

белесоватий налет, можуть виникати ерозії). У гомосексуалістів і наркоманів часто виникає кандидоз прямої кишки.

Для лабораторної діагностики використовують мікроскопію отпечатків или мазків із поразених участків. Кандиди хорошо окрашиваються азур-эозиновими красителями. При хроническом кандидозе желательно использовать бактериологическое выделение грибов и определять чувствительность к противогрибковым препаратам.

Лептотрикс (*Leptothrix Ktz.*) (Л) — мікроорганізми, довгі і тонкі ниточки, складаються з одного ряду кліточек-члеників. Одні Л. обитають в воді, інші в порожнині рота людини і тварин. Цей мікроорганізм окисляє углекислую соль закиси заліза в сполучення окису. Виділяема окись заліза пропитывает влагалище і окрашивает его в вышеупомянутые цвета.

На слизистій оболочці порожнини рота і особливо в слизистому налеті на зубах і між ними живе *L. buccalis* Rob. При втраті ізвести зубної емаллю під впливом образуються в порожнині рота кислот эта сапрофітна бактерія стає паразитом, внедряється в зуб, доходить до зубної м'якоті (*pulpa dentis*) і руйнує її і дентин. При цьому зуби починають гнити, стаються полыми і крошаться (хвороба — *Caries dentium*) [9, 10].

Leptothrix окрашиваються азур-эозиновими красителями. В препаратах можна увидеть обильные сплетения из тонких нитей в виде “войлока” и “клубков”.

ЛИТЕРАТУРА

1. Загальна паразитологія / К. Невядомська, Т. Пойманська, Б. Магніцька, А. Чубай. — К.: Наук. думка, 2007. — 484 с.
2. Загальна та медична паразитологія: Метод. рекомендації / В. Гарець, О. Слесаренко, С. Островська, І. Кононова, О. Мильнікова. — Д.: Арт-Прес, 2003. — 160 с.
3. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 03.07.2006 р. № 434 (протоколи надання медичної допомоги хворим на: ентеробіоз, ехінокоз, криптоспоридіоз, лямбліоз, опісторхоз, паразитоз).
4. Паразитарные болезни человека / Е.А. Шабловская, И.К. Падченко, М.Н. Мельник и др. — К.: Здоровья, 1984. — 160 с.
5. Паразитарные болезни человека: монография / Под ред. д.м.н. проф. Р.Г. Лукиной. 2-е изд., перераб. и доп. — Х.: Издат. Дом ИНЖЕК, 2005. — 417 с.
6. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы): Руководство для врачей / Под ред. В.П. Сергеева, Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. — СПб.: ООО “Издательство Фолиант”, 2008. — 592 с.
7. Попович О.О., Мороз Л.В., Чабанов Ф.А. Токсоплазмоз // Новости медицины и фармации в Украине. — 2011. — № 5. — С. 16–20.
8. Стандарты медицинских технологий диагностично-лікувального процесу стаціонарної допомоги. — К.: Медінформ, 2005. — 452 с.

9. Цитологический скрининг рака шейки матки / Л.С. Болгова, Т.Н. Туганова, Л.И. Воробьева, Н.Я. Жилка, М.Г. Махортова. — К., 2007. — 148 с.
10. Este T.M., Cooke F.J., Moran E. *Infection diseases and Microbiology*. — New-York: Oxford University Press, 2009. — 894 p.
11. *Toxoplasma gondii*-specific immunoglobulin M limits parasite dissemination by preventing host cell invasion / K.N. Couper, C.V. Roberts, F. Brombacher et al. // *Infect. Immun.* — 2005. — Vol. 73 (12). — P. 8060–8068.
12. World Health, Organization (2005). “A new form of human trypanosomiasis in India. Description of the first human case in the world caused by *Trypanosoma evansi*” // *Wkly. Epidemiol. Rec.* — 2005. — № 80 (7). — P. 62–63. PMID 15771199.

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА ДЕЯКИХ ПАРАЗИТАРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЛЮДИНИ

Б.Д. Луцик

Описано можливість лабораторної діагностики деяких паразитарних захворювань. Звертається увага на відсутність “опорних симптомів” для більшості паразитарних захворювань, що затрудняє своєчасне ефективне лікування. Традиційні методи, які пропонуються санітарно-епідеміологічною службою, не завжди дозволяють виявити збудника захворювання. Сучасна лабораторна діагностика дозволяє виявити етіологію і може допомогти лікарю правильно назначити лікування.

