

УДК: 616–056.43–092–056.7:612.017.1

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.2.15–20

Семейство интерлейкина-17 при атопии и аллергических заболеваниях

Е.В. Просекова, А.И. Турянская, М.С. Долгополов

Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Обзор представляет информацию об особенностях молекулярно-генетических механизмов и биологических эффектах представителей семейства интерлейкина-17 в иммунопатогенезе атопии и реализации аллергопатологии. Проведен анализ взаимосвязей интерлейкинов семейства 17 в системе цитокиновой регуляции инициации, развитии и течении аллергических заболеваний. Обсуждается значимость генетических предикторов и дисбаланса цитокинового профиля семейства интерлейкина-17 для прогноза реализации эндо- и фенотипических особенностей течения бронхиальной астмы, аллергического ринита и атопического дерматита.

Ключевые слова: цитокины, Т-хелперы 17-го типа, иммунные механизмы, аллергия

Для поддержания гомеостаза организма и индукции иммунной толерантности иммунная система образует интерактивную сеть, в которой цитокины регулируют выживаемость и функциональную активность клеток, продолжительность и интенсивность воспалительных реакций, а также обуславливают риск развития и реализации аллергических заболеваний. Неадекватный иммунный ответ с дисрегуляцией иммунологической толерантности лежит в основе атопии и аллергических заболеваний [13, 35, 40]. Различные группы цитокинов участвуют в инициации сенсibilизации, регуляции развития и реализации аллергических заболеваний [6, 10, 17]. Доминирующие патогенетические иммунные механизмы и цитокиновый профиль воспаления создают фенотип и эндотип аллергических болезней [1–3, 8, 18, 39, 43, 45].

Современное распределение цитокинов на семейство основывается на критериях структурной гомологии, идентичности одного или нескольких биологических эффектов, способности взаимодействовать с одними и теми же рецепторами (или их отдельными цепями), значительном сходстве молекулярных механизмов лиганд-рецепторных взаимодействий [5, 10, 15, 34].

Семейство интерлейкина-(ИЛ)-17 объединяет группу цитокинов – ИЛ-17А, ИЛ-17В, ИЛ-17С, ИЛ-17D, ИЛ-17Е (ИЛ-25), ИЛ-17F – и пять рецепторов (ИЛ-17R, ИЛ-17RH1, ИЛ-RL, ИЛ-RD, ИЛ-17RE) [12, 15, 34]. Все интерлейкины семейства имеют сходную структуру с четырьмя остатками цистеина и не несут последовательности сходной с другими известными цитокинами. Рецепторы ИЛ-17 во внеклеточной или внутриклеточной аминокислотной последовательности значимо отличаются от рецепторов других цитокинов [21]. Основной представитель рецепторов – ИЛ-17R – экспрессируется клетками различных тканей (сосудистый эндотелий, периферические Т-клетки, линии В-клеток, фибробласты, миелимоцитарные и стромальные клетки костного мозга и др.) и связывает ИЛ-17А и ИЛ-17F [15, 19, 26, 34].

ИЛ-17RB экспрессируется клетками простаты, хряща, почек, печени, сердца, мышц и связывает ИЛ-17В и ИЛ-17Е. У ИЛ-17RC и ИЛ-17RD в дополнение к мембранно-связанной клеточной форме при альтернативном сплайсинге гена появляются растворимые формы, что позволяет им подавлять стимулирующие эффекты их еще неопределенных лигандов. Факторы транскрипции – фактор 6, ассоциированный с фактором некроза опухолей, с-Jun-терминальная киназа, митоген-активированные протеинкиназы, активирующий протеин-1 и ядерный фактор-кВ – вовлечены в опосредованную ИЛ-17 сигнализацию в зависимости от стимуляции, специфичной для ткани. Распределение рецепторов семейства ИЛ-17 и передача сигналов разнообразны [5, 9, 13, 26, 34].

Семейство ИЛ-17 обладает многочисленными иммунорегуляторными функциями, среди которых – участие в инициации и стимуляции провоспалительных реакций. ИЛ-17 индуцирует синтез ряда других цитокинов, хемокинов и простагландинов различными типами клеток (фибробласты, эндотелиальные и эпителиальные клетки, кератиноциты и макрофаги). Выделение цитокинов семейства ИЛ-17 индуцирует ремоделирование дыхательных путей, а повышенная экспрессия хемокинов привлекает различные клетки, включая нейтрофилы [2, 5, 6, 11, 18, 28].

