

© О.Р. Панасюкова, Л.П. Кадан (31 березня 2015). Роль Т-хелперів 17 типу в імунopatогенезі захворювань легень [Електронний ресурс]. Режим доступу <ftp://ftp1.ifp.kiev.ua/original/2015/panasiukova2015.pdf>

О. Р. Панасюкова, Л. П. Кадан

РОЛЬ Т-ХЕЛПЕРІВ 17 ТИПУ В ІМУНОПАТОГЕНЕЗІ ЗАХВОРЮВАНЬ ЛЕГЕНЬ

(огляд літератури)

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

Ще в 1995 р. з'явилася перша публікація, в якій було показано існування окремої, відмінної від Т-хелперів (Th) 1 і 2 типу, субпопуляції CD4+ клітин, які продукували переважно інтерлейкін – 17 (IL-17) [26]. У 2005 р. L. E. Harrington та H. Park незалежно один від другого опублікували дані про те, що наївні CD4+-Т-лімфоцити можуть диференціюватися в клітини, які *in vivo* і *in vitro* продукують IL-17, утворюючи субпопуляцію, яка відмінна від Th1 і Th2 типів [6, 39]. Ця подія стала своєрідною відправною точкою, після якої Т-хелпери 17-го типу були виділені в окрему популяцію лімфоцитів [71] і почалося активне вивчення їх ролі у патогенезі багатьох захворювань.

На даний час прийнято вважати, що ця субпопуляція Т-хелперів є самостійною і, спільно з Т-хелперами 1 і 2 типу, становить сімейство Т-хелперних ефекторних клітин, що мають свої специфічні особливості на етапах диференціювання, продукції цитокінів та реалізації імунних механізмів. Для диференціації наївних Т-лімфоцитів в Th17 необхідна участь антигенів, які представляють дендритні клітини, IL-6 і трансформуючого фактору росту- β (TGF β), а для стабілізації фенотипу та функції Th17 необхідна додаткова дія IL-23 та IL-21 [74]. Для реалізації цих процесів необхідна участь факторів транскрипції – нуклеарного рецептора ROR γ t і STAT3. На першому етапі під впливом TGF β /IL-6 та IL-1 наївні CD4+Т-лімфоцити починають експресувати транскрипційний фактор ROR γ t і перетворюються в клітини-попередники Т-хелпери 17. Надалі під впливом IL-21 і, особливо IL-23, вони дозрівають в Т-хелпери 17. Головним індуктором/стабілізатором для Т-хелперів 17 є IL-23 [44, 49, 65, 67, 72].

Th17 характеризуються продукцією інтерлейкінів-17A –17F, IL-21 та і IL-22. Крім популяції CD4+-клітин IL-17 може продукується $\gamma\delta$ -Т-клітинами, CD8+-Т-клітинами, натуральними кілерами (NK-клітинами). У певних умовах IL-17 може також вироблятися опасистими клітинами, альвеолярними макрофагами і нейтрофілами [52]. Також важливим джерелом IL-17A і IL-17F можуть бути В-лімфоцити, які стимульовані IL-6, IL-23 або TGF- β ,

вони додатково до класичної продукції антитіл беруть активну участь в імунних реакціях за допомогою альтернативних механізмів [29].

До поверхневих маркерів Th17 відносять рецептор до IL-23 (IL-23R), рецептори до хемокінів CXCR4, CCR5 і CXCR6 [8]. Окрім того, усі Th17-лімфоцити людини є CD161-позитивними [9].

IL-17 класифікований як прозапальний цитокін завдяки його спроможності індукувати експресію багатьох медіаторів запалення, особливо тих, які приймають участь у проліферації, дозріванні та хемотаксисі нейтрофілів. Головною його функцією є індукція синтезу різних цитокінів та хемокінів і, за допомогою цього, залучення інших клітин у вогнище запалення [59, 79].

На цей час встановлено, що IL-17 має шість представників сімейства: IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E, IL-17F, які є структурними гомологами один одного і п'ять видів рецепторів – від IL-17RA до IL-17RE [2, 3, 24, 63]. Сімейство IL-17 цитокінів опосередковує свої біологічні функції за допомогою поверхневих рецепторів на клітинах-мішенях. Сім'я IL-17R має 5 членів, що мають гомологічні послідовності з IL-17RA. Функціональні рецептори утворюють гетеродімери з IL-17RA в якості загальної субодиниці. IL-17RA присутні на багатьох типах клітин і стимулюється IL-17, що викликає продукцію прозапальних молекул [14, 24].

В існуючий час найбільш вивченими членами сім'ї IL-17 є IL-17A і IL-17F; обидві молекули з аналогічною біологічною активністю, які індукують продукцію прозапальних цитокінів, хемокінів, антимікробних пептидів і матриксних металопротеїназ шляхом активації вроджених клітин, таких як фібробласти і епітеліальні клітини, сприяють набору і наступній активації нейтрофілів [17, 22, 55, 58].

