воспаления посредством сигнальной трансдукции в неиммунных клетках [55]. Причем эффекты IL-22 могут быть противовоспалительными, защитными, или провоспалительными в зависимости от микроокружения [48]. Исследования на кератиноцитах и миофибробластах толстой кишки показали, что IL-22 вызывает синтез антимикробных белков, дефензинов, белков острой фазы, воспалительных цитокинов, хемокинов и приводит к гиперплазии клеток [10, 56]. Другие авторы обнаружили, что IL-22 защищает гепатоциты во время острого воспаления печени, вызывая экспрессию генов острой фазы воспаления [60]. IL-22 также участвует в защите организма от мукозальных инфекций — индуцирует экспрессию β-дефензинов и антимикробных белков, включая семейство регенераторных Reg-антимикробных пептидов (RegIIIβ и RegIIIγ) клетками барьерного эпителия [7]. Воспаление кожи на мышиной модели псориаза зависит от IL-22, что свидетельствует об участии этого цитокина в патологических воспалительных процессах [31]. Недавно открыли новую популяцию $CD4^+$-Т-клеток, которая экспрессировала IL-22 в отсутствие IL-17 и отличалась от Th1-, Th2- и Th17-линий [16].

В присутствии TGF-β и IL-6 некоторые популяции Th17-клеток экспрессируют IL-10 наряду с IL-17. IL-10 является противовоспалительным цитокином, который помогает контролировать Th1- и Th2-зависимые процессы [32]. Продолжительное воздействие TGF-β и IL-6 приводит к увеличению продукции регуляторного IL-10, но при рестимуляции посредством IL-23 эти клетки приобретают патологическую активность, и продукция IL-10 прекращается. Эти $IL\text{-}17^+IL\text{-}10^+$-продуцирующие клетки, скорее всего, не являются отдельной клеточной линией, а продукция IL-10 служит механизмом саморегуляции и необходима для ограничения потенциально опасного для собственного организма Th17-иммунного ответа [49].

Роль Th17 в норме и при патологии

Хотя Th17 и играют важную роль в защите хозяина от микробов, таких как внеклеточные бактерии и грибы, в последние годы они привлекли особое внимание, в первую очередь потому, что оказались главными посредниками в патогенезе ряда аутоиммунных и воспалительных нарушений [48]. Патологические эффекты Th17 проявляются при таких заболеваниях, как ревматоидный артрит, псориаз, системный склероз, воспалительная болезнь кишечника [48]. Активно изучается роль Th17 и IL-17 в развитии воспалительных респираторных и сердечно-сосудистых заболеваний [12, 27, 40, 43].

В то же время ряд авторов склоняются к мнению, что Th17 являются не столько провоспалительными, сколько выступают в роли модуляторов иммунного ответа [38]. Была открыта популяция $ROR\gamma t^+FoxP3^+$-Т-клеток, которые способны оказывать супрессорное действие на эффекторные лимфоциты, но продолжают секретировать IL-17 при рестимуляции [9, 52]. При этом клетки могут демонстрировать супрессорное или провоспалительное влияние или оставаться «нейтральными по отношению к воспалению» в зависимости от локального микроокружения [38].

В последнее время было обнаружено, что Th17 играют важную роль и в процессах, не связанных с воспалением. Они индуцируют пролиферацию костномозговых мезенхимальных стволовых клеток человека. Данный процесс зависит от генерации активных форм кислорода. IL-17 активирует продукцию активных форм кислорода Rac1 ГТФазой и NADPH-оксидазой 1 (Nox 1), что, в свою очередь, стимулирует пролиферацию стволовых клеток. Интересно, что IL-17 не только ускоряет пролиферацию мезенхимальных клеток, но также вызывает их миграцию, увеличивает их подвижность и дифференцировку остеобластов [20].

Имеются основания утверждать, что Th17 также вовлечены в противоопухолевые иммунные реакции. Описаны сложные взаимоотношения между Th17 и другими иммунокомпетентными клетками в опухолевом микроокружении, и в настоящее время обсуждаются потенциальные антитуморогенные и стимулирующие рост опухоли свойства этой клеточной субпопуляции [62].

Представленные в настоящем обзоре сведения, касающиеся высокой значимости Th17 в поддержании гомеостаза и в развитии многих заболеваний, позво-

ляют рассматривать эту клеточную субпопуляцию и продуцируемые ею цитокины в качестве диагностических маркеров нарушений функционирования иммунной системы, а также перспективных мишеней для разработки новых иммунотерапевтических подходов.

