

УДК 612.112.94

Маслянюк Р.П., д.б.н., професор, **Кісера Я.В.**, д.вет.н., доцент,
Божик Л.Я., к.вет.н., асистент, **Романович М.С.**, к.вет.н., доцент[©]
*Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій
імені С.З. Гжицького*

НОВА СУБПОПУЛЯЦІЯ ЕФЕКТОРНИХ CD4⁺ ЛІМФОЦИТІВ І ЇХ РОЛЬ В ІМУНІТЕТІ

В огляді наведено дані про Т-гелперних 17 (Тг 17) лімфоцитів, які відіграють важливу роль в механізмах імунітету проти збудників позаклітинних інфекцій, шкідливих грибків, алергічних і аутоімунних захворювань. Система Тг 17-Трег може бути одним з основних регуляторів запального потенціалу тканин, визначати характер імунної відповіді на різні антигени.

Ключові слова: Т-гелпери 17, імунітет, імунодефіцити

На підставі вивчення цитокінів, які продукуються імунокомпетентними клітинами в останні роки, дозволили виявити ряд нових субпопуляцій Т-лімфоцитів, зокрема Т-гелпери 17 (Тг 17). Отримані до цього часу дані, підсумовані та узагальнені в численних оглядових працях [1, 5, 9, 20, 21, 12], дозволяють віднести Тг 17 до ключових факторів імунного патогенезу [15] та найбільш виражених факторів імунного запалення.

Встановлено, що основні цитокіни Th 17-ІЛ-17, ІЛ-21 і ІЛ-22, а ІЛ-17 в свою чергу – є одним із основних протизапальних цитокінів. Діючи на макрофаги, ендотеліальні, епітеліальні та фібробластичні клітини ІЛ-17 індукуює в них синтез ІЛ-6, ІЛ-1 β , TNF- α та ряд хемокинів і простагландинів перетворюючи в активних учасників запальної реакції. Утворені медіатори стимулюють міграцію в тканини нейтрофільних гранулоцитів і розвиток запалення.

Аутокринним стимулятором Th 17 є ІЛ-21, крім цього він виявляє регуляторний і стимулюючий ефекти на клітини імунної системи. Він є необхідним для термінальної диференціації В-лімфоцитів у антитілоутворюючі клітини та для продукції імуноглобулінів.

ІЛ-22, в свою чергу, активує продукцію антибактеріальних і антигрибкових захисних пептидів і цитокінів епітеліальними клітинами та стимулює процеси їх регуляції. Багато ефектів ІЛ-22 потенціюються одночасно дією ІЛ-17.

Th 17 відрізняється від відомих раніше Th 1 і Th 2 не лише спектром продукуючих цитокінів, але й механізмом диференціації та необхідними для цього транскрипційними факторами.

[©] Маслянюк Р.П., Кісера Я.В., Божик Л.Я., Романович М.С., 2012

Встановлено, що неактивні Т-лімфоцити диференціюються в Th 17, якщо одночасно з антигеном, який представляється дендритною клітиною, на них діє ІЛ-6 і TGF- β , а для стабілізації фенотипу та функції Th 17 потрібна додаткова дія ІЛ-23 та ІЛ-21.

Th 17 відіграє важливу роль в імунитеті організму проти збудників позаклітинних інфекцій. Зокрема, картина синдрому Іова свідчить про важливість Th 17 для імунитету проти золотистого стафілококу та грибів роду *Candida*. Очевидно, розвиток багатьох форм кандидіозу в багатьох випадках також пов'язані із вторинним порушенням функції Th 17. Описані, наприклад, випадки шкірно-слизистого кандидіозу, пов'язані з появою аутоантитіл до ІЛ-17 [18], або з мутацією рецептора β -глікана дектин-1, який не активував продукцію ІЛ-17 у відповідь на β -глікан грибів *Candida*. В останньому випадку фагоцитоз і кілінінг грибів не порушувався, що пояснює у хворих інвазійних грибкових інфекцій [10].

Встановлено, що стійкість проти *Micobacterium tuberculosis*, патогенам роду *Klebsiella*, *Salmonella*, *Helicobacter*, *Borrelia* у значній мірі визначається Th 17 та продуктивними ІЛ-17 і ІЛ-22. Висока вірулентність збудників може бути пов'язана із здатністю пригнічувати імунну відповідь Th 17 [11].

