

УДК 616.379-008.64-003.725

DOI: 10.22141/2224-0721.14.5.2018.142690

Зак К.П., Попова В.В.

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев, Украина

Роль интерлейкина-17 в патогенезе сахарного диабета 1-го и 2-го типа у человека

For cite: Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal. 2018;14(5):514-521. doi: 10.22141/2224-0721.14.5.2018.142690

Резюме. В работе анализируются последние публикации, касающиеся биологической и патогенетической роли недавно открытого провоспалительного цитокина интерлейкина-17 (ИЛ-17), секретируемого клоном Th17 CD4+ Т-клеток в организме здорового человека и при различных патологических состояниях. Приводятся данные, указывающие на ключевую роль ИЛ-17 в патогенезе большинства аутоиммунных заболеваний, в частности, при сахарном диабете (СД). Для больных СД как 1-го, так и 2-го типа характерны увеличение процента Th17-клеток в организме и повышение уровня цитокина ИЛ-17. В то же время в организме человека одновременно существует и другая субпопуляция CD4+ Т-клеток — CD4+CD25+FoxP3+ лимфоциты, оказывающие супрессорное действие на Th17-клетки, препятствующие развитию СД, — регуляторные клетки (Трег). На основании этих данных выдвинута гипотеза о том, что в организме здорового человека существует компенсаторный баланс между этими двумя субпопуляциями CD4+ Т-клеток. При СД развивается дисбаланс между Th17- и Трег-клетками в сторону увеличения содержания Th17-клеток и повышения уровня ИЛ-17, что сопровождается сингенным повышением секреции Th1 CD4+ Т-провоспалительных цитокинов. Получение более полной информации о свойствах ИЛ-17 в будущем имеет важное значение для разработки новых научно обоснованных методов предотвращения, терапии и профилактики СД и других аутоиммунных заболеваний.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го и 2-го типа; ИЛ-17

Краткая характеристика интерлейкина-17

Провоспалительный цитокин интерлейкин-17 (ИЛ-17) является Т-клеточным полипептидом, секретируемым преимущественно субпопуляцией CD4+ Т-хелперов (Th17-клетками), а также ЕК-клетками, нейтрофилами, макрофагами, дендритными, плазматическими и тучными клетками. ИЛ-17 впервые был описан в 1953 г., а как уникальная Т-хелперная клеточная линия идентифицирован в 2005 г. двумя группами авторов [1, 2]. Первоначальное название ИЛ-17 — STLA.

Семейство ИЛ-17 состоит из 6 членов: ИЛ-17А, ИЛ-17В, ИЛ-17G, ИЛ-17D, ИЛ-17E (ИЛ25) и ИЛ-17F. Молекулярная масса ИЛ-17А — 15,1 кДа, ИЛ-17F — 14,9 кДа. Гены ИЛ-17А и ИЛ-17F локализованы на длинном плече хромосомы G (Gq12) [3]. Из всех членов семейства ИЛ-17 наиболее ак-

тивным и изученным является ИЛ-17А, поэтому в большинстве публикаций он обозначается собирательным термином ИЛ-17. Основными мишенями ИЛ-17 являются лейкоциты, эпителиальные и эндотелиальные клетки, а также фибробласты, на цитоплазматической мембране которых имеются специфические к нему рецепторы (ИЛ-17R), включающие также другие рецепторы семейства ИЛ-17 (ИЛ-17А, ИЛ-17В, ИЛ-17С, ИЛ-17D и ИЛ-17E) [4].

В настоящее время ИЛ-17 считают одним из важнейших регуляторов естественного и адаптивного иммунитета в организме, особенно проявляющегося при различных воспалительных заболеваниях и аутоиммунных нозологиях, включающих сахарный диабет, а также онкологические заболевания.

Как известно, Т-хелперы (CD4+ Т-клетки) являются клетками-«помощниками», которые занимают центральное место в регуляции иммунитета и

в то же время способствуют экспансии и потенцируют функцию цитотоксических CD8+ Т-клеток и продукцию антител В-лимфоцитами. Среди молодых периферических CD4+ Т-клеток различают два субкласса: наивные клетки и клетки памяти. Согласно общепринятой точке зрения, Th17-клетки, секретирующие ИЛ-17, образуются из наивных CD4+ Т-хелперов после их контакта с антигенпрезентирующими дендритными клетками. После этого наивные CD4+ Т-клетки, как видно из рис. 1, способны дифференцироваться в Th1-, Th2-, Th9-, регуляторные (CD4+CD25+FoxP3+) и фолликулярные хелперные (Tfh) клетки в зависимости от воздействия специфических цитокиновых сигналов и различных транскрипционных факторов STAT 1-6 (Signal Transducer and Activator of Transcription) [5].

В образовании, пролиферации и функциональной активности Th17-клеток ключевую роль играют транскрипционный фактор STAT3, а также цитокины: трансформирующий фактор роста бета (ТФР-β), ИЛ-6, ИЛ-21 и ИЛ-23.

Кроме того, Th17-клетки характеризуются экспрессией транскрипционного фактора Retinoic acid Receptor, связанного Organ Receptor гамма тимуса (RORγt у мыши и RORC у человека) и способностью секретировать семейство ИЛ-17 и цитокины ИЛ-22, ИЛ-23Р, GM-CSF, хемокин CCR-рецептор и потенциально ИЛ-6 и ФНО-α. Причем ТФР-β и ИЛ-23 могут присутствовать локально в микроокружении. Особенностью Th17 являются также большая пластичность и способность к поляризации, т.е. возможность дифференцироваться в другие виды клеток, в том числе одновременно содержать FoxP3 и RORγt [4, 6, 7].