Обсуждается значимость генетических предикторов семейства ИЛ-17 для реализации эндо- и фенотипических особенностей бронхиальной астмы, аллергического ринита и атопического дерматита. S. Lajoie et al. [27], исследуя генетические предикторы тяжести клинического течения аллергической астмы в экспериментальной модели, определили ИЛ-17А как основной фактор развития тяжелых симптомов болезни, фиксируя в группе животных, дефицитных по гену C5, преобладание Т-хелперов (Th) 17-го типа, продуцирующих ИЛ-17А и иницирующих гиперреактивность дыхательных путей. При блокировании продукции этого цитокина наблюдалось снижение гиперреактивности. У мышей с дефицитом гена C3aR (рецептор C3 регулирует дисфункциональный ответ на ингаляционные аэроаллергены) определялась низкая

численность ИЛ-17А-продуцирующих Th17-клеток и отсутствие гиперреактивности дыхательных путей. При экспериментальном повышении уровня ИЛ-17А в дыхательных путях мышей возникала и значительно усиливалась гиперреактивность.

М. Kawaguchi et al. [20, 21] описали протективный эффект His161Arg-варианта гена *ИЛ-17F* для развития бронхиальной астмы. У пациентов с астмой повышение уровня экспрессии ИЛ-17F в дыхательных путях коррелировало с тяжестью заболевания. При варианте N161R-кодирующей области гена *ИЛ-17F* наблюдалась отрицательная корреляция с риском реализации астмы. ИЛ-17F способен индуцировать несколько цитокинов, хемокинов и молекул адгезии в эпителиальных клетках бронхов, эндотелиоцитах, фибробластах и эозинофилах. ИЛ-17F использует ИЛ-17RA и ИЛ-17RC в качестве рецепторов и активирует путь, связанный с митоген-активируемой протеинкиназой. В дальнейшем авторы показали, что гиперэкспрессия ИЛ-17F в дыхательных путях мышей связана с нейтрофилией респираторного эпителия, индукцией секреции многих цитокинов, увеличением гиперреактивности и секреции слизи и отметили значимую роль ИЛ-17F в контроле реализации аллергического воспаления в дыхательных путях.

Одиночные нуклеотидные замены генов цитокинов оказывают влияние на продукцию цитокинов и развитие воспалительных заболеваний. Предикторной значимостью для аллергических заболеваний в семействе ИЛ-17 обладают полиморфизмы гена *ИЛ-17A* (rs2275913, rs8193036, rs3819024 и rs4711998) и гена *ИЛ-17F* (rs1889570, rs763780) [47, 49].

При мета-анализе зависимости полиморфизмов гена *ИЛ-17A* и риска развития аллергии выявлен значительный протективный эффект доминирующей гетерозиготной модели 737C/T и низкий риск реализации аллергических заболеваний у лиц, имевших минорную аллель ТТ (ТТ или гетерозиготную ТС) полиморфизма 737C/T. Минорная аллель гена *ИЛ-17A* А-197G (АА) у людей без алергопатологии не определялась [49]. Повышенный риск аллергического заболевания ассоциирован с гаплотипом минорной аллели rs763780 ТТ и гетерозиготой rs763780 ТС [41]. J. Yan et al. [48] и J. Du et al. [14], анализируя структуру полиморфизма гена *ИЛ-17F* rs1889570 (вариации аллелей гомозиготой СС, гетерозиготной СТ и гомозиготой ТТ), установили высокий риск развития аллергических заболеваний у людей с гаплотипом СС.

Каждый член семейства ИЛ-17 имеет четкую схему клеточной экспрессии. Экспрессия ИЛ-17А и ИЛ-17F ограничивается небольшой группой активированных Т-клеток и усиливается во время воспаления. ИЛ-17В и ИЛ-17Е вырабатываются в периферических лимфоидных органах и ассоциированных тканях иммунной системы. Экспрессия ИЛ-17D преобладает в нервной системе и скелетной мускулатуре [5, 9, 10, 13].