LABORATORY DIAGNOSTIC OPPORTUNITY OF THE HUMAN TISSUE PARASITES

B.D. Lutsyk

The article takes part in discussion about laboratory diagnostic opportunity of the human tissue parasites. Compounding the issue of their mere presence is the fact that standard ova and parasite exams frequently do not detect these infections. Detectable stages may be shed intermittently or require specialized staining procedures. Added to this is the often large number of asymptomatic carriers who serve as reservoirs for infecting others. These parasites are also not strangers to more developed nations, having responsibility for both small and large-scale disease outbreaks. In such settings they may be even more difficult to detect simply because they are frequently overlooked in the grand scheme of disease causing possibilities.

УДК 616.155.1-008.1; 612.112.94

Г.Г. Луньова, Є.О. Кривенко

РОЛЬ Th17-КЛІТИН ТА ІЛ-17 В ПАТОГЕНЕЗІ АУТОІМУННИХ І ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ

Національна медична академія
підлядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Одним з підходів вирішення проблеми патогенезу запальних та аутоімунних захворювань є визначення ролі Th17-клітин та інтерлейкіну-17 (ІЛ-17). Але, на цей час, параметри існування цих клітин поки не зрозумілі, через що і потребують подальшого вивчення.

Мета. Розглянути роль Th17-клітин та ІЛ-17 в розвитку аутоімунних та запальних захворювань.

Модель диференціації Т-клітин, що була розроблена у 1986 році, описувала субпопуляції Th-клітин (Т-хелпери), відмінною рисою яких є особливості розвитку імунної відповіді через різницю у продукції цитокінів. На підставі цих даних виділено дві основні субпопуляції Th1 та Th2, де Th1-клітини відповідали за розвиток клітинного, а Th2-клітини — гуморального імунітету [4].

Th1-клітини через активацію макрофагів та інших біологічно активних сполук опосередковують свої основні впливи через інтерферон- γ (ІНФ- γ). Також Th1-клітини виконують захист організму від внутрішньоклітинних бактерій і вірусів та беруть участь у розвитку аутоімунних патологій. А Th2-клітини, в свою чергу, шляхом активації В-клітин і ефекторних антитіл опосередковують свій вплив через активацію ІЛ-4, ІЛ-5, та ІЛ-13. Основною функцією Th2-клітин є захист клітин від позаклітинних патогенів та ініціювання алергійної імунної відповіді [5].

Не так давно вважали, що розвиток аутоімунних процесів пов'язаний виключно з субпопуляцією Th1-клітин. Але це уявлення було заперечено спостереженнями, що відсутність ІНФ- γ не тільки не попереджає розвиток аутоімунітету, але навіть прискорює його. Це спостереження і призвело до виявлення ще однієї субпопуляції Т-клітин, що відрізняється від субпопуляції Th1-клітин та має властивість індукувати місцеве запалення та аутоімунітет. Ця субпопуляція отримала назву Th17 та походить з наївних $CD4^+$ (кластери диференціювання) Т-клітин у відповідь на стимуляцію трансформуючого фактору росту- β (ТФР- β), ІЛ-6, ІЛ-23 та ІЛ-1 β [7, 13].

Традиційно, цитокіни поділяються на про- та протизапальні. Функція кожного з цитокінів значною мірою визначається його рівнем у тканинах, природою клітини-мішені та активаційного сигналу, тривалістю та послідовністю впливу. На системному рівні активація клітин вродженого імунітету програмує диференціацію наївних $CD4^+$ Т клітин в Th1, Th2, Th17 типів чи регуляторні клітини (Treg) [14].

Стимуляція одних з тол-подібних рецепторів (TLR) екзогенними (інфекційними) та ендогенними (фібрoneктин, фібриноген та ін.) лігандами може призводити до продукції прозапальних цитокінів, які стимулюють Th2 та

Treg. Інші ж TLR, стимулюючи секрецію ТФР- β , ІЛ-6, ІЛ-23, активують ІЛ-17, продукуючи Th17. Неконтрольована активація TLR може призводити до імунопатології за участю цих клітин. На сьогодні відомо, що активація кожного з різновидів TLR призводить спочатку до Th1-запальної відповіді та продукції прозапальних цитокінів (ФНП- α , ІЛ-1 β) [8, 12].