Механизм последующей дифференциации ИЛ-17 весьма сложен и изучается в основном на молекулярном уровне с использованием преимущественно модели спонтанного аутоиммунного диабета животных (в основном NOD-мышей) [8]. Вместе с тем следует отметить, что невозможно полностью экстраполировать иммунологические данные, полученные на лабораторных животных, на иммунные реакции, специфически протекающие только у человека, в частности, страдающего сахарным диабетом (СД), ввиду их различных видовых и социальных особенностей [6, 9].

Процесс дифференцировки Th17-клеток может быть условно разделен на три стадии: 1) дифференцировка под воздействием ИЛ-6 и ТФР-β, которая приводит к трансформации наивных CD4+ Т-клеток в Th17-клетки при участии транскрипционных факторов STAT3 и RORγt (у мыши) или RORC (у человека); затем ТФР-β способствует повышению восприимчивой чувствительности наивных Т-клеток к ИЛ-23, увеличивая экспрессию их рецептора; 2) стадия стабилизации и экспансии Th1-клеток под влиянием ИЛ-21 и ИЛ-2; 3) стадия стабилизации клеточного фенотипа Th17-клеток.

Недавно опубликована очень важная работа, в которой показано, что в механизме образования ИЛ-17 в организме человека существенную роль иг-

рают моноциты, которые стимулируют Th17-клетки к продукции ИЛ-17 посредством секреции провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ИЛ-6 [10].

Имеются также сообщения о влиянии микробиоты кишечника на сложные механизмы участия ИЛ-17 в развитии и дальнейшем прогрессировании аутоиммунных заболеваний [4]. Так, установлено, что в патогенезе СД 1-го типа большое значение имеет состояние микрофлоры кишечника, как влияющее на слизистую, содержащую L- и K-клетки, которые секретируют глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1), так и воздействующее на иммунный статус организма в целом [9].

На основании имеющихся данных высказывается гипотеза, что ключевую роль при воспалительных и аутоиммунных заболеваниях человека (астма, ревматоидный артрит, волчанка, воспалительные заболевания кишечника, множественный склероз, СД и, возможно, злокачественные опухоли) наряду с Th-клетками играет и другая субпопуляция хелперов — регуляторные Th-хелперы (CD4+CD25+FoxP3+-клетки), обладающие противовоспалительным действием. Имеющиеся данные позволяют думать, что в организме здорового человека существует определенный баланс между концентрацией Th17-клеток, секретирующих ИЛ-17, и содержанием регуляторных клеток. При нарушении иммунологической толерантности развивается дисбаланс этих субпопуляций Т-хелперов. Обнаружено, что при аутоиммунных заболеваниях происходит экспансия Th17-клеток, которая сопровождается уменьшением числа и функции Трег (CD4+CD25+FoxP3+) клеток. Сверхэкспрессия FoxP3 приводит к сильной редукции гена ИЛ-17, тормозя RORγt, связанную транскрипцию, путем прямого взаимодействия FoxP3 с RORγt [4, 6, 11].

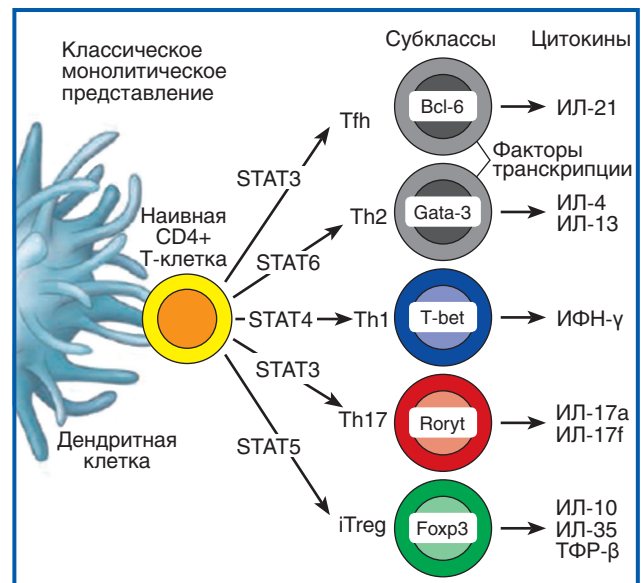


Рисунок 1. Схема дифференциации и превращения наивных CD4+ Т-клеток в субпопуляции Th1-, Th2-, Th17-, CD4+25+Foxp3+- Трег- и Tfh-клетки под воздействием транскрипционных факторов STAT (по O'Sea I.I., Paul W.E., 2010)

ИЛ-17 и сахарный диабет 1-го типа

В опытах, проведенных на лабораторных животных со спонтанным аутоиммунным СД (преимущественно на NOD-мышьях), неоспоримо доказана ключевая роль ИЛ-17 в патогенезе СД 1-го типа, о чем свидетельствуют данные последних обзоров [4, 6]. Вместе с тем анализ существующих публикаций показывает не всегда полную однозначность результатов, полученных как в эксперименте, так и в клинике, особенно в сложных многоэтапных механизмах развития СД 1-го типа.

Согласно данным N. Martin Orozco et al. (2009), у молодых NOD-мышьях в предиабетическом состоянии без ожирения отмечается увеличение экспрессии ИЛ-17A и ИЛ-17F в островках Лангерганса вследствие стремительного развития инсулитов. Блокада же ИЛ-17 уменьшает выраженность воспаления, а соответственно, снижает риск возникновения инсулитов [12]. По результатам же исследований других авторов [13] было обнаружено, что применение анти-ИЛ-17 у молодых (5-недельных)

NOD-мышьях не оказывает существенного воздействия на возникновение у них СД 1-го типа, в то время как такая же блокада ИЛ-17 у взрослых (10-недельных) NOD-мышьях предупреждает развитие диабета ($p < 0,01$). На основании этого делается заключение, что Th17-клетки играют ведущую роль в развитии СД 1-го типа у NOD-мышьях.