S. Aggarwal et al. [5] показали, что образование ИЛ-17 зависит от ИЛ-23. В последующем были

детализированы механизмы регуляции опосредованного ИЛ-23 синтеза ИЛ-17 через сигнальные пути STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) и ядерного фактора-κВ. Z. Chen et al. [9] отметили значение молекулы-супрессора SOCS3 в регуляции производства ИЛ-17. При ее отсутствии фосфорилирование белка STAT3, индуцированное ИЛ-23, усиливается, и фосфорилированный STAT3 связывается с промоторными областями ИЛ-17А и ИЛ-17F, увеличивая активность их генов.

В литературе представлены альтернативные данные об отсутствии зависимости индукции ИЛ-17 от ИЛ-23. Исследователи выявили способы индуцировать продукцию ИЛ-17 различными цитокинами *in vitro* и *in vivo*, в частности трансформирующего фактора роста-β (transforming growth factor beta – TGF-β) и ИЛ-6, без зависимости от ИЛ-23. Для экспрессии ИЛ-17 в этой ситуации ИЛ-23 не требуется, но он может содействовать выживанию и/или пролиферации продуцирующих ИЛ-17 Т-клеток [5, 24, 30, 48]. I.I. Ivanov et al. [19] обнаружили, что специфический для тимуса ядерный рецептор ROR-γ направляет дифференцировку Т-клеток, продуцирующих ИЛ-17.

Основной член семейства ИЛ-17А – димерный гликопротеин (15 кДа), состоящий из 155 аминокислот, обеспечивает клеточные взаимодействия между врожденным и адаптивным иммунитетом [8, 15, 49]. Он синтезируется широким спектром иммунокомпетентных клеток, включая лаброциты, нейтрофилы, дендритные клетки, γδ-Т-клетки, макрофаги, естественные киллерные клетки [11, 13, 17, 37]. В кровяном русле ИЛ-17А циркулирует в виде гомодимера, состоящего из двух цепей или гетеродимера, включающего ИЛ-17F. Последний имеет 50% гомологию с ИЛ-17А. Представитель семейства ИЛ-17Е (ИЛ-25) относится к Th2-группе цитокинов и способен усиливать Th2-иммунный ответ, индуцировать эозинофилию, повышать уровни сывороточных иммуноглобулинов Е и G1, усиливать тканевую экспрессию ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 [15, 16].

Мишенями для цитокинов семейства ИЛ-17 служат клетки, экспрессирующие ИЛ-17R, включая эпителиоциты, синовиоциты и фибробласты. Активация клеток индуцирует синтез цитокинов, усиливающих рекрутирование Th17-клеток и нейтрофилов в зону воспаления. ИЛ-17А и ИЛ-17А/Ф связываются с рецепторным комплексом, состоящим из субъединиц ИЛ-17-рецептора А-типа (ИЛ-17РА) и ИЛ-17-рецептора С-типа (ИЛ-17РС). Система рецепторов опосредует сигнализацию через активацию гена *АСТ1*, регулирующего продукцию ИЛ-1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли-α и ИЛ-8 [11, 13, 37, 40].

Главная функция трех основных цитокинов из семейства ИЛ-17 – ИЛ-17А, ИЛ-17F и ИЛ-17Е – провоспалительная, и состоит в вовлечении в воспалительную реакцию различных клеток за счет индукции экспрессии цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, гранулоцитарно-макрофагального и гранулоцитарного колониестимулирующих

факторов, хемокинов и металлопротеиназ. ИЛ-17 обеспечивает рекрутирование, активацию и миграцию нейтрофилов, стимулирует выработку ИЛ-1 β , фактора некроза опухоли- α и ИЛ-6 моноцитами периферической крови и в сочетании с фактором некроза опухоли- α многократно увеличивает продукцию ИЛ-6. ИЛ-6 служит одновременно фактором дифференцировки Th17-клеток и цитокином, выработку которого инициирует ИЛ-17 [24, 26, 39]. Последний путем стимулирования производства ИЛ-6 и ИЛ-1 β активирует положительную обратную связь, способствуя дифференцировке нативных Т-клеток в клетки Th17. Гистамин и серотонин усиливают продукцию ИЛ-17 [16, 23, 40]. Продуцировать ИЛ-17А и ИЛ-17F в небольшом количестве могут натуральные киллеры и нейтрофилы. ИЛ-17А и ИЛ-17F способны функционировать независимо и совместно друг с другом.