IL-17A є основним ефекторним цитокіном Th17, він має прозапальні властивості, регулює набір запальних клітин, включаючи нейтрофіли і лімфоцити в запалених тканинах завдяки секреції хемокінів [28, 50]. IL-17A здійснює вплив на більшість паренхіматозних клітин, включаючи макрофаги і дендритні клітини, які експресують рецептори до IL-17. IL-17 – опосередкована сигналізація індукує клітини-мішені до виробництва запальних медіаторів, таких як TNF- α і IL-6 [28, 77]. IL-17A в значних кількостях присутній в синовіальній рідині пацієнтів з ревматоїдним артритом і викликає синтез IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8, CSF (гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора), та інших прозапальних факторів [60], а також *in vitro* стимулює макрофаги з фракції мононуклеарів периферичної крові до синтезу TNF- α і IL-1. Показано, що IL-17A викликає збільшення експресії мРНК-циклооксигенази-2 [27].

IL-17F є найбільш близьким гомологом IL-17A [46]. IL-17A і IL-17F обидва є гомодімерними цитокінами, але, згідно з останніми даними, людські та мишачі Т-клітини також продукують IL-17A/F-гетеродімер, який потенційно може надавати запальні ефекти [48, 80]. IL-17F в основному проявляє свою активність на слизових оболонках хазяїна, сприяє набору та наступній активації нейтрофілоцитів, виконує імунорегуляторні функції при інфекціях, які викликані позаклітинними бактеріями, грибами і деякими видами вірусних інфекцій [22, 58].

IL-17E (IL-25) є посилювачем Th2 імунної відповіді, грає захисну роль при паразитарних інфекціях. Під впливом антигенної стимуляції IL-17E індукує продукцію Th2 цитокінів, таких як IL-4, IL-5, і IL-13 [22, 58]. Функції IL-17B, IL-17C і IL-17D залишаються не до кінця з'ясованими, при тому, що вони мають аналогічну здатність індукувати запальні медіатори [2]. З'ясовано, що IL-17B та IL-17C викликають експресію TNF β і IL-1b із клітинної лінії моноцитів і викликають інфільтрацію нейтрофілів. IL-17D індукує експресію IL-6, IL-8 і GM-CSF в клітинах ендотелію [22, 38, 58, 62].

IL-21 виробляється в діапазоні диференційованих підмножин CD4+ Т-клітин і природних кілерів [47]. Він є аутокринним стимулятором Th17, чинить регуляторний і стимулюючий ефекти на клітини імунної системи, є необхідним для термінального диференціювання В-лімфоцитів та утворення імуноглобулінів [1, 47].

IL-22 активує утворення антибактеріальних та пептидів, хемокінів і цитокінів епітеліальними клітинами і стимулює процеси їх регенерації. Деякі ефекти IL-22 посилюються одночасною дією IL-17 [30].

Продукція IL-17, IL-17F і IL-22 викликає масову реакцію тканин внаслідок широкого розповсюдження рецепторів IL-17 та IL-22, які широко експресуються на різноманітних епітеліальних тканинах. Ефекторні цитокіни Th17 клітин є посередниками між імунною системою та тканинами [53]. IL-17 відіграє важливу роль у очищенні організму від патогенів під час захисних реакцій організму і в стимуляції запалення тканин при автоімунних захворюваннях [31, 45]. Крім того, фактори, які відповідальні за диференціацію Th17 генерації показали взаємний зв'язок з регулюючими Т (Treg) клітинами, які запобігають запаленню тканин і опосередковують ауто толерантність [37].

Th17 та їх цитокін IL-17A мають вирішальне значення для імунної реакції дихальних шляхів проти різноманітних бактерій і грибкових інфекцій. IL-23, який приймає участь в диференціюванні Th17 типу, відіграє значну роль у боротьбі з інфекцією, викликаной *Klebsiella pneumoniae*. IL-17A діє на не імунні клітини інфікованих тканин, підсилює вроджений імунітет шляхом індукції експресії антимікробних білків, цитокінів, хемокінів. Експериментальними

дослідженнями встановлено, що миші, дефіцитні по експресії ІЛ-17-рецептора (ІЛ-17R), сприйнятливі до інфекції, викликаними різними патогенами [32].

Отримані до теперішнього часу данні дозволяють віднести Th-17 до центрального гравця імунопатогенезу та до найбільш важливих активаторів імунного запалення [25, 57]. Хоча існує припущення, що ІЛ-17 підтримує, а не викликає, запалення, тим самим посилюючи вже існуючу запальну реакцію [40].