При исследовании влияния дефицита одного рецептора ИЛ-17 по сравнению с дефицитом двойного рецептора ИЛ-17/ИФН- γ было установлено, что при дефиците только ИЛ-17 у NOD-мышьях наблюдаются более медленное возникновение инсулитов и прогрессирование диабета, в то время как при дефиците ИЛ-17Р/ИФН- γ происходит менее быстрое развитие диабета без появления инсулитов. Причем у животных с двойным дефицитом рецепторов отмечается выраженная лимфоцитопения за счет снижения количества CD4+ Т-клеток. По мнению авторов, полученные результаты подтверждают существующее представление о том, что ИЛ-17/Th17 участвуют в механизме возникновения аутоиммунного диабета, и одновременно показывают, что ИЛ-17 и ИФН- γ могут синергично влиять на механизмы его развития [14].

Важным подтверждением значения Th17-клеток в развитии аутоиммунного диабета у животных явились также исследования, проведенные на другой модели СД 1-го типа — трансгенных мышьях NOD/SCID. Было показано, что Th17-клетки, хорошо очищенные от специфических островковых антигенов, способны детерминировать развитие диабета у сингенных иммунодефицитных реципиентов (NOD-SCID-мышьях) [15]. В то же время было обнаружено, что при пересадке островков Лангерганса от трансгенных NOD-мышьях (BDC/N) мышьям-реципиентам (BDC/NScid) у последних происходит быстрое возникновение инсулитов, сопровождаемое повышением уровня транскрипции и количества ИЛ-17 (до 60–80 пг/мл) в сыворотке ПК, которое предшествует развитию диабета [16].

Следует также привести еще одно доказательство участия ИЛ-17 в патогенезе аутоиммунного диабета у животных, в частности, исследования, проведенные на мышьях со стрептозотоциновым диабетом, подтверждающие причастность ИЛ-17 к иммунному механизму, приводящему к деструкции бета-клеток [17]. Значительное повышение уровня ИЛ-17 в печени и почках недавно было также обнаружено у крыс с экспериментальным СД по сравнению со здоровыми крысами [18].

Информация о патогенетической роли ИЛ-17 у человека, страдающего СД 1-го типа, немногочисленна и фрагментарна [19]. Во многом она подтверждает данные о ключевой роли этого цитокина в патогенезе СД 1-го типа, полученные в эксперименте на животных. Однако имеются определенные различия патогенеза аутоиммунного СД у экспериментальных животных и человека, особенно касающиеся механизма участия ИЛ-17/Th17-клеток в развитии диабета, что, по-видимому, обусловлено видовой особенностью иммунной системы человека.

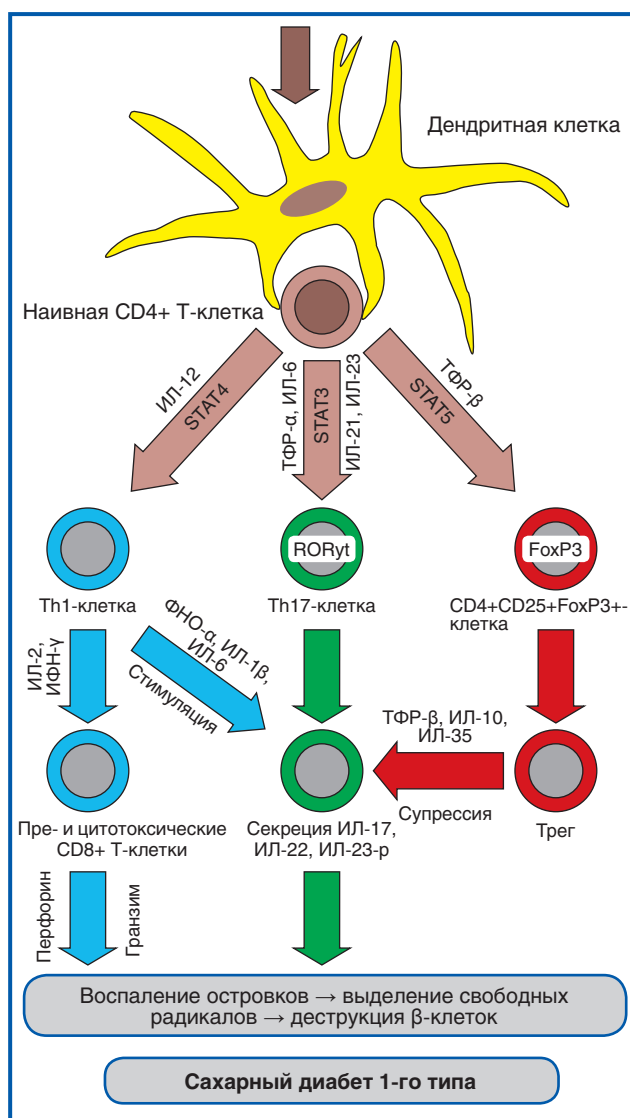


Рисунок 2. Схема участия ИЛ-17 (Th-клеток) и других цитокинов в патогенезе СД 1-го типа (Зак К.П., Попова В.В., 2018 [25])

Вызывает крайнее удивление тот факт, что публикации о содержании ИЛ-17 в ПК человека на сегодняшний день единичны. По имеющимся данным [20], медиана концентрации ИЛ-17 в ПК 24 пациентов с СД 1-го типа в возрасте от 6 до 30 лет составляла 4,93 (7,37) пг/мл, в то время как у 30 здоровых лиц — 2,61 (7,87) пг/мл. Достоверное увеличение количества секретирующих Th17-клеток было обнаружено у длительно болеющих СД 1-го типа по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы. По данным Е.М. Bradshaw и соавт., у больных с впервые выявленным СД 1-го типа отмечалось небольшое, но статистически достоверное повышение Th17-клеток в ПК [21]. Наблюдалось выраженное повышение секреции ИЛ-17 мононуклеарами ПК детей, больных СД 1-го типа [22, 23]. Так, у больных СД 1-го типа медиана содержания ИЛ-17 в мононуклеарах ПК составляла 173 пг/мл, в то время как у здоровых детей ИЛ-17 не определялся вовсе. На основании проведенных исследований авторы приходят к заключению, что повышенная секреция ИЛ-17/ИЛ-22 является главным иммунным нарушением у детей с СД 1-го типа, а следовательно, субпопуляцию Th17-клеток, продуцирующих ИЛ-17, следует считать ведущей в патогенезе СД 1-го типа у человека.

