

Імунологія та алергологія: наука і практика. - 2011.-№2.-с.4-10.

УДК 612.017.1:616-07

## **КЛЕТКИ Th17 И ИХ РОЛЬ В ВОЗНИКНОВЕНИИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

*П.А.Дьяченко<sup>1</sup>, канд. мед. наук, А.Г.Дьяченко<sup>2</sup>, д-р мед. наук, профессор*

*<sup>1</sup>ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В.Громашевского», г.Киев,*

*<sup>2</sup>Сумский государственный университет, г.Сумы*

**Ключевые слова:** *Th17 лимфоциты, аутоиммунные заболевания*

Развитие аутоиммунных процессов до недавнего времени связывали исключительно с Th1 клоном Т лимфоцитом. Однако это представление было поколеблено наблюдением, что отсутствие IFN- $\gamma$  не только не предотвращает развитие аутоиммунитета у мышей, а даже ускоряет этот процесс. Это наблюдение привело к обнаружению еще одного субклона Т клеток, который отличается от Th1 субпопуляции и способен индуцировать местное воспаление и аутоиммунитет. Этот клон, получивший название Th17, происходит из наивных CD4<sup>+</sup> Т клеток в ответ на стимуляцию IL-6, IL-23, IL-1 $\beta$  и TGF- $\beta$  (рис.1) [1]. IL-6 и IL-23 активируют STAT3, который повышает экспрессию транскрипционных факторов ROR $\gamma$ t и ROR $\gamma$ , которые в свою очередь усиливают экспрессию основных цитокинов этого клона IL-17A, IL-17F, IL-21 и IL-22. Клетки Th17 важны для защиты хозяина против внеклеточных бактерий, они играют ключевую роль в активации нейтрофилов. Эти клетки связаны с опухолями, аутоиммунными и воспалительными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит, красная волчанка, множественный склероз и другие [2-5].

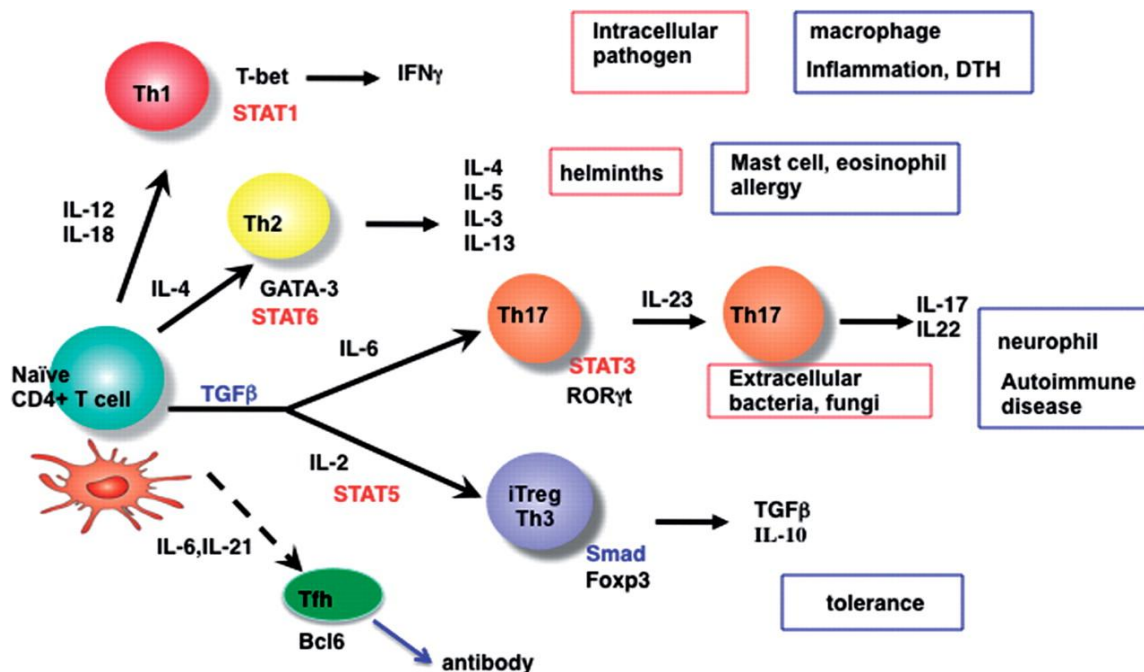


Рисунок 1. Схема дифференцировки наивных CD4+ Т клеток [1].