ИЛ-17 вызывает экспрессию антимикробных пептидов, индуцирует продукцию ряда провоспалительных цитокинов, индуцирует миграцию нейтрофилов и/или макрофагов в область воспаления и их активацию с последующим повреждением тканей [16]. TGF- β , ИЛ-1 и ИЛ-6 играют важную роль в формировании и регуляции работы Th17-клеток. Эти клетки синтезируют широкий спектр цитокинов, включающий ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-21 и ИЛ-22.

R. Duerr et al. [12] отметили способность ИЛ-4 ингибировать Th17 и индукцию клетками ИЛ-17, свойство TGF- β и ИЛ-6 инициировать дифференцировку нативных Т-клеток в Th17 клетки. Последние экспрессируют фактор транскрипции ROR- γ t, инициирующий транскрипцию гена ИЛ-17 нативными Th-клетками и необходимы для синтеза ИЛ-17 в присутствии ИЛ-6 и TGF- β . Увеличению продукции ИЛ-17 способствует присутствие совместно с ROR- γ t (retinoicacid-receptor-related orphan receptor) других факторов транскрипции, включая ROR- α , активатор транскрипции-3, интерферон-регулирующий фактор-4 и Runx1 (runt-related transcription factor 1). Активация ROR- γ t вызывает экспрессию рецептора ИЛ-23 и продукцию провоспалительного ИЛ-22 Th-17-клетками, ингибирует продукцию γ -интерферона и противовоспалительного ИЛ-10. ИЛ-21, синтезирующийся в больших количествах зрелыми клетками Th17, в сочетании с TGF- β активирует выработку этих клеток [46].

Дифференцировка Th17-клеток индуцируется ИЛ-6, ИЛ-21, ИЛ-23 и TGF- β . Основной характеристикой Th17-клеток является способность продуцировать значительные количества интерлейкинов семейства ИЛ-17 от А до F, которые контролируют воспалительный ответ в тканях путем воздействия на секрецию многих провоспалительных цитокинов и хемокинов [6, 10, 30, 44]. Т-регуляторные клетки могут подавлять активность Th17-клеток и развитие аутоиммунных реакций. Активация Th17-клеток может инициировать тканевое воспаление. ИЛ-17 также может координировать поступление гранулоцитов в дыхательные пути при экспериментальной аллергической патологии [11,

17, 24, 29, 33, 46]. На молекулярном уровне дифференцировка Th17 регулируется факторами транскрипции, включая STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3), ROR γ t (retinoicacid-receptor-related orphan receptor), IRF4 (interferon regulatory factor 4), AHR (aryl hydrocarbon receptor), BATF (basic leucine zipper transcription factor ATF-like) и Runx1 (runt-related transcription factor 1) [50].

Клетки Th17 могут быстро инициировать воспалительный ответ в слизистых оболочках с привлечением большого количества нейтрофилов, что иллюстрируется структурой экспрессируемых рецепторов хемокинов и эффекторных цитокинов [10, 11, 16, 25, 29, 44]. ИЛ-17 обладает выраженной провоспалительной активностью и принимает непосредственное участие в инициации иммунного ответа при системных заболеваниях, способствуя выработке цитокинов и усиливая их действие, что подтверждается многочисленными экспериментами и клинической практикой [4, 13, 20, 25, 26].

Предметом активного изучения остается участие представителей семейства ИЛ-17 в инициации и поддержании хронического воспаления [10, 23, 32, 36]. Исследователи, отмечая важную физиологическую функцию ИЛ-17 в защите организма от бактериальных и грибковых инфекций, определяют поляризацию иммунного ответа в направлении образования Th17-клеток как патогенетическое звено иммуновоспалительных и аллергических заболеваний человека [11, 13, 20, 22, 25, 31, 42]. В иммунопатогенезе иммуноглобулин Е-зависимых аллергических заболеваний значимую роль играет нарушение регуляции синтеза этого иммуноглобулина за счет дисбаланса продукции цитокинов Th1-, Th2- и Th17-лимфоцитами. У генетически предрасположенных людей аллергены, вирусные и/или бактериальные антигены, активируя макрофаги и естественные киллеры, синтез цитокинов и лимфоцитов Th1, Th2, Th17, могут инициировать хроническое эозинофильное и/или нейтрофильное воспаление в слизистой оболочке носовых ходов, бронхов и развитие аллергического ринита и/или астмы [3, 4, 11, 18, 20, 35, 39, 45]. ИЛ-17А, ИЛ-17F и ИЛ-17С непосредственно и опосредованно способны негативно и позитивно регулировать синтез иммуноглобулина Е и влиять на формирование и течение аллергических заболеваний [4, 13, 14, 16, 23, 43]. В исследованиях на животной модели астмы J.P. Seoung et al. [43] показали, что ингибиторы и различные регуляторы экспрессии ИЛ-17 определяют снижение уровня цитокинов, уменьшение антиген-индуцированного воспаления в дыхательных путях и бронхиальной гиперреактивности.