Значительное увеличение числа секретирующих ИЛ-17 CD4+ и CD8+ Т-клеток в ПК детей с впервые выявленным СД 1-го типа было обнаружено А.К. Marwaha и соавт. [10]. Описано также повышение числа циркулирующих CD4+ Т-клеток, продуцирующих ИЛ-17 в ПК, особенно в поджелудочной железе, у пациентов с СД 1-го типа при активации их бета-клеточного антигена моноклональными аутоантителами IA-2A, GADA, включая проинсулин [4, 24].

Как известно [25, 26], у многих больных с длительно протекающим СД 1-го типа в поджелудочной железе остаются функционирующими отдельные бета-клетки. В связи с этим было предпринято сравнительное исследование секретирующих ИЛ-17-клеток у двух групп больных с десятилетним течением СД 1-го типа: тех, у которых сохранялась эндогенная продукция инсулина, и тех, у которых она отсутствовала. Проведенные исследования показали, что у больных с определяемым С-пептидом в отличие от пациентов с неопределяемым С-пептидом имелось достоверное повышение числа ИЛ-17А-клеток ($p < 0,001$) [27].

Интересно отметить, что повышение экспрессии ИЛ-17А и ИЛ-17F в лимфоцитах ПК наблюдалось и у здоровых людей, которым внутривенно вводили высокие дозы глюкозы, по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы, которым глюкозу не вводили [8, 28].

При анализе имеющихся немногочисленных публикаций, касающихся механизма участия ИЛ-17 в возникновении СД 1-го типа у человека, показана его сложность, а самая ранняя стадия еще не полностью установлена. В этом механизме принимают участие многие клеточные элементы естественного

и адаптивного иммунитета: различные Т- и В-лимфоциты, нейтрофилы, эозинофилы, моноциты, макрофаги, дендритные и тучные клетки и др. Участие ИЛ-17 и других цитокинов в патогенезе СД 1-го типа схематически сокращенно представлено на рис. 2.

Еще недавно считалось, что в механизме деструктивного действия островков Лангерганса при СД 1-го типа главную роль играют эффекторно-провоспалительные цитокины (ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α), которые продуцируются клоном Th1-клеток, в свою очередь, происходящих из наивных CD4+ Т-клеток путем дифференцировки и воздействия фактора транскрипции STAT4. Th1-клетки под воздействием ИЛ-2 и ИФН- γ затем превращаются в CD8+ Т-клетки, которые обладают цитотоксичной способностью разрушать островковые клетки путем секреции ферментов гранзима и перфорина, расширяющих поры плазматической мембраны клеток [29, 30].

Недавнее открытие нового субкласса CD4+ Т-клеток, т.е. Th17-клеток, секретирующих цитокин ИЛ-17, показало одновременное существование в организме и другого иммунного механизма, способствующего деструкции панкреатических островковых клеток. Как видно из рис. 2, при дифференциации наивных CD4+ Т-клеток наряду с образованием различных их субклонов (Th1, Th2 и др.) под воздействием транскрипционного фактора STAT3 возникает субкласс Th17-клеток, характеризующихся экспрессией рецепторов транскрипционных факторов (ROR γ t или RORC). Под воздействием ТФР- β , ИЛ-6, ИЛ-21, ИЛ-23 происходят дальнейшая пролиферация и дифференциация Th17-клеток и индукция секреции ИЛ-17, ИЛ-22, ИЛ-23 и CCR6 [4–6].

Полагают, что цитокин ИЛ-17 является одним из главных триггеров, способствующих усилению воспалительной реакции панкреатических островков Лангерганса, благодаря индукции эффекторных провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α), а также хемокина CCL2.

Важно отметить, что в механизме повышения аутоиммунной деструкции бета-клеток существенную роль играет также действие провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α , секретируемых моноцитами, обладающими повышенной функциональной активностью при СД 1-го типа [10]. Эти данные хорошо согласуются с результатами наших исследований [9], в которых показано, что у ОАА-позитивных пациентов в доклиническую и раннюю клиническую стадию развития СД 1-го типа отмечается повышение абсолютного содержания моноцитов в ПК, которые при электронно-микроскопическом и ультрацитохимическом исследовании содержат огромное количество пероксидазоактивных гранул, что указывает на их гиперсекреторную активность.

Значительное место в этом процессе занимает и лептин.

Следовательно, согласно современным представлениям, в патогенезе СД 1-го типа наряду с действием CD8+ Т-клеток, принадлежащих к субклассу Th1 CD4+ Т-клеток, продуцирующих фер-

менты гранзим и перфорин, которые способствуют деструкции бета-клеток, не менее важную роль играют и Th17-клетки, секретирующие ИЛ-17, которые сингенно с провоспалительными цитокинами (ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α) усиливают воспаление островков Лангерганса. При этом происходит резкое повышение окиси азота (увеличение экспрессии супероксида дисмутазы-2, синтазы-2A, окиси азота и циклооксигеназы-2), выделение свободных радикалов, апоптоз и деструкция бета-клеток, что завершается клинической манифестацией диабета [22, 23].

Вместе с тем в организме животных и человека существует и протекторный иммунный механизм, препятствующий аутоиммунной деструкции панкреатических бета-клеток и развитию СД 1-го типа, который осуществляется путем супрессии Th17-клеток. Главенствующая роль в этом механизме принадлежит особому субклассу CD4⁺ Т-клеток, получивших название Т-регуляторных (Трег). Этот субкласс CD4⁺ Т-клеток идентифицируется как CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺-лимфоциты, экспрессирующие на поверхности клеток CD25-антиген и транскрипционный регулятор Foxp3 (рис. 1, 2). Трег-клетки также происходят из наивных CD4⁺ Т-клеток путем их дифференцировки с помощью транскрипционных факторов STAT5 и FoxP3 и соответствующих цитокиновых сигналов [5, 31].

CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺-клетки составляют 5–10 % CD4⁺-клеток у человека и являются неотъемлемой частью системы периферической толерантности и константного гомеостаза. Большинство Трег-клеток находится в тимусе (тТрег) и, перемещаясь на периферию, становится пТрег. Некоторые Трег-клетки развиваются из конвенциональных CD4⁺-клеток при реакции на антиген и идентифицируются как индуцированные или антигенспецифичные (иТрег). Трег-клетки играют ключевую роль в иммунообусловленной ауто толерантности, что обеспечивает защитное действие против различных патогенов, обладает онкопротекторной способностью, а также тормозит отторжение трансплантата. Для выживания и пролиферации Трег-клеткам необходима достаточная секреция ИЛ-2, а также одновременное подавление функционирования CD4⁺CD25⁺-клеток. Этот субкласс CD4⁺ Т-клеток может кооперироваться с другими гетерогенными клонами Th1-, Th2-, Th17-клеток. Одновременно показано, что функция Трег-клеток частично или полностью определяется также различными видами цитокиновых сигналов. Трег-клетки обладают большой фенотипической пластичностью и мимикрирующей поляризацией, которые во многом зависят от микроокружения. При потере аллотолерантности может происходить патологическая конверсия Трег-клеток в exFoxp3. Трег-клетки при этом становятся нестабильными и дисфункциональными в присутствии провоспалительных цитокинов. Кроме того, эти клетки экспрессируют рецептор транскрипционного фактора ROR γ t и воспалительные цитокины, которые тормозят их иммуносупрессив-

ные свойства, индуцируя продукцию цитокинов ИЛ-17. Имеются неоспоримые доказательства того, что Трег-клетки тормозят воспалительный процесс в островках Лангерганса, апоптоз и деструкцию бета-клеток, которые сопровождаются уменьшением стабильности экспрессии FoxP3 и увеличением пропорции Th1-подобных клеток в финале развития СД1Т. Недавно было также показано, что в механизме этого процесса существенную роль играет c-Jun N-terminal kinase-1, которая тормозит иммунные воспалительные процессы. Параллельно при этом также происходит повышение продукции протекторных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 [31, 32].

Интересно отметить, что при инкубации *in vitro* высокоочищенных CD4⁺-клеток только с ТФР- β появляются Трег-клетки, в то время как при прибавлении в культуру ТФР- β + ИЛ-6 происходит образование Th17-клона [33]. Естественно, в организме *in vivo* дифференциация и пролиферация ИЛ-17 из наивных CD4⁺ Т-клеток происходят более сложным путем с участием, как уже указывалось, многих видов цитокинов и хемокинов.

Согласно имеющимся данным, на сегодняшний день ряд авторов [6, 11] выдвигают гипотезу о том, что у здорового человека существует позитивный баланс между содержанием Th17-клеток и CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Т-клетками (Трег-клетками). Развитие СД 1-го типа является результатом возникновения дисбаланса между этими двумя видами CD4⁺-клеток, т.е. происходит в результате преваляирования Th17-клеток с гиперсекрецией ИЛ-17, особенно сингенно с клоном Th1-клеток, секретирующим провоспалительные цитокины.

ИЛ-17 и сахарный диабет 2-го типа

При анализе исследований, проведенных на лабораторных животных и больных СД 2-го типа, у большинства из них была обнаружена позитивная корреляция между количеством Th17-клеток, уровнем ИЛ-17 в ПК, с одной стороны, и развитием инсулиновой резистентности (ИР), возникновением СД 2-го типа и его осложнений — с другой [1, 6, 34]. Так, С. Chen и соавт. из известной клиники Mayo (США) обнаружили значительное повышение уровня ИЛ-17 в сыворотке ПК у больных с впервые выявленным СД 2-го типа по сравнению с группой здоровых лиц ($10,44 \pm 6,47$ пг/мл против $2,99 \pm 1,68$ пг/мл, $p < 0,01$), которое сопровождалось повышением транскрипционного фактора ROR γ t в мононуклеарах ПК ($p < 0,01$) [35]. Достоверное повышение уровня ИЛ-17 одновременно с увеличением содержания ИЛ-22 и провоспалительных цитокинов ИЛ- β и ИЛ-6 в сыворотке ПК больных СД 2-го типа наблюдали N. Fatima и соавт. [34]. Причем наиболее выраженное изменение отмечалось у больных СД 2-го типа старше 51 года. Аналогичное повышение уровня ИЛ-17 в сыворотке ПК больных СД 2-го типа описано и другими авторами [36, 37].

В опытах на мышинной модели СД 2-го типа было показано, что при применении ИЛ-17-антител, при котором полностью нейтрализуется уровень ИЛ-17

в циркуляции, одновременно происходят снижение уровня сывороточного ФНО- α и повышение анти-воспалительного цитокина адипонектина. В результате этого заметно тормозится развитие ИР и СД 2-го типа, при этом происходит ослабление генов провоспалительных цитокиновых сигналов, регулирующих уровень инсулина в организме, что способствует развитию ИР, а затем и СД 2-го типа [38].

Повышение продукции и уровня ИЛ-17 в циркуляции описано также и при характерных осложнениях у больных СД 2-го типа: кардиоваскулярных, периодонтальных, ожирении и т.д. [7, 36, 39, 40].