Литература

1. *Кетлинский С.А.* Th17 — новая линия дифференцировки Т хелперов: обзор данных // Цитокины и воспаление. 2009. Т. 8, № 2. С. 3—15.
2. *Acosta-Rodrigues E.V., Napolitani G., Lanzayecchia A. et al.* Interleukins 1 beta and 6 but not transforming growth factor-beta are essential for the differentiation of interleukin 17-producing human T helper cells // Nat. Immunol. 2007. V. 8. P. 942—949.
3. *Afzali B., Lombardi G., Lecher R.I., Lord G.M.* The role of T helper 17 (Th17) and regulatory T cells (Treg) in human organ transplantation and autoimmune disease // Clinical and Experimental Immunology. 2007. V. 148. P. 32—46.
4. *Aggarwal S., Ghilardi N., Xie M.-H. et al.* Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17 // J. Biol. Chem. 2003. V. 278. P. 1910—1914.
5. *Amadi-Obi A., Yu C.R., Liu X. et al.* TH17 cells contribute to uveitis and scleritis and are expansed by IL-2 and inhibited by IL-27/STAT1 // Nat. Med. 2007. V. 13. P. 711—718.
6. *Annuziato F., Cosmi L., Santarlasci V. et al.* Phenotypic and functional features of human Th17 cells // J. Exp. Med. 2007. V. 204. P. 1849—1861.
7. *Aujla S.J., Chan Y.R., Zheng M. et al.* IL-22 mediates mucosal host defense against Gram-negative bacterial pneumonia // Nat. Med. 2008. V. 14. P. 275—281.
8. *Basso A.S., Cheroutre H., Mucida D.* More stories on Th17 cells // Cell Research. 2009. V. 19. P. 399—411.
9. *Beriou G., Constantino C.M., Ashley C.W. et al.* IL-17-producing human peripheralregulatory T cells retain suppressive function // Blood. 2009. V. 113. P. 4240—4249.
10. *Boniface K., Bernard F.-X., Garcia M. et al.* IL-22 inhibits epidermal differentiation and induces proinflammatory gene expression and migration of human keratinocytes // J. Immunol. 2005. V. 174. P. 3695—3702.
11. *Chen Z., Tato C.M., Muul L. et al.* Distinct regulation of interleukin-17 in human T helper lymphocytes // Arthritis Rheum. 2007. V. 56. P. 2936—2946.
12. *Cheng X., Yu X., Fu Q. et al.* The Th17/Treg imbalance in patients with acute coronary syndrome // Clin. Immunol. 2008. V. 127. P. 89—97.
13. *Chung Y., Yang X., Chang S.H. et al.* Expression and regulation of IL-22 in the IL-17-producing $CD4^+$ T lymphocytes // Cell Res. 2006. V. 16. P. 902—907.
14. *Cua D.J., Sherlock J., Chen Y. et al.*Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain // Nature. 2003. V. 421. P. 744—748.
15. *Evans H.G., Suddason T., Jackson I. et al.* Optimal induction of T helper 17 cells in humans requires T cell receptor ligation in the context of Toll-like receptor activated monocytes // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2007. V. 104. P. 17034—17039.
16. *Eyerich S., Eyerich K., Pennino D. et al.* Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling // J. Clin. Invest. 2009. V. 119, № 12. P. 3573—3585.
17. *Harrington L.E., Hatton R.D., Mangan P.R.* Interleukin 17-producing $CD4^+$ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages // Nat. Immunol. 2005. V. 6. P. 1123—1132.