Развитие человеческих Th17 клеток требует присутствия TGF- $\beta$  и IL-6 [6-8], причем первый цитокин играет критическую роль в дифференцировке наивных Т клеток памяти [9]. Показано, что при очень низкой концентрации TGF- $\beta$  (25 пкг/мл) начинается развитие клона Th17 клеток, в то время как более высокие концентрации цитокина (2 нг/мл и более) благоприятствуют развитию регуляторных CD4+CD25+ Т клеток, независимо от присутствия IL-6 [6-9]. Таким образом, дифференцировка Т хелперов осуществляется в результате координированной активности цитокинов и транскрипционных факторов. При этом продуцируемый дендритными клетками (ДК) и макрофагами TGF- $\beta$  может направлять дифференцировку наивных Т клеток как в сторону регуляторных CD4+CD25+FoxP3+ клеток, так и в сторону Th17 клеток, продуцирующих IL-17. Происходит это в результате экспрессии транскрипционных факторов FoxP3 и ROR $\gamma$ t, важных для дифференцировки T<sub>REG</sub> или Th17 клеток соответственно. Высокие концентрации TGF- $\beta$  стимулируют продукцию FoxP3, который блокирует экспрессию генов, связанных с ROR $\gamma$ t, результатом чего является дифференцировка наивных CD4+ Т клеток в T<sub>REG</sub> клетки. При низкой концентрации TGF- $\beta$  вместе с одним или несколькими провоспалительными цитокинами (IL-6, IL-21, IL-23 или IL-1) индуцирует экспрессию ROR $\gamma$ t, что приводит к дифференцировке Th17 клеток и экспрессии IL-17 [9,10]. Полагают, что FoxP3 конкурирует с ROR $\gamma$ t через физическое взаимодействие, в то время как воспалительные медиаторы IL-6 и IL-21 осуществляют ингибирующий эффект на посттрансляционном уровне [10].

Описанные процессы определяют первый этап становления нового Т клеточного фенотипа. Для окончательной дифференцировки Th17 клеток обязательно участие IL-23, хотя точная функция его в индукции этих клеток еще не установлена. Отчасти это является следствием отсутствия рецепторов к IL-23 на поверхности наивных Т клеток.

Только уже активированные Т клетки памяти становятся восприимчивыми к действию IL-23 и способными к дифференцировке в Th17 клетки [11]. Этот цитокин является димером, состоящим из субъединиц IL-12p40 и IL-23p19. Первая субъединица является общей для IL-12 и IL-23, вторая содержится только в IL-23. Клинические испытания показали, что IL-23, но не IL-12 является важнейшим элементом в развитии аутоиммунитета: антитела против субъединицы IL-12p40 оказались эффективными в лечении болезни Крона, рассеянного склероза и псориаза [12-14]. В реальности процесс представляется чрезвычайно сложным. Так, недавно было показано, что, продуцирующие IL-17 клетки в присутствии TGF- $\beta$  и IL-6, не обладают патогенными свойствами *in vivo* даже при высоком уровне продукции IL-17. Оказалось, что поведение этих клеток *in vivo* зависит от способности продуцировать IL-10, который модулирует эффекты IL-17. Однако стимулированные в присутствии IL-23 клетки Th17 повышают экспрессию провоспалительного IL-17 и хемокинов, но не продукцию IL-10. Таким образом, TGF- $\beta$  и IL-6 инициируют поляризацию наивных клеток в сторону Th17 клона, но эти клетки не обладают патогенными потенциями *in vivo* до тех пор, пока под воздействием IL-23 они не приобретают воспалительные свойства [15].

Ряд других цитокинов также принимают участие в развитии и пролиферации клеток Th17. Нейтрализация Th1 и Th2 цитокинов, таких как IFN- $\gamma$  и IL-4, увеличивает число активированных IL-23 клеток, которые продуцируют IL-17 [16]. Другие цитокины (IL-13, IL-25, IL-27) тормозят развитие клеток Th17. Отсутствие этих цитокинов обостряет воспалительный процесс и повышает число Th17 клеток в очаге воспаления [17,18]. Помимо вышеупомянутых факторов для поляризации Th17 в присутствии IL-23 необходимы дополнительные костимулирующие молекулы CD80, CD86, OX40 и ICOS [16].