На даний час встановлено, що диференціація Th17 з наївних $CD4^+$ Т-лімфоцитів потребує декілька етапів. Спочатку під впливом ТФР- β , ІЛ-6 та ІЛ-1 наївні $CD4^+$ Т-лімфоцити починають експресувати транскрипційні ROR γ (чи RORc) та перетворюватися на клітини-попередники Th17. Далі під впливом ІЛ-21 та ІЛ-23 вони дозрівають у Th17, які й продукують ІЛ-17 та такі прозапальні цитокіни, як ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-23, моноцитарний хемоатрактантний протеїн-1 (MCP-1), макрофагальний запальний протеїн-2 (MIP-2). Для кінцевого диференціювання Th17-клітин обов'язковою умовою є участь ІЛ-23, хоча точна функція його в індукції цих клітин ще не встановлена. Тільки вже активовані Т-клітини пам'яті стають сприйнятливими до дії ІЛ-23 і властивими до диференціювання в Th17-клітин [8, 12].

Під час досліджень стало відомо, що продукуючи ІЛ-17, клітини при наявності ТФР- β та ІЛ-6 не володіють патогенними властивостями *in vivo* навіть при високому рівні продукції ІЛ-17. Також стало відомо, що поведінка цих клітин *in vivo* залежить від властивості продукувати ІЛ-10, який модулює ефекти ІЛ-17. Однак, стимульовані при наявності ІЛ-23 Th17-клітини збільшують експресію прозапального ІЛ-17 та хемокінів, але не продукцію ІЛ-10. Виходячи з вищезазначеного, ТФР- β та ІЛ-6 ініціюють поляризацію наївних клітин у бік субпопуляції Th17-клітин, але цим клітинам не властиві патогенні потенціали *in vivo* до того часу, поки під впливом ІЛ-23 вони не набувають запальних властивостей [9, 12].

У розвитку і проліферації Th17-клітин також беруть участь й інші цитокіни. Нейтралізація Th1 та Th2 цитокінів, таких як ІНФ- γ та ІЛ-4, збільшує кількість активованих ІЛ-23 клітин, які продукують ІЛ-17. Інші цитокіни, такі як ІЛ-13, ІЛ-25, ІЛ-27, гальмують розвиток клітин Th17. Відсутність цих цитокінів загострює запальний процес та збільшує кількість Th17 клітин у вогнищі запалення [8, 12].

Одна з важливих ролей ІЛ-17 полягає в залученні, активації та міграції нейтрофілів у за-

хисті від грам-негативних бактерій (*Klebsiella pneumoniae*, *Bacteroides fragilis*, *Borrelia burgdoferi*, *Mycobacterium tuberculosis*) та грибів (*Candida*). При інфекціях, викликаних бактеріями та грибами, Th17 відповідь є важливим детермінантом захисту слизової халязіна через збільшення її бар'єрної функції. IL-17, що секретується цими клітинами, сприяє експансії та рекрутуванню клітин вродженого імунітету, таких як нейтрофіли, і в кооперації з TLR, IL-1 β та ФНП- α посилює запальні реакції [6].

Також IL-17 стимулює продукцію дефензинів та інших мікробних пептидів. При вірусних та паразитарних інфекціях роль Th17-клітин не однозначна. Під час досліджень виявлено, що Th17 відповіді інгібують апоптоз інфікованих вірусом клітин, що призводить до персистенції вірусу.

IL-17 відомий як прозапальний цитокін, якому властиво індукувати експресію хемокинів та ініціювати запалення, особливо в легенях. Відсутність IL-17, у хворих на туберкульоз, призводить до зменшення інфільтрації легень мононуклеарами та нейтрофілами. Вважається, що IL-17 разом з IL-23 діють комплексно, контролюючи запалення спричинене мікобактеріями туберкульозу через підтримання структури гранульоми шляхом обмеження загибелі нейтрофілів [4].

Відомо, що IL-17 стимулює експресію та продукцію IL-6, IL-8, IL-1 α та IL-1 β , та за його допомогою імунна система забезпечує більш значну відповідь пошкоджених клітин на дію ФНП- α . Ще IL-17 має потужний прозапальний ефект на багато клітин-мішеней, включаючи фібробласти, епітеліальні клітини, ендотеліальні клітини, моноцити/макрофаги, кератиноцити, остеобласти [9].

Th17 та Treg-клітини, маючи однакове походження, можуть діяти синергічно, хоча і відомо, що Treg-клітини, контролюючи праймінг CD8 T-лімфоцитів на рівні їх експансії, запобігають виникненню аутоімунної відповіді.

Головним індуктором дозрівання Treg-клітин є TФР- β , а Th17 — TФР- β , IL-6 та IL-23. Головним же супресором Treg-клітин є IL-6, а Th17 — TФР- β [5].