Хронічне запалення є ключовою особливістю багатьох захворювань дихальних шляхів. Накопичення лейкоцитів у легенях один із аспектів патофізіології багатьох захворювань, включаючи бронхіальну астму (БА) і хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ). Висловлюється думка, що Th17 відіграють роль у просуванні та підтримці нейтрофільного запалення, яке спостерігається при цих патологіях. Встановлено, що ІЛ-17 підвищує експресію ряду хемокинів, в тому числі CXCL1, CXCL6 і CXCL8 разом з факторами виживання нейтрофілів GM-CSF і G-CSF в епітелії дихальних шляхів [7]. Крім того, ІЛ-17 може діяти синергічно з вірусною інфекцією або іншими запальними медіаторами і посилювати ці відповіді [76]. Однак не всі проведені дослідження підтверджують взаємозв'язок цих цитокінів з нейтрофільним запаленням [20]. В інших дослідженнях було показано, що у трансгенних мишей, які відрізняються підвищеною експресією ІЛ-17, макрофаги істотно домінують над нейтрофілами в запальних інфільтратах в легенях, що підтвердило важливу роль ІЛ-17 у розвитку автоімунних захворювань [6].

В результаті досліджень концентрації ІЛ-17 в індукованому мокротинні хворих на ХОЗЛ, хронічний бронхіт і бронхіальну астму у порівнянні зі здоровими особами, було припущено, що ІЛ-17 не бере участі в патогенезі ХОЗЛ, але він може грати роль у людей з бронхіальною гіперреактивністю. Так, не було ніяких істотних відмінностей в рівнях ІЛ-17 між контрольною групою та іншими групами хворих. Проте, рівні ІЛ-17 в мокроті хворих на ХОЗЛ були значно нижче, ніж у пайцієнтів з БА і були значно збільшені у хворих на астму з підвищеною реактивністю бронхів у порівнянні з контролем [11].

З ризиком розвитку астми пов'язаний поліморфізм в гені ІЛ-17А [70]. Показаний прямий зв'язок між сигналізацією C5aR, виробництвом ІЛ-17А і важкою гіперчутливістю дихальних шляхів [15]. Доказом того, що при загостренні БА відбувається стимуляція Th17 є підвищені відносна кількість Th2 і Th17, концентрація ІЛ-4 та ІЛ-17 у крові, а також підвищена експресія CCR6 на лімфоцитах, яка корелює із тяжкістю алергічної бронхіальної астми [73].

Підвищені рівні ІЛ-17А були виявлені в мокротинні [11, 12], периферичних мононуклеарах [75], у сироватці крові [41], у підслизовій бронхів [10, 20] пацієнтів з

бронхіальною астмою. Рівні експресії ІЛ-17А корелюють із гіперчутливістю дихальних шляхів та клінічною тяжкістю захворювання [41, 73]. Підвищена експресія ІЛ-17F у дихальних шляхах хворих на бронхіальну астму і його рівень корелюють з тяжкістю захворювання. Він індукуює декілька молекул, що пов'язані з астмою, таких як CCL20. ІЛ-17F -індукована CCL20 може залучити клітини Th17 у дихальні шляхи, що призводить до набору додаткових клітин Th17 і посилює алергічне запалення в них. Нещодавно було з'ясовано, що новим джерелом ІЛ-17F є бронхіальні епітеліальні клітини. Індукуює його синтез ІЛ-33 через ST2-ERK1/2-MSK1 сигнальний шлях [56].

На експериментальній моделі легеневого фіброзу показано, що екзогенний ІЛ-17 може сприяти проліферації, перетворенню та синтезу колагену фібробластами легень через NF-κB сигнальний шлях [61].

Недавні експериментальні дослідження показали, що Th-17 беруть участь в імунопатогенезі пневмонії. Ці дані були підтверджені клінічними дослідженнями. Встановлено, що рівні як ІЛ-17А та ІЛ-22 CD4+ -Т лімфоцитів, так і співвідношення ІЛ-17А / ІЛ-22 CD4+ Т лімфоцитів в периферичній крові та бронхоальвеолярному лаважі хворих на внегоспітальну пневмонію значно підвищені порівняно зі здоровими особами і залишались вищими за контрольні в процесі лікування. Профілі Th17 цитокінів корелювали з індексом тяжкості пневмонії і мікробної етіології [69].

Дослідження останніх років сприяли визначенню ролі цієї нової популяції CD4+Т-лімоцитів в інфікуванні мікобактеріями туберкульозу. Докази, отримані до сих пір показують, що ІЛ-17 є важливим під час перших кроків інфекції [54]. В експерименті показано, що γδ Т-клітини під впливом мікобактеріального антигену значно збільшують виробництво ІЛ-17 в місці інфекції, і це виробництво залежить від присутності ІЛ-23 [18]. ІЛ-23 присутній у легенях на ранніх етапах інфекції і ІЛ-17-продукуючі клітини, такі як γδ Т-клітини, можуть являти собою центральну вроджену захисну реакцію при легеневої інфекції [33].

Встановлено, що вакцинація мишей ESAT-6, індукуює виробництво ІЛ-17 CD4 + Т-клітинами, які мігрують в легені після аерозольного зараження мікобактеріями туберкульозу H37Rv. Також деякі хемокіни, такі як CXCL9, CXCL10 і CXCL11, пов'язані з накопиченням ІЛ-17-продукуючих Т-клітин [34, 54].