Хорошо известно, что CD<sup>+</sup> Т-хелперные лимфоциты являются важнейшими регуляторами иммунных ответов и воспалительных процессов. Th2 клетки медируют гуморальный иммунитет и аллергические реакции. В дополнение к Т хелперам 2 типа клетки Th17 и IL-17 вовлечены в аллергические воспалительные реакции. Семейство цитокинов IL-17 участвует также в миграции и активации воспалительных клеток, что характерно для астмы, многих воспалительных и аутоиммунных болезней [19-20]. Чрезвычайно важным представляется то обстоятельство, что продуцируемый ДК IL-6 действует как регулятор, не только помогая осуществлению Th2 и Th17 клеточных ответов, но и подавляя Th1 ответы [21-23]. Секретируя IL-6, ДК включаются в дифференцировку Т-хелперов на Th2 и Th17 субклоны, хотя не все детали этого процесса уже установлены. На сегодняшний день известно, что некоторые патогены и аллергены (например, домашняя пыль) одновременно с секрецией IL-6 индуцируют экспрессию на клеточной поверхности рецептора С-KIT и его лиганда, фактора стволовых клеток (SCF) [24]. Показано, что оба участника этой пары необходимы для индукции IL-6 и активации Th2 и Th17 клеток. Связывание С-KIT с его лигандом активирует сигнальный путь, включающий киназу P13, которая стимулирует продукцию IL-6. Секреция этого цитокина является конечным этапом индукции Th2 и Th17 клеток, приводящей в ряде случаев к развитию аллергии и некоторых аутоиммунных заболеваний. Из этого следует, что

блокирование связывания С-KIT со своим лигандом или подавление продукции IL-6, например, при помощи моноклональных антител, может иметь хорошую клиническую перспективу в лечении ряда аллергических и аутоиммунных заболеваний [24].

### **Участие Th17 лимфоцитов в аутоиммунных расстройствах**

Клетки линии Th17 играют важную роль в защите против ряда микроорганизмов, принимая участие в воспалительных процессах. Th17 эффективно рекрутируют и контролируют активацию нейтрофилов, поэтому их ответ важен для уничтожения внеклеточных патогенов. В то же время они индуцируют разрушение тканей при различных аутоиммунных расстройствах. При инфекциях, вызванных бактериями и грибами, Th17 ответ является важным детерминантом защиты слизистой хозяина, повышая ее барьерные функции. Секретируемый этими и, отчасти,  $\gamma\delta$  Т клетками IL-17 способствует экспансии и рекрутированию клеток врожденного иммунитета, таких как нейтрофилы, и в кооперации с TLR лигандами, IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  усиливает воспалительные реакции. Этот цитокин стимулирует продукцию  $\beta$ -дефензинов и других антимикробных пептидов. Его рецептор, IL-17RA, убиквитарно экспрессирует и имеет общие характеристики с классическими врожденными иммунными рецепторами. Его внутриклеточный хвостовой домен обеспечивает передачу сигнала по общему воспалительному сигнальному пути, связывая тем самым врожденный и адаптивный иммунный ответы [25]. IL-17 и близкие к нему IL-17A и IL-17F обладают сильным провоспалительным эффектом на множество клеток-мишеней, включая фибробласты, эпителиальные клетки, эндотелиальные клетки, моноциты/макрофаги, кератиноциты, остеокласты [26].

Однако при вирусных и паразитарных инфекциях роль Th17 клеток не столь однозначна. Установлено, что Th17 ответы ингибируют апоптоз инфицированных вирусом клеток, что способствует персистенции вируса. Показано, что при хроническом воспалении ткани инфильтрированы активированными высоко дифференцированными Th17 лимфоцитами, продуцирующими значительные количества IL-17, IL-26, IL-21, IL-22, TNF- $\alpha$  и лимфотоксин-B [27]. Продукция этих цитокинов находится в обратной корреляции с продукцией Th1 и Th2 цитокинов [27]. Для уточнения патогенетической роли Th1, Th2 и Th17 лимфоцитов при аутоиммунных заболеваниях был проведен адаптивный перенос этих эффекторных клеток от животных с аутоиммунным гастритом, индуцированным АТФазой [28]. Обнаружено, что все использованные клоны Т лимфоцитов индуцируют гастрит, однако наиболее драматические патологические изменения наблюдаются в результате переноса Th17 клеток. Через 4 недели после введения Th17 у 80% реципиентов был обнаружен аутоиммунный гастрит (после введения Th1 и Th2 лишь у 20% и 60% животных соответственно). Одновременный перенос регуляторных Т клеток (T<sub>REG</sub>), продуцирующих IL-10 и TGF- $\beta$  и супрессирующих иммунный ответ, резко уменьшал частоту и тяжесть аутоиммунного патологического процесса, вызванного адаптивным переносом Th1 и Th2, но не Th17 клеток.