Особенно большой интерес представляет выяснение причин повышения уровня ИЛ-17 у больных СД 2-го типа, сопровождаемого ожирением или избыточной массой тела, так как ожирение присутствует у 80 % больных СД 2-го типа [41, 42] и является неотъемлемой составляющей метаболического синдрома [43]. В настоящее время считается абсолютно доказанной ведущая роль ИЛ-17 в процессах, сопровождающих развитие ожирения. При ожирении, считающемся одним из видов воспаления жировой ткани, ее дендритные клетки активируют лептин и МИФ (фактор, тормозящий миграцию макрофагов), в результате чего происходит стимуляция продукции ИЛ-17, воздействующая на ядерный фактор NF- κ B, который индуцирует экспрессию генов провоспалительных цитокинов [44].

В связи с этим возникает вопрос: является ли это повышение секреции ИЛ-17 следствием аутоиммунного процесса и низкоинтенсивного воспаления, лежащих в основе развития СД 2-го типа [44, 45], или же имеющим сингенно-сочетанный характер (СД 2-го типа + ожирение)? Естественно, для ответа на этот вопрос необходимы дальнейшие исследования в будущем.

Приведенные выше исследования являются убедительным доказательством того, что ИЛ-17 играет ключевую роль в развитии ИР и СД 2-го типа у человека. Все же механизм участия ИЛ-17 в возникновении СД 2-го типа, как и СД 1-го типа, во многом еще не совсем ясен. Полагают, что в механизме неблагоприятного действия ИЛ-17 при СД 2-го типа большую роль играет активация ИЛ-17 ядерного фактора каппа (NF- κ B), стимулирующего экспрессию генов воспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α), которые индуцируют ИР и ведут к развитию клинического дебюта СД [6].

В настоящее время мы находимся только в начале пути изучения биологической и патогенетической роли ИЛ-17 в организме человека. Все же, согласно уже имеющимся на сегодняшний день данным, бесспорно, что ИЛ-17 оказывает мощное потенцирующее влияние на течение воспалительного процесса в островках Лангерганса путем стимулирующей продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов, а также ускорения деструкции бета-клеток в результате патологических нарушений естественного и адаптивного иммунитета, приводящих к развитию СД 1-го типа. Более полная информация об

ИЛ-17 в будущем поможет в создании новых научно обоснованных путей для разработки методов предотвращения, терапии и профилактики СД.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

References

- Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, et al. Interleukin 17-producing CD4⁺ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol.* 2005;6(11):1123-32. doi: 10.1038/ni1254.
- Park H, Li Z, Yang XO, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol.* 2005;6(11):1133-41. doi: 10.1038/ni1261.
- Sabat R, Witte E, Witte K, Wolk K. IL-22 and IL-17: An overview. In: Valrie Quesniaux V, Bernhard Ryffel B, Franco Padova F, editors. *IL-17, IL-22 and their producing cells: Role in inflammation and autoimmunity. Progress in Inflammation Research.* Springer, Basel; 2013. 11-35 p. doi: 10.1007/978-3-0348-0522-3_2.
- Li Y, Liu Y, Chu CQ. Th17 Cells in type 1 diabetes: role in the pathogenesis and regulation by gut microbiome. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:638470. doi: 10.1155/2015/638470.
- O'Shea JJ, Paul WE. Mechanisms underlying lineage commitment and plasticity of helper CD4⁺ T cells. *Science.* 2010 Feb 26;327(5969):1098-102. doi: 10.1126/science.1178334.
- Abdel-Moneim A, Bakery HH, Allam G. The potential pathogenic role of IL-17/Th17 cells in both type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Biomed Pharmacother.* 2018 May;101:287-292. doi: 10.1016/j.biopha.2018.02.103.
- Chehimi M, Vidal H, Eljaafari A. Pathogenic role of IL-17-producing immune cells in obesity, and related inflammatory diseases. *J Clin Med.* 2017 Jul 14;6(7). pii: E68. doi: 10.3390/jcm6070068.
- Kumar P, Subramaniyam G. Molecular underpinnings of Th17 immune-regulation and their implications in autoimmune diabetes. *Cytokine.* 2015 Feb;71(2):366-76. doi: 10.1016/j.cyt.2014.10.010.
- Zak KP, Tron'ko ND, Popova VV, Butenko AK. *Diabetes mellitus, Immunity, Cytokines.* Kyiv: Kniga plyus; 2015. 485 p. (in Ukrainian).
- Marwaha AK, Crome SQ, Panagiotopoulos C, Berg KB, Qin H, Ouyang Q, et al. Cutting edge: Increased IL-17-secreting T cells in children with new-onset type 1 diabetes. *J Immunol.* 2010 Oct 1;185(7):3814-8. doi: 10.4049/jimmunol.1001860.
- Ferraro A, Soggi C, Stabilini A, et al. Expansion of Th17 cells and functional defects in T regulatory cells are key features of the pancreatic lymph nodes in patients with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2011 Nov;60(11):2903-13. doi: 10.2337/db11-0090.
- Martin-Orozco N, Chung Y, Chang SH, Wang Y-H, Dong Ch. Th17 cells promote pancreatic inflammation but only induce diabetes efficiently in lymphopenic hosts after conversion into Th1 cells. *Eur J Immunol.* 2009 Jan;39(1):216-24. doi: 10.1002/eji.200838475.
- Emamaullee JA, Davis J, Merani S, Toso C, Elliott JF, Thiesen A, Shapiro AM. Inhibition of Th17 cells regulates autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes.* 2009 Jun;58(6):1302-11. doi: 10.2337/db08-1113.
- Kuriya G, Uchida T, Akazawa S, et al. Double deficiency in IL-17 and IFN- γ signalling significantly suppresses the development of diabetes in the NOD mouse. *Diabetologia.* 2013 Aug;56(8):1773-80. doi: 10.1007/s00125-013-2935-8.
- Bending D, De la Peca H, Veldhoen M, et al. Highly purified Th17 cells from BDC2.5NOD mice convert into Th1-like cells in