У фокусі сучасних досліджень знаходиться також встановлення ролі нейтрофілів у формуванні протитуберкульозного імунітету. Цей вид вроджених імунних клітин володіє декількома механізмами ліквідації мікобактерій, наприклад – виробництво антимікробних пептидів, цитокінів та хемокінів для активації Т-клітин; участь у формуванні гранульоми.

Встановлено, що присутність IL-17 пов'язана з накопиченням нейтрофілів в місці інфекції, яка залежить від присутності IL-23. Проте, добре відомо, що високе накопичення нейтрофілів в місці інфекції пов'язано із поширеним пошкодженням тканин і з несприятливим прогнозом захворювання [18, 51].

Отримані докази участі Th17 у патогенезі гострих респіраторних вірусних інфекцій різного генезу. Виявлено достовірне підвищення концентрації IL-17 в гострому періоді середньотяжких форм грипу рН1N1, грипу А / Н3N2, парагрипу, аденовірусної інфекції та респіраторно-синцитіальних вірусних інфекцій без нормалізації їх концентрації до періоду реконвалесценції. Встановлено прогностичне значення низького рівня IL-17 при тяжкому перебігу грипу рН1N1 [5].

В останні роки накопичуються докази участі Th17 у патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ). ХОЗЛ є хронічним запальним захворюванням в розвитку та підтриманні якого приймають участь різні імунні клітини, включаючи макрофаги, нейтрофіли і Т-лімфоцити [16]. Дослідженнями останніх років припущена участь CD4+ IL-17+ лімфоцитів у патогенезі запальних змін при ХОЗЛ. Так, у слині курців хворих на ХОЗЛ у порівнянні з групою курців без ХОЗЛ виявлено підвищення рівня IL-17, що свідчить про активацію секреторної функції цієї субпопуляції лімфоцитів [4]. Встановлено, що збільшення кількості CD4+IL-17+ клітин в легеневій тканині корелює з розвитком хронічного запалення легенів і з пошкодженням легенів при загостренні і у хворих на ХОЗЛ і у курців без обмежень функції дихальних шляхів. Так, у малих дихальних шляхах число CD4+IL-17+-клітини позитивно корелює з обмеженням повітряного потоку. Рівні IL-17 мРНК в легеневій тканині збільшується у пацієнтів з ХОЗЛ та курців з нормальною функцією легень порівняно з некурящими. [43].

Встановлено, що деякі цитокінів Th17 сприяють хемотаксису нейтрофілів, такі як IL-17A і IL-17F [19, 64]. Показано, що IL-17A викликає запальні реакції через NF-κB сигнальний каскад, що призводить до експресії муцину і індукції прозапальних цитокінів, які залучають нейтрофіли і моноцити у дихальні шляхи [35, 66].

З'являється все більше доказів щодо підвищеної експресії IL-17 в легенях при ХОЗЛ [13]. Доказано, що експресія IL-17A і IL-17F збільшується під впливом тютюнового диму в паренхімі легеневої тканини як у хворих на ХОЗЛ, так і осіб без ХОЗЛ, що свідчить про те, що клітини легенів сприяють виробництву IL-17. В умовах впливу тютюнового диму IL-17A/F при ХОЗЛ є продуктом не тільки підвищеної кількості запальних клітин, а також і підвищеної експресії цих цитокінів [78].

За даними одних авторів рівні ІЛ-17 у мокротинні хворих на ХОЗЛ не різняться від рівнів у здорових осіб [11], і навіть знижені у сироватці крові і у мокротинні у зрівнянні із здоровими [42], за даними інших досліджень рівень ІЛ-17А у сироватці крові і харкотинні хворих підвищений, корелює з рівнем С-реактивного білка у сироватці крові і підвищується з тяжкістю захворювання [21]. Продемонстровано, що паління пов'язане з підвищенням числа ІЛ-17А + клітин у бронхіальному біоптаті [20]. У курців хворих на ХОЗЛ і у курців без цього захворювання експресія RORt підвищена у легеневій тканині у зрівнянні з групою здорових осіб, які не палять, також відмічено, що рівень RORt зростає паралельно загостренню захворювання [68]. Автори висловлюють думку, що паління активує продукцію ІЛ-17А у дихальних шляхах, але залишається неясним, чи пов'язано подальше прогресування хвороби з підвищенням його експресії. Вдихання сигаретного диму сприяє генерації Т-клітин, які експресують ІЛ-17, який, у свою чергу, викликає вироблення протеаз, що руйнують тканини легенів, включаючи еластин. Фрагменти еластину викликають аутоімунні реакції за участю підвищеного виробництва ІЛ-17 Т-клітин, яке в свою чергу сприяє ще більшому руйнуванню тканини [23].