Для установления роли Th17 клеток в аутоиммунных заболеваниях особое значение имело изучение ревматоидного артрита (РА), патогенез которого ранее связывали

исключительно с Th1 клетками. Оказалось, что продукты Th17 клеток, такие как IL-17 и IL-23, присутствуют в сыворотке, синовиальной жидкости и тканях большинства пациентов с РА, но отсутствуют при остеоартрите и у здоровых людей [29]. Из синовиальных тканей пациентов с РА удается выделять эффекторные Т клетки, часть клонов которых продуцирует IL-17 [30]. При кокультивировании периферических Т клеток пациентов с РА с синовиальными фибробластами в присутствии коллагена II типа стимулируется продукция синовиальными клетками IL-15, TNF- $\alpha$  и IL-18. В ответ на эти цитокины Т клетки синтезируют значительные количества IL-17 и IFN- $\gamma$  [29].

IL-17 индуцирует секрецию IL-6, который вызывает разрушение хряща, ингибирует синтез коллагена и стимулирует реабсорбцию кости у пациентов с РА [31,32]. Синовиальные фибробласты, полученные от пациентов с РА, обработанные *in vitro* IL-17, продуцируют IL-6 и IL-8 и повышают экспрессию генов хемокинов и металлопротеиназ. Эти клетки участвуют в хронизации воспаления суставов. У пациентов в начальной фазе артрита, прогрессирующего к РА, наблюдается особый транзиторный цитокиновый профиль, характеризующийся присутствием в синовиальной жидкости IL-2, IL-4, IL-13, IL-17 и IL-5. Этот смешанный Th2/Th17 цитокиновый профиль не наблюдается на более поздних стадиях болезни, когда отмечается преимущественно Th1 опосредованный воспалительный ответ [33].

Еще один важный участник аутоиммунной патологии – центральная нервная система. Th17 лимфоциты играют важную роль в индукции ряда аутоиммунных заболеваний ЦНС, среди которых множественный склероз (МС) и др. Это утверждение основывается, прежде всего, на фактах обнаружения высокого уровня IL-17 и его рецепторов в бляшках и цереброспинальной жидкости пациентов с МС [34,35]. Наблюдающаяся в области гемато-энцефалического барьера (ГЭБ) продукция этого цитокина и экспрессия рецепторов для IL-17 и IL-22 нарушают архитектуру барьера и его проницаемость [36]. В результате Th17 лимфоциты начинают легко пересекать гемато-энцефалический барьер и убивать нейроны, выделяя гранзим В [36]. Это еще более усиливает воспалительный процесс в ЦНС и клеточную инфильтрацию очага воспаления. IL-17, как провоспалительный цитокин, стимулирует эпителиальные фибробласты и клетки эндотелия сосудов к продукции других воспалительных хемокинов и цитокинов, включая воспалительный белок макрофагов (MIP-2), хемоаттрактивный белок моноцитов (MCP-1), фактор, стимулирующий рост колоний гранулоцитов (G-CSF), и IL-6 [37,38]. Экспрессия этих и других хемокинов осуществляется синергично IL-17 и двумя другими провоспалительными цитокинами, IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  [39]. Высокий уровень экспрессии IL-17 наблюдается не только в цереброспинальной жидкости и межучной ткани мозга пациентов с МС, но и в лимфоцитах, астроцитах и олигодендроцитах, локализованных в зонах активной деструкции нервной ткани. В этих же областях сосредоточена большая часть эффекторных CD4+IL-17+ и CD8+IL-17+, что подчеркивает значение этих IL-17 продуцирующих клеток в патологии МС [40].

Эффекторными свойствами обладают и клетки микроглии. Поскольку эти же клетки выполняют важнейшую функцию по переработке и представлению антигенов наивным Т лимфоцитам и другим иммунокомпетентным клеткам, следует признать обоснованным

мнение об участии клеток микроглии в воспалительной демиелинизации. Действительно, обработка клеток микроглии IL-17 резко повышала продукцию этими клетками IL-6, MIP-2, оксида азота, нейтрофильных факторов и адгезивных молекул. Даже добавление в среду IL-1 $\beta$  и IL-23 не приводило к значительному снижению продукции IL-17 [41]. Более того, в условиях воспаления микроглия сама синтезирует в существенных количествах IL-1 $\beta$  и IL-23, которые в этих условиях действуют как аутокринные регуляторы, индуцируя дальнейшую экспрессию IL-17 и стимулируя прогрессию патологического процесса [41].