Дослідження останніх років свідчать про важливу захисну роль Th 17 при деяких протозойних інфекціях, зокрема, при лейшманіозі. У інфікованих людей, які проживають в ендемічному за лейшманіозом регіоні Судану, низька продукція ІЛ-17 в культурі лімфоцитів під дією антигенів *Leishmania donovani* асоціювалася з двадцятиразовим підвищенням вірогідності розвитку клініки лейшманіозу. Резистентні до лейшманіозу люди характеризуються більш високою продукцією ІЛ-17 і ІЛ-22, TNF- α , тоді як утворення ІЛ-5, INF- γ у групах з високою і низькою резистентністю було подібним [23].

Результати досліджень ролі Th 17 при вірусних інфекціях неоднозначні. В одних випадках, активація Th 17 у мишенях дефіцитних за вмістом ІЛ-20 значно підвищувала їх стійкість до летальної дози вірусу грипу [22]. В цей же час, Th 17 сприяли персистенції вірусу енцефаломієліту мишей [14], очевидно, за рахунок здатності ІЛ-17 гальмувати апоптоз. Встановлено, що нейтралізація ІЛ-17 посилює функцію цитотоксичних Т-лімфоцитів та пришвидшує кліренс клітин, інфікованих вірусом, що знижує вірусне навантаження. Неприятлива дія Th 17 на перебіг вірусних інфекцій може також визначитися їх здатністю пригнічувати Th 1-основний Т-гелперний фактор захисту організму.

Встановлена також важлива роль Th 17 в патогенезі аутоімунних захворювань. Дослідження Лангріч та ін. [19] показали, що для запобігання колагенового артрити чи аутоімунного енцефаломієліту у мишей необхідно виключити ІЛ-23, а не ІЛ-12, було одержано численні підтвердження того, що саме Th 17, а не Th 1 визначають розвиток цих експериментальних моделей аутоімунних хвороб. У мишей з генетичним дефектом продукції ІЛ-17 не вдається викликати згадані аутоімунні хвороби [5, 11].

Отже, можна припустити, що в патогенезі багатьох експериментальних моделей аутоімунної патології визначну роль відіграє Th 17, а не Th 1, як це вважали раніше [27].

Значна увага приділяється ролі Th 17 в патогенезі алергічних хвороб і механізмів їх взаємодії з Th 2. У більшості випадків відношення між цими двома популяціями Т-гелперів мають конкуруючий характер, диференціація в напрямку Th 17 блокує утворення Th 2 за рахунок інгібуючої дії TGF- β , і навпаки – IL-4 пригнічує процеси диференціації Th 17 [28]. Для алергії характерне домінування процесів, пов'язаних з Th 2 і лише в окремих випадках виявили активну участь Th 17.

У білих мишей з виключеними генами IL-4 та IL-13 алергічна реакція характеризується посиленою відповіддю Th 17. Активація Th 17 спостерігається найбільш виражено при виключенні гена IL-4, що вказує на ведучу роль цього інтерлейкіну в пригніченні реакції Th 17 при алергічних захворюваннях [13].

За даними [9], у вогнищі запалення, що розвивається у шкірі хворих атонічним дерматитом після дії алергена лише 10% Т-лімфоцитів могли утворювати IL-17, проте їх реакція на алерген і утворення IL-23, IL-1 чи IL-6 була незначною.

Спочатку припускали, що диференціація неактивних (наївних) Т-клітин, трансформація їх в один із типів Т-гелперів однозначно визначає її властивості та особливості реакції в подальшому. Однак виявилось, що більшість генів ключових регуляторних транскрипційних факторів, які визначають напрям диференціації Т-лімфоцитів, зберігаються в «бівалентному» вигляді (стані), навіть у комітованих клітин, що передбачає можливість їх включення або виключення залежно від умов мікрооточення, з відповідною зміною спектру утворених цитокінів. При послідовній дії на Т-гелпери різних факторів мікрооточення можлива поява клітин, які одночасно продукують цитокіни, котрі до цього часу вважалися взаємно виключеними [23, 29].

Практичність Th 17 у вогнищі хронічного запалення проявляється гетерогенністю популяції, появою значної кількості CD4⁺ Т-лімфоцитів, які продукують одночасно IL-17 і INF- γ , а під дією IL-12 перетворюються в Th 1-подібні клітини [6].

В дослідженнях [4, 7] встановлено, що під дією достатньо високої концентрації IL-6 відбувається перепрограмування деяких видів Treg, їх перехід у клітини, що утворюють IL-17, цим пояснюється нездатність Treg контролювати хронічні запалення в умовах розвитку аутоімунних хвороб.