Останні дослідження показали, що ІЛ-17С експресується епітеліальними клітинами, приймає участь у вродженій імунній відповіді респіраторних епітеліальних клітин. Він присутній у бронхіальному епітелії пацієнтів зі стабільною ХОЗЛ та кістозним фіброзом і може бути фактором, який сприяє надмірному запаленню в дихальних шляхах хворих з хронічними захворюваннями легенів, навіть при відсутності явної інфекції [36].

Отже наведені дані свідчать про те, що на теперішній час Th-17 знаходяться у центрі уваги імунологів. Ця субпопуляція CD4+ лімфоцитів багато в чому визначає процеси формування імунітету та розвиток запалення, її надлишкова активація може привести до зриву толерантності і розвитку аутоімунних захворювань. Подальше дослідження Th17 можуть допомогти кращому розумінню їх ролі у процесах життєдіяльності, у патогенезі захворювань легень різного генезу, та розробити методи терапевтичної корекції їх функції.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Белозоров, А. П. Т-хелперы-17 – новая субпопуляция эффекторных хелперных CD4+ лимфоцитов [Текст] / А. П. Белозоров // Лабораторна діагностика. – 2011. – № 1 (55). – С. 57–63.
2. Вдович, О. В. Перспективы диагностического исследования интерлейкина 17 при ревматоидном артрите [Текст] / О. В. Вдович, Е. А. Потрохова // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2013. – № 5 (4). – С. 24–27.
3. Кологривова, И. В. Молекулярные аспекты функционирования Т-хелперов 17-го типа [Текст] / И. В. Кологривова, Е. Н. Кологривова, Т. Е. Сулова // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – № 4. – С. 93–99.
4. Теплова, С. Н. Результаты количественной оценки иммуноцитов и уровня интерлейкина-17 в слюне у курильщиков с ранними формами хронической обструктивной болезни легких [Текст] / С. Н. Теплова, С. А. Коченгина, Е. И. Алтыбаева // Медицинская иммунология. – 2010. – № 4. – С. 399–404.
5. Шипилов, М. В. Th17-ответ организма при острых респираторных вирусных инфекциях различного генеза [Текст] / М. В. Шипилов, В. В. Иванов // Цитокины и воспаление. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 109–113.
6. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin [Text] / H. Park [et al.] // Nat. Immunol. – 2005. – Vol. 6. – № 11. – P. 1133–1141.
7. Alcorn, J. F. Th17 cells in asthma and COPD (Review) [Text] / J. F. Alcorn, C. R. Crowe, J. K. Kolls // Annual Review of Physiology. – 2009. – Vol. 72. – P. 495–516.
8. Annunziato, F. Phenotypic and functional features of human Th17 cells [Text] / F. Annunziato [et al.] // JEM. – 2007. – Vol. 204, № 8. – P. 1849–1861.
9. Annunziato, F. Do studies in humans better depict Th17 cells? [Text] / F. Annunziato, S. Romagnani // Blood. – 2009. – Vol. 114, № 11. – P. 2213–2219.
10. Aujla, S. J. TH17 cells in asthma and inflammation [Text] / S. J. Aujla, J. F. Alcorn // Biochimica et Biophysica. Acta. – 2011. – Vol. 1810, № 11. – P. 1066–1079.
11. Barczyk, A. Interleukin-17 in sputum correlates with airway hyperresponsiveness to methacholine [Text] / A. Barczyk, W. Pierzchała, E. Sozańska // Respiratory Medicine. – 2003. – Vol. 97. – № 6. – P. 726–733.