18. *Hirata T., Osuga Y., Hamasaki K. et al.* Interleukin (IL)-17A Stimulates IL-8 Secretion, Cyclooxygenase-2 Expression, and Cell-Proliferation of Endometriotic Stromal Cells // Endocrinology. 2008. V. 149, № 3. P. 1260—1267.
19. *Hoeve M.A., Savage N.D., de Boer T. et al.* Divergent effects of IL-12 and IL-23 on the production of IL-17 by human T cells // Eur. J. Immunol. 2006. V. 36. P. 661—670.
20. *Huang H., Kim H.J., Chang E.-J. et al.* IL-17 stimulates the proliferation and differentiation of human mesenchymal stem cells: implicatopns for bone remodeling // Cell Death and Differentiation. 2009. V. 16. P. 1332—1343.
21. *Infante-Duarte C., Horton H.F., Byrne M.C., Kamradt T.* Microbial lipopeptides induce the production of IL-17 in Th cells // J. Immunol. 2000. V. 165. P. 6107—6115.
22. *Iyoda M., Shibata T., Kawaguchi M. et al.* IL-17A and IL-17F stimulate chemokines via MAPK pathways (ERK1/2 and p38 but not JNK) in mouse cultured mesangial cells: synergy with TNF-α and IL-1β // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2010. V. 298. № 3. P. F779—F787.
23. *Kastelein R.A., Hunter C.A., Cua D.J.* Discovery and biology of IL-23 and IL-27: related but functionally distinct regulators of inflammation // Annu. Rev. Immunol. 2007. V. 25. P. 221—242.
24. *Kolls J. K., Linden A.* Interleukin-17 family members and inflammation // Immunity. 2004. V. 21. P. 467—476.
25. *Korn T., Bettelli E., Gao W. et al.* IL-21 initiates an alternative pathway to induce proinflammatory T(H)17 cells // Nature. 2007. V. 448. P. 484—487.
26. *Kuestner R.E., Taft D.W., Aaron H. et al.* Identification of the IL-17 receptor related molecule IL-17RC as the receptor for IL-17F // J. Immunol. 2007. V. 179. P. 5462—5473.
27. *Laan M., Palmberg L., Larsson K. et al.* Free, soluble interleukin-17 protein during severe inflammation in human airways // Eur. Respir. J. 2002. V. 19. P. 534—537.
28. *Lee J., Ho W.H., Maruoka M. et al.* IL-17E, a novel proinflammatory ligand for the IL-17 receptor homolog IL-17Rh1 // J. Bol. Chem. 2001. V. 276, № 2. P. 1660—1664.
29. *Li H., Chen J., Huang A. et al.* Cloning and characterization of IL-17B and IL-17C, two new members of the IL-17 cytokine family // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2000. V. 97. P. 773—778.
30. *Liang S.C., Long A.J., Bennett F. et al.* An Il-17F/A heterodimer protein is produced by mouse Th17 cells and induces airway neutrophil recruitment // J. Immunol. 2007. V. 179. P. 7791—7799.
31. *Ma H.L., Liang S., Li J. et al.* IL-22 is required for Th17 cell-mediated pathology in a mouse model of psoriasis-like skin inflammation // J. Clin. Invest. 2008. V. 118. P. 597—607.
32. *McGeachy M.J., Bak-Jensen K.S., Chen Y. et al.* TGF-beta and IL-6 drive the production of IL-17 and IL-10 by T cells and restrain T(H)-17 mediated pathology // Nat. Immunol. 2007. V. 8. P. 1390—1397.
33. *Mossman T.R., Cherwinsky H., Bond M.W. et al.* Two types of murine helper T cell clone // J. Immunol. 1986. V. 136. P.