За даними [8], важлива роль в регуляції балансу активності Th 17 і Treg належить одному із метаболітів вітаміну А-трансізомеру ретиноїдної кислоти (ATRK), яка пригнічує диференціацію Th 17.

Висновки. Таким чином, наведені дані свідчать про те, що Th 17 значною мірою визначають процеси формування імунітету, зокрема клітинної ланки захисту, та розвиток запалення, а їх активація може призвести до зриву толерантності та до розвитку аутоімунних захворювань. Разом з тим, багато питань, пов'язаних із їх взаємовідносинами з іншими популяціями та

особливостями функціонування в різних умовах мікрооточення, залишаються відкритими. В даний час Th 17 знаходиться в центрі уваги імунологів. У базі даних Pub Med лише протягом минулого року їм було присвячено 800 наукових статей. Можна сподіватися, що нові дослідження допоможуть краще зрозуміти значення і роль Th 17 у процесах життєдіяльності тварин і людини та розробити ефективні методи терапевтичної корекції їх функції при різних патологічних процесах.

Література

1. Белозеров А.П. Т-хелперы-17 (Th 17) – новая субпопуляция эффекторных CD4⁺ лимфоцитов и их роль в патологии / А.П. Белозеров // Дерматология и венерология. – 2008. - №4(42), С. 19-21.
2. Маслянюк Р. Основи імунології / Р. Маслянюк // Львів., «Вертикаль», 1999. – 422с.
3. Annunziato F. Type 17 T-helper cells – origins, features and possible roles in rheumatic disease / F. Annunziato, L. Cosmi // Nat. Rev. Rheumatol. – 2009. – v.5. – P. 325-331.
4. Berion G. IL-17 – producing human peripheral regulatory T-cells retain suppressive function / G. Berion, C.M. Costantino, C.W. Ashtey // Blood. – 2009. – v. 113. – P. 4240-4249.
5. Braz J. Autoimmune diseases in the Th 17 era / J. Braz // Med. Biol. Res. – 2009. – v. 180. – P. 7414-7422.
6. Boniface K. Human th 17 cells comprise heterogeneous subsets including IFN- γ -producing cells with distinct properties from the Th 1 lineage / K. Boniface, W.M. Blumenschein, K. Brawont-Porth et. al. // J. Immunol. – 2010. – v. 183. – P. 679-687.
7. Damsker J.M. Th 1 and Th 17 cells: Adversaries and collaborators / J.M. Damsker, A.M. Hansen, R.R. Kasps // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2010. – v. 1183. – P. 211-221.
8. Eisenstein E.M. The T (reg)/Th 17 cell balance a new paradigm for autoimmunity / E.M. Eisenstein, C.B. Williams // Pediatr Res. – 2009. – v.65. – P. 26-31.
9. Ejerich K. IL-17 in atopic eczema: linking allergen – specific adaptive and microbial – triggered innate immune response / K. Ejerich, D. Penrino, C. Scarponi et.al // Allergy Clin. Immunol. – 2009. – v. 123. – P. 59-66.
10. Ferweda B. Human dectin-1 deficiency and mucocutaneous fungal infection / B. Ferwerda, G. Ferwerda, T.S. Plantinga // N. Engl. J. Med. – 2009. – v. 361. – P. 1760-1767.
11. Gresnigt E.S. Th 17 responses and host defense against microorganism: an overview / M.S. Gresnigt, B.J. Kulberg // B.M. Repr. – 2009. – v. 42. – P. 776-787.
12. Harrington L.E. Expanding the effector CD 4-T-cell repertoire: the Th 17 lineage / L.E. Harrington, P.R. Mongan, C.T. Weaver // Curr. Opin. Immunol. – 2006. – v. 18. – P. 349-356.