12. Bullens, D. M. A. IL-17 mRNA in sputum of asthmatic patients: linking T cell driven inflammation and granulocytic influx [Text] / D. M. A. Bullens [et al.] // *Respiratory Research*. – 2006. – Vol. 7. – P. 9921–9927.
13. CD8 positive T cells express IL-17 in patients with chronic obstructive pulmonary disease [Электронный ресурс] / Ying Chang [et al.] // *Respiratory Research*. – 2011. – Vol. 12 – Режим доступа : <http://respiratory-research.com/content/12/1/43>
14. Chang, S. H. Signaling of interleukin-17 family cytokines in immunity and inflammation [Text] / S. H. Chang, C. Dong // *Cellular Signalling*. – 2011. – Vol. 23, № 7. – P. 1069–1075.
15. Complement-mediated regulation of the IL-17A axis is a central genetic determinant of the severity of experimental allergic asthma [Text] / S. Lajoie [et al.] // *Nature Immunology*. – 2010. – Vol. 11, № 10. – P. 928–935.
16. Curtis, J. L. The immunopathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Text] / J. L. Curtis, C. M. Freeman. J. C. Hogg // *The Proceedings of the American Thoracic Society*. – 2007. – № 4. – P. 512–521.
17. D'Acquisto, F. From IL-15 to IL-33: the never-ending list of new players in inflammation. Is it time to forget the humble aspirin and move ahead? [Text] / F. D'Acquisto, F. Maione, M. Pederzoli-Ribeil // *Biochemical Pharmacology*. – 2010. – Vol. 79, № 4. – P. 525–534.
18. Essential role of IL-17A in the formation of a mycobacterial infection-induced granuloma in the lung [Text] / Okamoto Yoshida Y J [et al.] // *J. Immunol.* – 2010. – Vol. 184. – P. 4414–4422.
19. Evidence for a cross-talk between human neutrophils and Th17 cells [Text] / M. Pelletier [et al.] // *Blood*. – 2010. – Vol. 115, № 3. – P. 35–43.
20. Expression of the T helper 17-associated cytokines IL-17A and IL-17F in asthma and COPD [Text] / C. Doe [et al.] // *Chest*. – 2010. – Vol. 138, № 5. – P. 1140–1147.
21. Expression of interleukin IL-10, IL-17A and IL-22 in serum and sputum of stable chronic obstructive pulmonary disease patients [Text] / L. Zhang [et al.] // *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2013. – Vol. 10, № 4. – P. 459–465.
22. Functional specialization of interleukin-17 family members [Text] / Y. Iwakura [et al.] // *Immunity*. – 2011. – Vol. 34, № 2. – P. 149–162.
23. Garber, Ken. Autoimmunity: The T-cell connection [Text] / Ken Garber // *Nature*. – 2012. – Vol. 489. – P. 4–6.
24. Gu, C. IL-17 family: cytokines, receptors and signaling [Text] / C. Gu, L. Wu, X. Li // *Cytokine*. – 2013. – Vol. 64, № 2. – P. 477–485.

25. Harrington, L. E. Expanding the effector CD4 T-cell repertoire: the Th-17 lineage [Text] / L. E. Harrington, P. R. Mangan, C. T. Weaver // *Curr. Opin. Immunol.* – 2006. – Vol. 18. – P. 349–356.
26. Herpesvirus Saimiri encodes a new cytokine, IL-17, which binds to a novel cytokine receptor [Text] / Z. Yao [et al.] // *Immunity.* – 1995. – Vol. 3, № 6. – P. 811–821.
27. Interleukin (IL)-17A Stimulates IL-8 Secretion, Cyclooxygenase-2 Expression, and Cell-Proliferation of Endometriotic Stromal Cells [Text] / T. Hirata [et al.] // *Endocrinology.* – 2008. – Vol. 149, № 3. – P. 1260–1267.
28. Hong, S. C. Role of Th17 Cell and Autoimmunity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Text] / S. C. Hong, S. H. Lee // *Immune. Network.* – 2010. – Vol. 10, № 4. – P. 109–114.
29. IL-17A and IL-17F expression in B lymphocytes [Text] / A. Vazquez-Tello [et al.] // *International Archives of Allergy and Immunology.* – 2012. – Vol. 157, № 4. – P. 406–416.
30. IL-22 producing T_H17 cells account for upregulated IL-22 in atopic dermatitis despite reduced IL-17 producing T_H17 cells [Text] / K. E. Nogales [et al.] // *J. All. Clin. Immunol.* – 2009. – Vol. 123, № 6. – P. 1244–1252.
31. IL-17 and Th17 cells (Review) [Text] / T. Kom [et al.] // *Annual Review of Immunology.* – 2009. – Vol. 27. – P. 485–517.
32. IL-17A and Th17 Cells in Lung Inflammation: An Update on the Role of Th17 Cell Differentiation and IL-17R Signaling in Host Defense against Infection [Электронный ресурс] / Hsing-Chuan Tsai [et al.] // *Clinical and Developmental Immunology.* – 2013. – Режим доступа : <http://www.hindawi.com/journals/jir/2013/267971/>
33. IL-17 production is dominated by $\gamma\delta$ T cells rather than CD4 T cells during Mycobacterium tuberculosis infection [Text] / E. Lockhart [et al.] // *Journal of Immunology.* – Vol. 177, № 7. – P. 4662–4669.
34. IL-23 and IL-17 in the establishment of protective pulmonary CD4⁺ T cell responses after vaccination and during Mycobacterium tuberculosis challenge [Text] / S. A Khader [et al.] // *Nat. Immunol.* – 2007. – Vol. 8. – P. 369–377.
35. IL-17 markedly up-regulates beta-defensin-2 expression in human airway epithelium via JAK and NF-kappaB signaling pathways [Text] / C. Y. Kao [et al.] // *J. Immunol.* – 2004. – Vol. 173. – P. 3482–3491.
36. IL-17C Is a Mediator of Respiratory Epithelial Innate Immune Response [Text] / P. Pfeifer [et al.] // *American journal of respiratory cell and molecular biology.* – 2013. – Vol. 48. – P. 415–421
37. Induction and effector functions of TH17 cells (Review) [Text] / E. Bettelli [et al.] // *Nature.* – 2008. – Vol. 453, № 7. – P. 1051–1057.