Реализация, по крайней мере, части провоспалительных потенциалов IL-17 осуществляется через активацию матриксной металлопротеиназы-3,-8 (ММР-3,-8) и привлечение нейтрофилов в очаг воспаления. Нейтрофилы в свою очередь активируют ММР, протеазы и желатиназы, что приводит к повреждению ГЭБ и дальнейшему привлечению нейтрофилов, моноцитов и макрофагов, в результате чего происходят повреждения миелина и аксонов [42-44].

Важной детерминантой клинического исхода большинства дегенеративных заболеваний нервной системы является локализация очага(ов) повреждения нервной ткани. По-видимому, распределение повреждений в ЦНС определяется HLA гаплотипом, хотя до сих пор более определенных данных на этот счет не получено. Возможно, важную роль в этом процессе играет соотношение Th1/Th17 инфильтрирующих хелперных клеток. Показано, в частности, что воспаление в паренхиме мозга происходит лишь в том случае, если отношение Th17 к Th1 много больше 1. Если это отношение меньше 1, воспалительные очаги локализуются в спинном мозге [45]. Пока, однако, не установлено, является ли определенное соотношение Th1/Th17 клеток причиной или следствием наблюдающихся повреждений ЦНС.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, Th17 является уникальной субпопуляцией Т хелперов, путь развития которой отличается от путей дифференцировки Th1 и Th2 клеток. Основные эффекторный молекулы этих клеток, IFN- $\gamma$  и IL-4, негативно регулируют дифференцировку Th17 клеток. Как и другие эффекторные CD4+ Т клетки, Th17 лимфоциты принимают участие в защите организма от инфекций. Продуцируемый этим клоном цитокин IL-17 является важнейшим элементом защиты хозяина от внеклеточных патогенов. Особенно велика роль Th17клеток в мукозном иммунитете. Однако при внутриклеточных инфекциях Th17 ответы носят скорее патологический, нежели протективный характер. Они ингибируют апоптоз инфицированных клеток, способствуя установлению персистирующей инфекции. Индуцированные патогеном хроническое воспаление и хронический Th17 ответ приводят к развитию иммунопатологических реакций организма и аутоиммунным повреждениям тканей в очаге воспаления. Хотя до сих пор не удалось идентифицировать на поверхности Th17 клеток специфических фенотипических маркеров, для выделения и очистки CD4+IL-17+ IFN- $\gamma$ + Т клеток используют экспрессию рецептора для IL-23 и хемокинового рецептора CCR6 [46]. IL-17, который секретируют инфильтрирующие ткани Th17 и другие лимфоциты, представляет собой гликозилированный гомодимер размером 20-30 кД, имеющий 72% гомологию по аминокислотам с открытой рамкой считывания (ORF) Т

лимфотропного Herpesvirus saimiri и 63% гомологию с мышинным CTLA-8. IL-17 усиливает экспрессию внутриклеточных адгезивных молекул (ICAM-1) в человеческих фибробластах и стимулирует секрецию IL-6, IL-8, G-CSF и PGE-2 многими другими клетками. Однако главной мишенью Th17 являются нейтрофилы. В присутствии IL-17 фибробласты могут поддерживать пролиферацию CD34+ гемопоэтических предшественников и индуцировать их созревание в нейтрофилы. Этот цитокин активирует фермент ММР-3, который привлекает нейтрофилы в очаг воспаления. Вызываемая нейтрофилами активация ряда протеаз и желатиназ при определенных условиях (персистирующая инфекция, врожденный иммунодефицит, лекарственная и иная иммуносупрессия) может приводить к аутоиммунному повреждению тканей в зоне воспаления, например, повышению проницаемости ГЭБ, результатом чего является разрушение миелина и повреждение аксонов с образованием дефектов в мозговой ткани.

Поскольку общий путь реализации патологических потенциалов Th17 и отдельные его звенья установлены, уже сейчас появились реальные возможности воздействия на протекающие при аутоиммунитете процессы с целью их коррекции. При этом терапия должна быть четко персонифицирована с учетом спектров продуцируемых цитокинов, которые включают IFN- $\gamma$  (Th1), IL-4, IL-5, IL-13 (Th2) и IL-17 (Th17). Целью терапии может быть модуляция эффектов, вызываемых отдельными цитокинами и факторами трансляции.