13. He R. Exaggerated IL-17 response to epicutaneous sensitization mediates airway inflammation in the absence / R. He, N. Y. Kim, J. Yoon et.al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2009. – v. 124. – P. 261-270.
14. Hou W. Th 17 cells enhance viral persistence and inhibit T cell cytotoxicity in a model of chronic virus infection / W. Hou, H.S. Kang, B.S. Kim // *J. Exp. Med.* – 2009. – v. 206. – P. 313-328.
15. Ishiguro A. Therapeutic potential of interleukin-17 aptamer: suppression of IL-17A signaling and attenuation of autoimmunity in mouse models / A. Ishiguro, T. Akijamata, H. Adachi // *Arthritis Rheum.* – 2010. – 21 Oct. (PMID: 20967861).
16. Kagoni S. Circulating Th 17, Th 22 and Th 1 cells. Are increased in psoriasis / S. Kagoni, H.L. Rizzo, J.J. Lee // *J. Invest. Dermatol.* – 2010. – v. 130. P. 1373-1383.
17. Kinstry K.K. IL-10 deficiency unleashes an influenza-specific Th 17 response and enhances scavenging against high-dose challenge / K.K. Kinstry, T.M. Strutt, A. Buck et.al. // *J. Immunol.* – 2009 – v. 182. – P. 7353-7363.
18. Kisand K. Chronic mucocutaneous candidiasis in APECED or thymoma patients correlates with autoimmunity to Th 17-associated cytotoxins / K. Kisand, A.S. Wolf, K.T. Podkraisek et.al. // *J. Exp. Med.* – 2010. – v. 207. – P. 299-308.
19. Langrish C.L. IL-23 drives pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation / C.L. Langrish, Y. Chen, W.M. Blumenschein // *J. Exp. Med.* – 2005. – v. 201. – P. 233-240.
20. Lee F.E. IL-17 important for host defense, autoimmunity and allergy? / F.T. Lee, S.N. Georas, L.A. Beck // *J. Invest. Dermatol.* – 2010. – v. 130. – P. – 2540-2549.
21. Locksley R.M. Nine lives: plasticity among T helper cell subsets / R.M. Locksley // *J. Exp. Med.* – 2009. – v. 206. – P. 1643-1646.
22. Mc Allerer J.P. Potent intestinal Th 17 priming through peripheral lipopolysaccharide – based immunization / J.P. Allerer, B. Liu, Z. Li et al // *J. Leuk. Biol.* – 2010. – V.88. – P.21-31.
23. Miossec P. Interleukin – 17 and type 17 helper T cells / P. Miossec, T. Korn, Y.K. Kuchroo et al // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – V.361. – P. 888-898.
24. Nograles K.E. IL-22-producing T 22 T cells account for up regulated IL-22 in atopic dermatitis despite reduced IL-17-producing Th 17 T cells / K.E. Nograles, L.C. Zaba, A. Shemer et al. // *J. All. Clin. Immunol.* – 2009. – V. 123. – P. 1244-1252.
25. Nograles K.E. New insights in the immunologic basis of psoriasis / K.E. Nograles, B. Davidovici, J.G. Krueger // *Semin. Cutan. Med. Surg.* – 2010. – V.29 – P. 3-9.
26. Pitta M.G. IL-17 and IL-22 are associated with protection against human kala azar caused by *Leishmania donovani* / M.G. Pitta, A. Romano // *J. Clin. Invest.* – 2009. – V.119. – P. 2379-2387.
27. Stockinger B. Differentiation and function of Th 17 T cells / B. Stockinger, M. Feldhoen // *Curr. Opin. Immunol.* – 2007. – V.19. – P. 281-286.

28. Veerdonk F.L. Th 17 responses and host defense against microorganisms: an overview / F.L. Veerdonk, M.S. Gresnigt, B.J. Kullberg et al. // B. M. B. Rep. - 2009. - V.42. - P. 776-787.

29. Yoo K. S. Identification of IL-17-producing FOXP 3+ regulatory T cells in humans / K. S. Yoo, Y.A. Wang, F.R. Santori et al // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2009. - V.106. - P. 4793-4798.

30. Wan Y.Y. How diverse – CD 4 effector cells and their function / Y.Y. Wan, R.A. Flavell // J. Mol. Cell. Biol. – 2009. - V.1. - P.20-30.

31. Zhao Y. Th 17 immunity in patients with allergic asthma / Y. Zhao, J. Yuang, Y.D. Gao // Int. Arch. Allergy Immunol. - 2009. - V.151. - P. 297-207.

Summary

NEW SUBPOPULATION OF EFFECTOR CD4⁺ LYMPHOCYTES AND THEIR ROLE IN IMMUNITY

T-helper 17-subpopulation of effector helper CD4⁺ lymphocytes, that has considerable impact upon immune inflammation, host defense against extracellular bacteria or fungi, allergic, and autoimmune diseases. Th 17-treg system may be among the most important regulation of tissue inflammatory potential and immune response to antigens.

Рецензент – д.б.н., професор Куртяк Б.М.