- NOD/SCID recipient mice. *J Clin Invest.* 2009 Mar;119(3):565-72. doi: 10.1172/JCI37865.
16. Vukkadapu SS, Belli JM, Ishii K, et al. Dynamic interaction between T cell-mediated beta-cell damage and beta-cell repair in the run up to autoimmune diabetes of the NOD mouse. *Physiol Genomics.* 2005 Apr 14;21(2):201-11. doi: 10.1152/physiolgenomics.00173.2004.
 17. Tong Z, Liu W, Yan H, Dong Ch. Interleukin-17A deficiency ameliorates streptozotocin-induced diabetes. *Immunology.* 2015 Oct;146(2):339-46. doi: 10.1111/imm.12512.
 18. Azuma MM, Gomes-Filho JE, Prieto AKC, et al. Diabetes increases interleukin-17 levels in periapical, hepatic, and renal tissues in rats. *Arch Oral Biol.* 2017 Nov;83:230-235. doi: 10.1016/j.archoral-bio.2017.08.001.
 19. Fores JP, Crisostomo LG, Orii NM, et al. Th17 pathway in recent-onset autoimmune diabetes. *Cell Immunol.* 2018 Feb;324:8-13. doi: 10.1016/j.cellimm.2017.11.005.
 20. Roohi A, Tabrizi M, Abbasi F, et al. Serum IL-17, IL-23, and TGF- β levels in type 1 and type 2 diabetic patients and age-matched healthy controls. *Biomed Res Int.* 2014;2014:718946. doi: 10.1155/2014/718946.
 21. Bradshaw EM, Raddassi K, Elyaman W, et al. Monocytes from patients with type 1 diabetes spontaneously secrete proinflammatory cytokines inducing Th17 cells. *J Immunol.* 2009 Oct 1;183(7):4432-9. doi: 10.4049/jimmunol.0900576.
 22. Honkanen J, Nieminen JK, Gao R, et al. IL-17 immunity in human type 1 diabetes. *J Immunol.* 2010 Aug 1;185(3):1959-67. doi: 10.4049/jimmunol.1000788.
 23. Honkanen JK, Nieminen JK, Skarsvik S, et al. Coxsackievirus up-regulates IL-17 immunity in human type 1 diabetes: A-421. In: *Abstracts of the 47th Annual Meeting of the EASD, Lisbon 2011. Diabetologia.* 2011;54(Suppl 1):S1-S542. doi: 10.1007/s00125-011-2276-4.
 24. Arif S, Moore F, Marks K, et al. Peripheral and islet interleukin-17 pathway activation characterizes human autoimmune diabetes and promotes cytokine-mediated β -cell death. *Diabetes.* 2011 Aug;60(8):2112-9. doi: 10.2337/db10-1643.
 25. Zak KP, Furmanova OV. Immune and anti-inflammatory factors in the mechanism of therapeutic effect of metformin in type 2 diabetes mellitus (analytical review including the results of own researches) *M narodnij endokrinologij ni jurn.* 2018;14(2):173-181. doi: 10.22141/2224-0721.14.2.2018.130564 (in Ukrainian).
 26. Atkinson MA, von Herrath M, Powers AC, Clare-Saltzer M. Current concepts on the pathogenesis of type 1 diabetes - considerations for attempts to prevent and reverse the disease. *Diabetes Care.* 2015 Jun;38(6):979-88. doi: 10.2337/dc15-0144.
 27. Espes D, Singh K, Sandler S, Carlsson PO. Increased interleukin-35 levels in patients with type 1 diabetes with remaining C-peptide. *Diabetes Care.* 2017 Aug;40(8):1090-1095. doi: 10.2337/dc16-2121.
 28. Kumar P, Natarajan K, Shanmugam N. High glucose driven expression of pro-inflammatory cytokine and chemokine genes in lymphocytes: molecular mechanisms of IL-17 family gene expression. *Cell Signal.* 2014 Mar;26(3):528-39. doi: 10.1016/j.cellsig.2013.11.031.
 29. Mandrup-Poulsen T. Interleukin-1 antagonism: a study companion for immune tolerance induction in type 1 diabetes? *Diabetes.* 2014 Jun;63(6):1833-5. doi: 10.2337/db14-0371.
 30. Rabinovich A, Suarez-Pinzon WL. Roles of cytokines in the pathogenesis and therapy of type 1 diabetes. *Cell Biochem Biophys.* 2007;48(2-3):159-63.
 31. Tripathi D, Cheekatla SS, Paidipally P, et al. c-Jun N-terminal kinase 1 defective CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ cells prolong islet allograft survival in diabetic mice. *Sci Rep.* 2018 Feb 19;8(1):3310. doi: 10.1038/s41598-018-21477-9.
 32. Hua J, Inomata T, Chen Y, et al. Pathological conversion of regulatory T cells is associated with loss of allotolerance. *Sci Rep.* 2018 May 4;8(1):7059. doi: 10.1038/s41598-018-25384-x.
 33. Betelli E, Carrier Y, Gao W, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature.* 2006 May 11;441(7090):235-8. doi: 10.1038/nature04753.
 34. Fatima N, Faisal SM, Zubair S, Siddiqui SS, Moin S, Owais M. Emerging role of Interleukins IL-23/IL-17 axis and biochemical markers in the pathogenesis of type 2 diabetes: Association with age and gender in human subjects. *Int J Biol Macromol.* 2017 Dec;105(Pt 1):1279-1288. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.07.155.
 35. Chen C, Shao Y, Wu X, Huang C, Lu W. Elevated interleukin-17 levels in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Biochem Physiol.* 2016;5(206):2-10. doi: 10.4172/2168-9652.1000206.
 36. Sunandhakumari JV, Sadasivan A, Koshi E, Krishna A, Alim A, Sebastian A. Effect of nonsurgical periodontal therapy on plasma levels of IL-17 in chronic periodontitis patients with well controlled type-II diabetes mellitus - a clinical study. *Dent J (Basel).* 2018 Jun 13;6(2). pii: E19. doi: 10.3390/dj6020019.
 37. Zhang C, Xiao C, Wang P, et al. The alteration of Th1/Th2/Th17/Treg paradigm in patients with type 2 diabetes mellitus: Relationship with diabetic nephropathy. *Hum Immunol.* 2014 Apr;75(4):289-96. doi: 10.1016/j.humimm.2014.02.007.
 38. Ohshima K, Mogi M, Jing F, et al. Roles of interleukin 17 in angiotensin II type 1 receptor-mediated insulin resistance. *Hypertension.* 2012 Feb;59(2):493-9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.183178.
 39. Borilova Linhartova P, Kastovsky J, Lucanova S, et al. Interleukin-17A gene variability in patients with type 1 diabetes mellitus and chronic periodontitis: Its correlation with IL-17 levels and the occurrence of Periodontopathic Bacteria. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:2979846. doi: 10.1155/2016/2979846.
 40. Miranda TS, Heluy SL, Cruz DF, et al. The ratios of pro-inflammatory to anti-inflammatory cytokines in the serum of chronic periodontitis patients with and without type 2 diabetes and/or smoking habit. *Clin Oral Investig.* 2018 May 8. doi: 10.1007/s00784-018-2471-5. [Epub ahead of print].
 41. Tron'ko ND, Zak KP. Obesity and diabetes. *Likars'ka sprava.* 2013;8(1125):3-21. (in Ukrainian).
 42. Kumar S, Wilson B, Watson L, Alsop J. Obesity is associated with poorer clinical outcomes following insulin initiation for patients with type 2 diabetes. In: *Minutes of the 44th Genral Assembly of the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia.* 2009;52(Suppl 1):S1-S550. doi: 10.1007/s00125-009-1445-1.
 43. Zak KP, Mankovsky BN, Melnichenko, SV, et al. Immunity in patients with type 2 diabetes mellitus in complex with concomitant metabolic syndrome/obesity - Communication 2: Role of adipocytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor alpha, leptin and adiponectin). *Endokrynologia.* 2013;18(2):26-32. (in Russian).
 44. Tsai S, Clemente-Casares X, Revelo XS, Winer Sh, Winer DA. Are obesity-related insulin resistance and type 2 diabetes autoimmune diseases? *Diabetes.* 2015 Jun;64(6):1886-97. doi: 10.2337/db14-1488.
 45. Donath MY, Hess C, Palmer E. What is the role of autoimmunity in type 1 diabetes? A clinical perspective. *Diabetologia.* 2014 Apr;57(4):653-5. doi: 10.1007/s00125-013-3153-0.