## **РЕЗЮМЕ**

### **КЛЕТКИ Th17 И ИХ РОЛЬ В ВОЗНИКНОВЕНИИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

*П.А.Дьяченко<sup>1</sup>, канд. мед. наук, А.Г.Дьяченко<sup>2</sup>, д-р мед. наук, профессор*

<sup>1</sup>*ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В.Громашевского», г.Киев,*

<sup>2</sup>*Сумский государственный университет, г.Сумы*

Недавно открытый третий клон хелперных Т клеток (Th17) позволяет по-новому взглянуть на механизмы развития аутоиммунных заболеваний и иммунные ответы, необходимые для эффективной противомикробной защиты. Эти клетки отличаются от других клонов CD4+ Т лимфоцитов. Главной особенностью субпопуляции является продукция значительного количества IL-17 и других провоспалительных цитокинов, что определяет ее роль в защите против инфекций, вызванных внеклеточными микроорганизмами и грибами. Однако ответы Th17 могут быть также связаны с вирусной персистенцией и развитием аллергии и аутоиммунных заболеваний. Очевидно, что в процессе эффективного защитного ответа организма на инфекцию поддерживается тонкий баланс между субпопуляциями Т клеток, который важен для последовательного включения механизмов защиты. Нарушение этого баланса приводит к изменению пропорции и степени активации отдельных клонов Т лимфоцитов и, в итоге, к развитию аутоиммунной патологии.

## **SUMMARY**

## THE ROLE OF TH17 CELLS IN THE PATHOGENESIS OF AUTOIMMUNE DISEASES

*P.Dyachenko*<sup>1</sup>, *Ph.D.*, *A. Dyachenko*<sup>2</sup>, *M.D., prof.* <sup>1</sup>*State Enterprise «Memory L.V.Gromashevsky Institute of epidemiology and infectious diseases of AMS of Ukraine», Kyiv,*  
<sup>2</sup>*Sumy State University, Sumy*

*A new subtype of CD4+ T lymphocytes have recently been described, and have provided new insights into the mechanism that are important in the development of autoimmune diseases and the immune responses that are essential for effective antimicrobial host defense.*

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРЫ

1. Yoshimura A., Wakabayashi Yu, Mori T. Cellular and molecular basis for the regulation of inflammation by TGF- $\beta$  // *J.Biochem.*-2010.-V.147(6).-P.781-792.
2. Vojdani A. Regulatory T cells, a potent immunoregulatory target for CAM researchers: the ultimate antagonist (I) / A.Vojdani, J.Erde // *eCAM* 2006; 3(1) 25–30; doi:10.1093/ecam/nek022.
3. Vojdani A. Regulatory T cells, a potent immunoregulatory target for CAM researchers: modulating allergic and infectious disease pathology (II) / A.Vojdani, J.Erde // *eCAM* 2006; 3(2) 209–215;.
4. Vojdani A. Regulatory T cells, a potent immunoregulatory target for CAM researchers: modulating tumor immunity, autoimmunity and alloreactive immunity (III) // A.Vojdani, J.Erde // *eCAM* 2006; 3(3) 309–316 doi:10.1093/ecam/nel047.
5. Chung Y. Don't leave home without it: the IL-23 visa to TH-17 cells / Y.Chung, C.Dong // *Nature Immunol.* -2009.-V.10.-P.236–238.
6. 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.-V.10.-P.314–324.
7. TGF $\beta$  in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells / M.Veldhoen, R.J.Hocking, C.J.Atkins, R.M.Locksley, B.Stockinger // *Immunity.*- 2006.-V.24.-P.179-189.
8. 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.-V.441.-P.235-238.
9. Transforming growth factor-beta induces development of the T(H)17 lineage / P.R.Mangan, L.E.Harrington, D.B.O'Quinn, W.S.Helms, D.C.Bullard, C.O.Elson, et al. // *Nature.*-2006.-V.441.-P.231-234.
10. A critical function for transforming growth factor- $\beta$ , interleukin 23 and proinflammatory cytokines in driving modulating human TH-17 responses / E.Volpe, N.Servant, R.Zollinger, S.I.Bogiatzi, P.Hupe, E. Barillot, et al. // *Nat.Immunol.*- 2008.-V.9.-P.650–657.
11. TGF- $\beta$ -induced Foxp3 inhibits TH17 cell differentiation by antagonizing ROR $\gamma$ t function / L.Zhou, J.E. Lopes, M.M.W.Chong, I.I.Ivanov, R.Min, G.D.Victora, et al. // *Nature.*- 2008.-V.453.-P.236–240.