Виявлена здатність IL-17 спричиняти експресію циклооксигенази-2, активувати альтернативний шлях активації комплементу через білок C3 і фактор В, інтенсифікувати локальний запальний процес за рахунок посилення ангиогенезу,

хемотаксису імунних клітин (нейтрофілів, макрофагів) до тканин [3].

Є дані, щодо виявлення збільшення кількості IL-17 в тканинах навколо пухлини, особливо враховуючи високий рівень TФР- β , IL-6 в середині. Увага до вивчення Th17-клітин та IL-17 у пухлинному процесі заснована не тільки на здатності виділяти цитокіни з різко вираженими прозапальними та пошкоджуючими властивостями, але і на властивість IL-17 брати участь в неоваскуляризації. IL-17 збільшує виділення різних проангіогенних факторів фібробластами та пухлинними клітинами. Подібно іншим клітинам та інтерлейкінам Th17-клітини та IL-17, наряду з участю посилення пухлинного росту, можуть забезпечувати і протипухлинну дію. Однак протипухлина дія Th17-клітин та IL-17 має малу кількість підтверджень та потребує подальшого вивчення [1].

На даний час також виявлена активна участь IL-17 у процесах деградації матриксу та позаклітинного матриксу хряща та кісткової тканини у хворих з ревматоїдним артритом, через порушення процесів регуляції метаболізму хондроцитів. Це стає можливим через продукцію IL-6 та IL-8 синовіальними фібробластами під впливом IL-17, що і призводить до хронізації запалення суглобів [2, 10].

Th17-лімфоцити відіграють важливу роль в індукції низки аутоімунних захворювань ЦНС, серед яких і множинний склероз. При множинному склерозі спостерігається продукція IL-17 в області гемато-енцефалічного бар'єру та експресія рецепторів для IL-17 і IL-22, що є причиною пошкодження архітектури бар'єру та його проникності. Наслідком цього є легке проходження Th17-лімфоцитів через гемато-енцефалічний бар'єр та загибель нейронів, що ще більш посилює запальний процес [4].

IL-17, як прозапальний цитокін, стимулює епітеліальні фібробласти та клітини ендотелію судин до продукції інших запальних цитокінів та хемокинів, включаючи MIP-2, MCP-1, гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (G-CSF) та IL-6. Експресія цих та інших хемокинів відбувається синергічно IL-17, IL-1 β та ФНП- α . Також відомо, що під дією IL-17 клітинами мікроглії різко збільшується продукція IL-6, MIP-2, оксиду азоту, нейтрофільних факторів та молекул адгезії, а також і IL-1 β та IL-23, які індукують подальшу експресію IL-17 і стимулюють прогресування патологічного процесу [4].

ІЛ-17 здійснює зв'язок між імунною та гемопоетичною системами: стимулює фібробласти до продукції ІЛ-6, ІЛ-8, молекули міжклітинної адгезії (ICAM-1) та G-CSF, можливо шляхом ядерного чинника каппа-легкого ланцюга підсилювача-активованих клітин (NF-κB) опосередкованого механізму. Також він стимулює стромальні клітини кісткового мозку. ІЛ-17 також відіграє важливу роль у розвитку пухлин, активуючи ангиогенез. Ще він бере участь у реакціях відторгнення трансплантату [11].

При хронізації запального процесу на ранніх стадіях патологічного процесу, ІЛ-17 переважно взаємодіє з ФНП-α, а в більш пізній період цей запальний процес зумовлений переважним впливом ІЛ-17, втрачаючи залежність від впливу ФНП-α. Також відомо, що при хронічному запаленні пошкоджені тканини інфільтровані активованими високо диференційованими Th17 лімфоцитами, які продукують значну кількість ІЛ-17, ІЛ-26, ІЛ-21, ІЛ-22, ФНП-α, та лімфотоксином-В. А продукція цих цитокінів знаходиться в зворотньому кореляційному зв'язку з продукцією Th1- та Th2-цитокінів [15].