38. Interleukin-17C promotes Th17 cell responses and autoimmune disease via interleukin-17 receptor [Text] / E. S. H. Chang [et al.] // *Immunity*. – 2011. – Vol. 35, № 4/ – P. 611–621.
39. Interleukin 17-producing CD4⁺ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages [Text] / L. E. Harrington [et al.] // *Nat. Immunol.* – 2005. – Vol. 6, № 11. – P. 1123–1132.
40. Interleukin 17 sustains rather than induces inflammation [Text] / F. Maione [et al.] // *Biochemical Pharmacology*. – 2009. – Vol. 77, № 5. – P. 878–887.
41. Increased IL-17A secreting CD4⁺ T cells, serum IL-17 levels and exhaled nitric oxide are correlated with childhood asthma severity [Text] / J. W. Chien // *Experimental Allergy*. – 2013. – Vol. 43, № 9. – P. 1018–1026.
42. Increased interleukin IL-8 and decreased IL-17 production in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) provoked by cigarette smoke [Text] / X. Zhang [et al.] // *Cytokine*. – 2011. – Vol. 56. – P. 717–725.
43. Increased expression of CD4⁺IL-17⁺ cells in the lung tissue of patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and smokers [Text] / Jianquan Zhang [et al.] // *International Immunopharmacology*. – 2013. – № 15. – P. 58–66.
44. de Jong, E. Translational mini-review series on Th17 Cells: development of mouse and human T helper 17 cells [Text] / E. de Jong, T. Suddason, G. M. Lord // *Clinical and Experimental Immunology*. – 2010. – Vol. 159. – № 2. – P. 148–158.
45. Kimura, A. Th17 cells in inflammation [Text] / A. Kimura, T. Kishimoto // *Int. Immunopharmacol.* – 2011. – Vol. 11, № 3. – P. 319–322.
46. Identification of the IL-17 receptor related molecule IL-17RC as the receptor for IL-17F [Text] / R. E. Kuestner [et al.] // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 179. – P. 5462–5473.
47. Leonard, W. J. Interleukin 21: a cytokine/cytokine receptor system that has come of age [Text] / W. J. Leonard, R. Zeng, R. Spolski // *Journal of Leukocyte Biology*. – 2008. – Vol. 84, № 2. – P. 348–356.
48. An IL-17F/A heterodimer protein is produced by mouse Th17 cells and induces airway neutrophil recruitment [Text] / S. C. Liang [et al.] // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 179. – P. 7791–7799.
49. Manel, N. The differentiation of human Th-17 cells requires transforming growth factor- β and induction of the nuclear receptor ROR γ t [Text] / N. Manel, D. Unutmaz, D. R. Littman // *Nature Immunology*. – 2008. – Vol. 9, № 6. – P. 641–649.
50. Miossec, P. Interleukin-17 and type 17 helper T cells [Text] / P. Miossec, T. Korn, V. K. Kuchroo // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361. – P. 888–898.

51. Neutrophils in tuberculosis: friend or foe? [Text] / D. M. Lowe [et al.] // Trends Immunol. – 2012. – Vol. 33. – P. 14–25.
52. O'Connor W., Zenewicz L.A., Flavell R.A. The dual nature of Th17 cells: shifting the focus to function // Nature Immunology. – 2010. – Vol. 11, № 6. – P. 471–476.
53. Ouvang, W. The Biological Functions of T Helper 17 Cell Effector Cytokines in Inflammation [Text] / W. Ouvang, J. K. Kolls, Y. Zheng // Immunity. – 2008. – Vol. 28, № 4. – P. 454–467.
54. Pedroza-Roldán, Cesar. Th17: A New Player to be Considered in Tuberculosis Studies [Text] / Cesar Pedroza-Roldán, Jeannette Barba, Mario Alberto Flores-Valdez // J. Bacteriol. Parasitol. – 2012. – Vol. 3. – P. e115.
55. Pivotal Roles of T-Helper 17-Related Cytokines, IL-17, IL-22, and IL-23, in Inflammatory Diseases [Электронный ресурс] / Ning Qu [et al.] // Clinical and Developmental Immunology. – 2013. – Режим доступа : <http://www.scopus.com/record/display.url?eid=2-s2.0.084881502993&origin=inward&txGid=76E8E178C91B153EBB81AE02766465B5>.
56. Potential Involvement of IL-17F in Asthma [Электронный ресурс] / K. Ota [et al.] // Journal of Immunology Research. – 2014. – Режим доступа : <http://dx.doi.org/10.1155/2014/602846>.
57. Halwani, Rabih. T Helper 17 Cells in Airway Diseases [Text] / Rabih Halwani, Saleh Al-Muhsen, Qutayba Hamid // Chest. – 2013. – Vol. 143, № 2. – P. 494–501.
58. Reynolds, J. M. IL-17 family member cytokines: regulation and function in innate immunity [Text] / J. M. Reynolds, P. Angkasekwinai, C. Dong // Cytokine and Growth Factor Reviews. – 2010. – Vol. 21, № 6. – P. 413–423.
59. Romagnani, S. Human. Th17 cells [Электронный ресурс] / S. Romagnani // Arthritis Research and Therapy. – 2008. – Vol. 10 (206). – Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2453756/>.
60. IL-17A is produced by Th17, $\gamma\delta$ T cells and other CD4- lymphocytes during infection with Salmonella enterica serovar Enteritidis and has a mild effect in bacterial clearance [Text] / S.M. Schulz [et al.] // International Immunology. – 2008. – Vol 9, № 9. – P. 1129–1138.
61. siRNA-Act1 Inhibits the Function of IL-17 on Lung Fibroblasts via the NF- κ B Pathway [Text] / Zhaoxing Dong [et al.] // Respiration. – 2013. – Vol. 86. – P. 332–340.
62. Song, X. IL-17 family cytokines mediated signaling in the pathogenesis of inflammatory diseases [Text] / X. Song, Y. Qian // Cellular Signalling. – 2013. – Vol. 25, № 12. – P. 2335–2347.
63. Song, X. The activation and regulation of IL-17 receptor mediated signaling [Text] / X. Song, Y. Qian // Cytokine. – 2013. – Vol. 62, № 2. – P. 175–182.