2348—2257.
34. *Murphy C.A., Langrish C.L., Chen Y. et al.* Divergent pro- and antiinflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation // J. Exp. Med. 2003. V. 198. P. 1951—1957.
35. *Nakae S., Iwakura Y., Suto H. et al.* Phenotypic differences between Th1 and Th17 cells and negative regulation by Th17 // J. Leukoc. Biol. 2007. V. 81. P. 1258—1268.
36. *Nguen L.P., Bradfield C.A.* The search for endogenous activators of the aryl hydrocarbon receptor // Nature. 2008. V. 21. P. 102—116.
37. *Nurieva R., Yang X.O., Martinez G. et al.* Essential autocrine regulation by IL-21 in the generation of inflammatory T cells // Nature. 2007. V. 448. P. 480—483.
38. *O'Connor W., Zenewicz L.A., Flavell R.A.* The dual nature of Th17 cells: shifting the focus to function // Nature Immunology. 2010. V. 11, № 6. P. 471—476.
39. *Park H., Li Z., Yang X.O. et al.* A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin // Nat. Immunol. 2005. V. 6. P. 1133—1141.
40. *Rangachari M., Mauremann N., Marty R.R. et al.* T-bet negatively regulates autoimmune myocarditis by suppressing local production of interleukin 17 // J. Exp. Med. 2006. V. 203. P. 2009—2019.
41. *Schnurr M., Toy T., Shin A. et al.* Extracellular nucleotide signaling by P2 receptors inhibits IL-12 and enhances IL-23 expression in human dendritic cells: a novel role for the cAMP pathway // Blood. 2005. V. 105. P. 1582—1589.
42. *Schulz S.M., Kohler G., Holscher C. et al.* IL-17A is produced by Th17, γδ T cells and other CD4- lymphocytes during infection with Salmonella enterica serovar Enteritidis and has a mild effect in bacterial clearance // International Immunology. 2008. V. 9, № 9. P. 1129—1138.
43. *Sonderegger I., Röhn T.A., Kurrer M.O. et al.* Neutralization of IL-17 by active vaccination inhibits IL-23-dependent autoimmune myocarditis // Eur. J. Immunol. 2006. V. 36. P. 2849—2856.
44. *Starnes T., Broxmeyer H.E., Robertson M.J., Hromas R.* Cutting edge: IL-17D, a novel member of the IL-17 family, stimulates cytokine production and inhibits hemopoiesis // J. Immunol. 2002. V. 169. P. 642—646.
45. *Starnes T., Robertson M.J., Sledge G. et al.* Cutting edge: IL-17F, a novel cytokine selectively expressed in activated T cells and monocytes, regulates angiogenesis and endothelial cell cytokine production // J. Immunol. 2001. V. 167. P. 4137—4140.
46. *Steinman L.A.* A brief history of T(H)17 the first major revision in the T(H)1/T(H)2 hypothesis of T-cell mediated tissue damage // Nat. Med. 2007. V. 13. P. 139—145.
47. *Stumhofer J.S., Silver J., Hunter C.A.* Negative regulation of Th17 responses // Semin. Immunol. 2007. V. 19. P. 394—399.
48. *Tesmer L.A., Lundy K., Sarkar S., Fox D.A.* Th17 cells in human disease // Immunological Reviews. 2008. V. 223. P. 87—113.
49. *Torchinsky M.B.* Innate immune recognition of infected apoptic cells directs T(H)17 cell differentiation // Nature. 2009. V. 458. P. 78—82.
50. *Veldhoen M., Hirota K., Westendorf A.M. et al.* The aryl hydrocarbon receptor links TH17-cell-mediated autoimmunity to environmental toxins // Nature. 2008. V. 453. P. 106—109.
51. *Volpe E., Servant N., Zollinger R. et al.* A critical function for transforming growth factor beta, interleukin 23 and proinflammatory cytokines in driving and modulating human Th-17 responses // Nature Immunology. 2008. V. 9. P. 650—657.
52. *Voo K.S., Wang Y.-H., Santori F.R. et al.* Identification of IL-17-producing $FoxP3^+$ regulatory T cells in humans // Proc. Natl. Acad. Sci. 2009. V. 106. P. 4793—4798.
53. *Williams K.L., Nanada I., Lyons G.E. et al.* Characterization of murine BATF: a negative regulator of activator protein-1 activity in the thymus // Eur. J. Immunol. 2001. V. 31. P. 1620—1627.
54. *Wilson N.J., Boniface K., Chan J.R. et al.* Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells // Nat. Immunol. 2007. V. 8. P. 950—957.
55. *Wolk K., Kunz S., Asadullah K., Sabat R.* Cutting edge: immune cells as sources and targets of the IL-10 family members? // J. Immunol. 2002. V. 168. P. 5397—5402.
56. *Wolk K., Witte E., Wallace E. et al.* IL-22 regulates the expression of genes for antimicrobal defense, cellular differentiation, and mobility in keratinocytes: a potential role in psoriasis // Eur. J. Immunol. 2006. V. 36. P. 1309—1323.
57. *Wright J.F., Guo Y., Quazi A. et al.* Identification of an interleukin 17F/17A heterodimer in activated human CD4+ T cells // J. Biol. Chem. 2007. V. 282. P. 13447—13455.
58. *Yang X.O., Panopoulos A.D., Nurieva R. et al.* STAT3 regulates cytokine-mediated generation of inflammatory helper T cells // J. Biol. Chem. 2007. V. 282. P. 9358—9363.
59. *Yang X.O., Pappu B.P., Nurieva R. et al.* T helper 17 lineage differentiation is programmed by orphan nuclear receptor ROR alpha and ROR gamma // Immunity. 2008. V. 28. P. 29—39.
60. *Zenewicz L.A., Yancopoulos G.D., Valenzuela D.M. et al.* Interleukin-22 but not interleukin-17 provides protection to hepatocytes during acute liver inflammation // Immunity. 2007. V. 27. P. 647—659.
61. *Zhou L., Ivanov I.I., Spolski R. et al.* IL-6 programs T(H)-17 cell differentiation by promoting sequential engagement of the IL-21 and IL-23 pathways // Nat. Immunol. 2007. V. 8. P. 967—974.
62. *Zou W., Restifo N.P.* TH17 cells in tumour immunity and immunotherapy // Nature Reviews Immunology. 2010. V. 10. P. 248—256.

Поступила в редакцию 21.11.2010 г.

Утверждена к печати 01.04.2011 г.

Сведения об авторах

И.В. Кологривова — науч. сотрудник отделения функциональной и лабораторной диагностики НИИ кардиологии СО РАМН (г. Томск).

Е.Н. Кологривова — д-р мед. наук, профессор кафедры иммунологии и аллергологии СибГМУ (г. Томск).

Т.Е. Суслова — канд. мед. наук, вед. науч. сотрудник отделения функциональной и лабораторной диагностики НИИ кардиологии СО РАМН (г. Томск.)

Для корреспонденции

Кологривова Ирина Вячеславовна, тел.: 8 (3822) 55-83-85; 8-913-105-3869; e-mail: ikologrivova@gmail.com