Заключення. Огляд даних літератури показує що Th17 та ІЛ-17 є прозапальним цитокіном, який бере участь у запальних процесах, в тому числі аутоімунних, і також здійснює захист організму від позаклітинних бактерій та паразитів. Але хоча деякі аспекти Th17 та ІЛ-17 в імунній відповіді відомі, тим не менш значна кількість параметрів існування цих клітин поки не зрозумілі та потребують подальшого вивчення. Однак на цей час можна сказати, що Th17 є одним з основних ефекторів розвитку аутоімунного запалення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бережная Н.М. Роль клеток системы иммунитета в микроокружении опухоли. Клетки и цитокины — участники воспаления / Н. М. Бережная // Онкология. — 2009. — Т. 11, № 1. — С. 6–17.
2. Гавриленко Т.І. Асоціативні зв'язки рівня інтерлейкіну-17 у сироватці крові з клініко-лабораторними параметрами активності ревматоїдного артриту / Т.І. Гавриленко, О.В. Шманько, Ю.В. Білявська // Укр. ревмат. журнал. — 2011. — № 2 (44). — С. 38–42.
3. Драннік Г.М. Особливості локальної продукції інтерлейкінів -6, -17, -23 і трансформуючого фактору росту-1β у хворих на хронічний абактеріальний простатит, ускладнений безпліддям / Г.М. Драннік, Т.В. Порошина // Імунол. та алергологія. — 2010. — № 3–4. — С. 140–145.
4. Дьяченко П.А. Клетки Th17 и их роль в возникновении аутоиммунных заболеваний (Обзор литературы) / П.А. Дьяченко, А.Г. Дьяченко // Імунол. та алергологія. — 2011. — № 2. — С. 4–9.

5. Камышный А.М. Th17-клетки и их роль в развитии аутоиммунных заболеваний / А.М. Камышный, И.В. Гриневич, А.С. Деген [и др.] // Запорожский медицинский журнал. — 2011. — Т. 13, № 6. — С. 81–87.
6. Чикилева И.О. Двойственная роль толлподобных рецепторов в регуляции противоопухолевого иммунитета / И.О. Чикилева, А.В. Караулов, Н.Ю. Анисимова [и др.] // Иммунология. — 2010. — № 1. — С. 52–55.
7. Bettelli E. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector Th17 and regulatory T cells / E. Bettelli, Y. Carrier, W. Gao, T. Korn, T. B. Strom, M. Oukka [et al.] // Nature. — 2006. — Vol. 441. — P. 235–238.
8. Chung Y. Don't leave home without it: the IL–23 visa to Th–17 cells / Y. Chung, C. Dong // Nature Immunol. — 2009. — Vol. 10. — P. 236–238.
9. Kawaguchi M. IL–17cytokinefamily / M. Kawaguchi, M. Adachi, N. Oda, F. Dodubu, S. K. Huang // J. Allergy Clin. Immunol. — 2004. — Vol. 114. — P. 1265–1273.
10. Koenders M.I. Interleukin–17 acts independently of TNF-α under arthritic conditions / M.I. Koenders, E. Lubbers, F.A. van de Loo [et al.] // J. Immunol. — № 176. — P. 6262–6269.
11. Kolis J.K. Interleukin-17 family members and inflammation / J.K. Kolis, A. Linden // Immunity. — 2004. — Vol. 21. — P. 467–476.
12. McGeachy M.J. The interleukin 23 receptor is essential for the terminal differentiation of interleukin 17-producing effector T helper cells in vivo / M.J. McGeachy, Y. Chen, C.M. Tato, A. Laurence, B. Joyce-Shaikh, W.M. Blumenschein [et al.] // Nature Immunol. — 2009. — Vol. 10. — P. 314–324.
13. Steinman L. 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 / L. Steinman // Nature Med. — 2007. — № 13. — P. 139–145.
14. Weaver C.T. IL–17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages / C.T. Weaver, R.D. Hatton, P.R. Hangan, L.E. Harrington // Annu Rev. Immunol. — 2007. — № 25. — P. 821–852.
15. Yu J.J. Interleukin–17: a novel inflammatory cytokine that bridges innate and adaptive immunity / J.J. Yu, S.L. Gaffen // Front Biosci. — 2008. — № 13. — P. 170–177.

РОЛЬ Th17-КЛЕТОК И ИЛ-17 В ПАТОГЕНЕЗЕ АУТОИММУННЫХ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

А.Г. Лунева, Е.А. Кривенко

В статье приведен анализ данных литературы о механизме развития и дифференцирования Th17-клеток. Приведена роль ИЛ-17 в аутоиммунных, воспалительных и аллергических ответах организма. Также рассмотрены некоторые аутоиммунные процессы и роль, которую играют Th17-клетки и ИЛ-17 в них.

ROLE TH17-CELLS AND IL-17 IN THE PATHOGENESIS AUTOIMMUNE AND INFLAMMATORY DISEASES

A.G. Luneva, Ye.A. Krivenko

The article offers an analysis of the literature on the mechanism of the development and differentiation of Th17-cells. The role of IL-17 in autoimmune, inflammatory and allergic response was presented. Also consider some autoimmune processes and the role played by Th17-cells and IL-17 in them.