64. Stimulation of airway mucin gene expression by interleukin (IL)-17 through IL-6 paracrine/autocrine loop [Text] / Y. Chen [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278, № 17. – P. 35–43.
65. TGF β in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells [Text] / M. Veldhoen [et al.] // *Immunity.* – 2006. – Vol. 24. – №2. – P. 179–189.
66. The adaptor Act1 is required for interleukin 17–dependent signaling associated with autoimmune and inflammatory disease [Text] / Y. Qian [et al.] // *Nat. Immunol.* – 2007. – № 8. – P. 247–256.
67. The Biological Functions of T Helper 17 Cell Effector Cytokines in Inflammation [Text] / Wenjun Ouyang [et al.] // *Immunity.* – 2008. – Vol. 28, № 4. – P. 454–467.
68. The expression of Foxp3 and ROR gamma t in lung tissues from normal smokers and chronic obstructive pulmonary disease patients [Text] / S. Chu [et al.] // *International Immunopharmacology.* – 2011. – Vol. 11. – P. 1780–1788.
69. T helper 17 cells are involved in the local and systemic inflammatory response in community-acquired Pneumonia [Text] / Marthe S Paats [et al.] // *Thorax.* – 2013. – Vol. 68. – P. 468–474.
70. The polymorphisms of interleukin 17A (IL17A) gene and its association with pediatric asthma in Taiwanese population [Text] / J. Y. Wang [et al.] // *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology.* – 2009. – Vol. 64, № 7. – P. 1056–1060.
71. The role of T helper 17 (Th17) and regulatory T cells (Treg) in human organ transplantation and autoimmune disease [Text] / B. Afzali [et al.] // *Clinical and Experimental Immunology.* – 2007. – Vol. 148. – P. 32–46.
72. Th17 cells in human disease [Text] / L. A. Tesmer [et al.] // *Immunol. Rev.* – 2008. – Vol. 223. – P. 87–113.
73. Th-17 immunity in Patients with Allergic Asthma [Text] / Y. Zhao [et al.] // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2009. – Vol. 151, № 4. – P. 297–307.
74. Torrado, E. IL-17 and Th17 cells in tuberculosis [Text] / E. Torrado, A. M. Cooper // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2010. – Vol. 21. – P. 455-462.
75. Transcriptional characteristics of CD4+ T cells in young asthmatic children: RORC and FOXP3 axis [Text] / A. Hamzaoui [et al.] // *Journal of Inflammation Research.* – 2011.– Vol. 4, №. 1. – P. 139–146.
76. Traves, S. L. Th17 Cells in Airway Diseases [Text] / S. L. Traves, L. E. Donnelly // *Curr Mol Med.* – 2008. – Vol. 8, №5. – P. 416–426.
77. Type 17 T helper cells-origins, features and possible roles in rheumatic disease [Text] / F. Annunziato [et al.] // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2009. – Vol. 5, № 6. – P. 325–331.

78. Upregulation of IL-17A/F from human lung tissue explants with cigarette smoke exposure: implications for COPD [Электронный ресурс] / Ying Chang [et al.] // Respiratory Research. – 2014. – Vol. 15. – Режим доступа : <http://respiratory-research.com/content/15/1/145>.
79. Witowski, J. Interleukin-17: a mediator of inflammatory responses [Text] / J. Witowski, K. Ksiazek, A. Jörres // Cell Mol Life Sci. – 2004. – Vol. 61, № 5. – P. 567–579.
80. Identification of an interleukin 17F/17A heterodimer in activated human CD4+ T cells [Text] / J. F. Wright [et al.] // J. Biol. Chem. 2007. – Vol. 282. – P. 13447–13455.