Получено 20.06.2018 ■

Зак К.П., Попова В.В.

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна

Роль інтерлейкіну-17 у патогенезі цукрового діабету 1-го та 2-го типу в людини

Резюме. В роботі аналізуються останні публікації щодо біологічної та патогенетичної ролі недавно відкритого про-запального цитокіну ІЛ-17, що секретується клоном Th17 CD4+ Т-клітин у здорової та хворої людини. Наводяться дані, що вказують на ключову роль ІЛ-17 у патогенезі більшості аутоімунних захворювань, особливо цукрового діабету (ЦД) 1-го та 2-го типу. Для хворих як із ЦД 1-го, так і з ЦД 2-го типу характерним є збільшення відсотка Th17-клітин в організмі та підвищення рівня цитокіну ІЛ-17 у крові. Крім того, у людини одночасно існує й інша субпопуляція CD4+ Т-клітин — CD4+CD25+FoxP3+—лімфоцити з супресивним впливом на Th17-клітини, що перешкоджають розви-

тку ЦД, яка отримала назву регуляторних клітин (Трег). На підставі цих даних висунута гіпотеза про те, що в організмі здорової людини існує баланс між цими двома субпопуляціями CD4+ Т-клітин. При ЦД розвивається дисбаланс між Th17- і Трег-клітинами в бік збільшення вмісту Th17-клітин і підвищення рівня ІЛ-17, що супроводжується сингенним підвищенням Th1 CD4+ Т-прозапальних цитокінів. Отримання більш детальної інформації про властивості ІЛ-17 має важливе значення для розробки нових науково обґрунтованих методів профілактики та терапії ЦД та інших аутоімунних захворювань у майбутньому.

Ключові слова: цукровий діабет 1-го та 2-го типу; ІЛ-17

K.P. Zak, V.V. Popova

State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

The role of IL-17 in the pathogenesis of type 1 and type 2 diabetes mellitus in humans

Abstract. The paper analyzes the latest publications on the biological and pathogenetic role of the recently discovered pro-inflammatory cytokine IL-17 secreted by the Th17 CD4+ T-cell clone in a healthy and ill persons. Given data indicate the key role of IL-17 in the pathogenesis of the majority of autoimmune diseases, especially type 1 and type 2 diabetes mellitus. Increased percentage of Th17 cells in the body and elevated level of the cytokine IL-17 is typical for patients with diabetes mellitus both type 1 and type 2. In addition, there is another subpopulation of CD4+ T-cells — CD4+CD25+FoxP3+ lymphocytes, called T-regulatory cells (Treg), inhibiting Th17 cells, and thus preventing the develop-

ment of diabetes mellitus. Based on these data, a hypothesis of a balance between these two subpopulations of CD4+ T-cells in the body of a healthy person has been suggested. In diabetes mellitus an imbalance between Th17 and Treg cells develops in the direction of increasing the Th17 cell content and IL-17 level, which is accompanied by a syngeneic elevation in Th1 CD4+ T-proinflammatory cytokines. Obtaining more complete information on the properties of IL-17 in the future is of great importance for the development of new scientifically valid methods for the prevention and therapy of diabetes mellitus and other autoimmune diseases.

Keywords: type 1 and type 2 diabetes mellitus; IL-17