12. Phenotypic and functional features of human TH17 cells / F. Annunziato, L. Cosmi, V. Santarlasci, L. Maggi, F. Liotta, B. Mazzinghi, et al. // *J. Exp. Med.*- 2007.-V.204.-P.1849-1861.
13. Anti-interleukin-12 antibody for active Crohn's disease / P.J. Mannon, I.J. Fuss, L. Mayer, C.O. Elson, W.J. Sandborn, D. Present, et al. // *N. Engl. J. Med.*- 2004.-V.351.-P.2069-2079.
14. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2) / K.A. Papp, R.G. Langley, M. Lebwohl, G.G. Krueger, P. Szapary, N. Yeilding, et al. // *Lancet.*- 2008.-V.371.-P. 1675-1684.
15. A phase I trial of an interleukin-12/23 monoclonal antibody in relapsing multiple sclerosis / L.H. Kasper, D. Everitt, T.P. Leist, K.A. Ryan, M.A. Mascelli, K. Johnson, et al. // *Curr. Med. Res. Opin.*- 2006.-V.22.-P.1671-1678.
16. TGF-beta and IL-6 drive the production of IL-17 and IL-10 by T cells and restrain T(H)-17 cell-mediated pathology / M.J. McGeachy, K.S. Bak-Jensen, Y. Chen, C.M. Tato, W. Blumenschein, T. McClanahan, et al. // *Nat. Immunol.*- 2007.-V.8.-P.1390-1397.
17. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17 / H. Park, Z. Li, X.O. Yang, S.H. Chang, R. Nurieva, Y.H. Wang, et al. // *Nat. Immunol.*- 2005.-V.6.-P.1133-1141.
18. Suppressive effect of IL-27 on encephalolithogenic TH17 cells and the effector phase of experimental autoimmune encephalomyelitis / D.C. Fitzgerald, B. Ciric, T. Touil, H. Harle, J. Grammatikopolou, S.J. Das, et al. // *J. Immunol.*- 2007.-V.179.-P.3268-3275.
19. IL-25 regulates TH17 function in autoimmune inflammation / M.A. Kleinschek, A.M. Owyang, B. Joyce-Shaikh, C.L. Langrish, Y. Chen, D.M. Gorman, et al. // *J. Exp. Med.*- 2007.-V.204.-P.161-170.
20. IL-17 cytokine family / M. Kawaguchi, M. Adachi, N. Oda, F. Dodubu, S.K. Huang. // *J. Allergy Clin. Immunol.*- 2004.-V.114.-P.1265-1273.
21. Kolis J.K. Interleukin-17 family members and inflammation / J.K. Kolis, A. Linden // *Immunity.*- 2004.-V. 21.-P.467-476.
22. Rincon M, Anguita J, Nakamura T, Fikrig E, Flavell RA. Interleukin (IL)-6 directs the differentiation of IL-4-producing CD4+ T cells. *J Exp Med* ( 1997; ) 185:: 461-9.
23. Dodge IL, Carr MW, Cernadas M, Brenner MB. IL-6 production by pulmonary dendritic cells impedes TH1 immune responses. *J Immunol* ( 2003; ) 170:: 4457-64.
24. Acosta-Rodriguez EV, Napolitani G, Lanzavecchia A, Sallusto F. Interleukins 1 $\beta$  and 6 but not transforming growth factor- $\beta$  are essential for the differentiation of interleukin 17-producing human T helper cells. *Nat Immunol* ( 2007; ) 8:: 942-9.
25. Krishnamoorthy N, Oriss TB, Paglia M, Fei M, Yarlaga M, Vanhaesebroeck B, et al. Activation of C-Kit in dendritic cells regulates T helper cell differentiation and allergic asthma. *Nat Med* ( 2008; ) 14:: 565-73.
26. Yu JJ, Gaffen SL. Interleukin-17: a novel inflammatory cytokine that bridges innate and adaptive immunity. *Front Biosci* 2008; 13: 170-177.
27. Weaver CT, Hatton RD, Hangan PR, Harrington LE. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. *Annu Rev Immunol* ( 2007; ) 25:: 821-52.
28. Pene J, Chavalier S, Preisser L, Venereau E, Guilleux MH, Ghannam S, et al. Chronically inflamed human tissues are infiltrated by highly differentiated TH17 lymphocytes. *J Immunol* ( 2008; ) 18:: 7423-30.

29. Stummvoll GH, DiPaolo TS, Glass D, Ward JM, Shevah EM. Th1, Th2 and Th17 effector T cell-induced autoimmune gastritis differs in pathological pattern and in susceptibility to suppression by regulatory T cells. *J Immunol* ( 2008;) 181:: 1908–16.
30. Cho ML, Yoon CH, Hwang SY, Park MK, Min SY, Lee SH, et al. Effector function of type II collagen-stimulated T cells from rheumatoid arthritis patients: cross-talk between T cells and synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 776-784.
31. Aarvak T, Chabaud M, Miossec P, Natvig JB. IL-17 is produced by some proinflammatory Th1/Th0 cells but not by Th2 cells. *J Immunol* 1999; 162: 1246-1251.
32. Chabaud M, Lubberts E, Joosten L, van Den Berg W, Miossec P. IL-17 derived from juxta-articular bone and synovium contributes to joint degradation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2001; 3: 168-177.
33. van Bezooijen RL, Van Der Wee-Pals L, Papapoulos SE, Lowik CW. Interleukin 17 synergises with tumour necrosis factor alpha to induce cartilage destruction in vitro. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 870-876.
34. Raza K, Falciani F, Curnow SJ, Ross EJ, Lee CY, Akbar AN, et al. Early rheumatoid arthritis is characterized by a distinct and transient synovial fluid cytokine profile of T cell and stromal cell origin. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: R784-R795.
35. Hofstetter HH, Ibrahim SM, Koczan D, Druse N, Weishaupt A, Toyka KV, et al. Therapeutic efficacy of IL-17 neutralization in murine experimental autoimmune encephalomyelitis. *Cell Immunol* ( 2005;) 237:: 123–30.
36. Ishizu T, Osoegawa M, Mei FJ, Kikuchi H, Tanaka M, Takakura Y, et al. Intrathecal activation of the IL-17/IL-8 axis in opticospinal multiple sclerosis. *Brain* ( 2005;) 128:: 988–1002.
37. Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation / H.Kebir, K.Kreymborg, I.Ifergan, A.Dodelet-Devillers, R.Cayrol, M.Bernard, et al. // *Nat. Med.*- 2007.-V.13.-P.1173-1175.
38. Interleukin-17 family and IL-17 receptors / T.A.Moseley, D.R.Haudenschild, L.Rose, A.H.Reddi // *Cytokine Growth Factor Rev.*- 2003.-V.14.-P.155–174.
39. Kolls J.K. Interleukin-17 family members and inflammation / J.K.Kolls, A.Linden // *Immunity.*- 2004.-V. 21.-P.467–476.
40. IL-17 stimulates the production and expression of proinflammatory cytokines, IL-6 and TNF $\alpha$ , by human macrophages / D.V.Jovanovic, B.J.A.Di, J.Martel-Pelletier, F.C.Johcoeur, Y.He, M.Zhang, et al. // *J.Immunol.*- 1998.-V.160.-P.3513–3521.
41. Interleukin-17 production in central nervous system-infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis / J.S.Tzartos, M.A.Friese, M.J.Craner, J.Palace, J. Newcombe, M.M.Esiri, et al. // *Am.J.Pathol.*- 2008.-V.172.-P.146-155.
42. Production and function of IL-17 in microglia / J.Kawanokuchi, K.Shimizu, A.Nitta, K.Yamada, T.Mizuno, H.Tadeuchi, et al. // *J.Neuroimmunol.*- 2008.-V.194.-P.54–61.
43. Metalloproteinases in biology and pathology of the nervous system / V.W.Yong, C.Power, P.Forsyth, D.R.Edwards // *Nat.Rev.Neurosci.*- 2001.-V.2.-P.502–511.
44. LPS responsiveness and neutrophil chemotaxis in vivo require PMN MMP-8 activity / A.M. Tester, J.H.Cox, A.R. Connor, A.E. Starr, R.A. Dean, X.S. Puente, et al. // *PLoS ONE* (2007) 2:: e312.
45. Proteolytic activation of alternative CCR1 ligands in inflammation / R.D.Berahovich, Z.Miao, Y.Wang, B. Premack, M.C.Howard, T.J.Schall // *J.Immunol.*-2005.-V.174.-P.7341–7351.

46. Differential regulation of central nervous system autoimmunity by TH1 and TH17 cells / I.M.Stromnes, L.M. Cerretti, D. Liggitt, R.A. Harris, J.M. Goverman // Nat.Med.-2008.- V.14.-P.337–342.