ИЛ-17А и ИЛ-17F, обладающие провоспалительными свойствами, могут включаться в воспалительные процессы в легких путем привлечения нейтрофилов и способны индуцировать продукцию цитокинов Th2-лимфоцитами, вызывать развитие эозинофилии [4, 6, 16, 46]. Известны данные о способности ИЛ-17Е

(ИЛ-25) осуществлять регуляцию Th2-иммунного ответа. Блокирование действия ИЛ-17Е в условиях экспериментальной аллергической астмы у мышей предотвращало развитие гиперреактивности бронхов, угнетало продукцию ИЛ-5 и ИЛ-13, эозинофильную инфильтрацию, гиперплазию бокаловидных клеток и уровень сывороточного иммуноглобулина Е [7, 45].

Проникновение аллергена через эпителий инициирует продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов, индукцию воспаления и иммунный ответ Th2-клеток. Высокоактивные эпителиоциты подвергаются апоптозу и лизису. Хемокины регулируют клеточную миграцию и рекрутинг воспалительных клеток, сопровождают реактивацию и пролонгируют жизнеспособность мигрирующих клеток и их взаимодействие с другими резидентными тканевыми воспалительными клетками. Врожденные лимфоидные клетки участвуют в регуляции активации и рекрутировании Т- и В-лимфоцитов, поставляя цитокины профилей Th2, Th17 и других. Цитокиновый профиль Th2, включающий ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13, ИЛ-25, ИЛ-33, продуцируется Th2-лимфоцитами и тканевыми клетками. ИЛ-5, ИЛ-25, ИЛ-33 индуцируют эозинофилию, ИЛ-4, ИЛ-13 инициируют местный и системный синтез иммуноглобулина Е у лиц с атопией и аллергией. Эффекторный подтип Т-клеток – Th9, Th17 и Th22 – участвуют в регуляции воспаления, продукции слизи, регенерации тканей. При аллергическом воспалении ИЛ-4, ИЛ-9, ИЛ-13, ИЛ-25, ИЛ-33 реализуют эффекты через активацию гладкой мускулатуры, миофибробластов и гиперреактивность бронхов [38].

Врожденные лимфоидные клетки 3-й группы могут производить ИЛ-17 и/или ИЛ-22 в присутствии ИЛ-1 β и ИЛ-23. Некоторые из этих клеток экспрессируют рецептор, инициирующий естественную цитотоксичность. ИЛ-17-продуцирующие клетки 3-й группы регулируют нейтрофильное воспаление при определенных эндотипах астмы через продуцирование ИЛ-1 β макрофагами, стимулированными молекулярными паттернами, связанными с повреждением. Экспрессия ИЛ-22 из семейства цитокинов ИЛ-10, который способен освободиться от врожденных лимфоидных клеток 3-й группы, клеток-индукторов лимфоидной ткани или Th17, увеличивается при хроническом аллергическом воспалении в легких и коже. ИЛ-22 ингибирует производство цитокинов ИЛ-25 и ИЛ-33, активирующих клетки 3-й группы [17].

Ряд исследователей, анализируя динамику выработки ИЛ-17А и ИЛ-17F при астме и хронической обструктивной болезни легких, зафиксировал повышение экспрессии ИЛ-17А в подслизистой основе бронхов у пациентов с легкой и среднетяжелой астмой. Экспрессия ИЛ-17F была повышена при астме и не имела отклонений у лиц, страдавших хронической обструктивной болезнью легких. У пациентов с бронхиальной астмой ИЛ-17А и ИЛ-17F не были ассоциированы с нейтрофильным воспалением, но уровень ИЛ-17F коррелировал с количеством эозинофилов

в подслизистой основе дыхательных путей. Исследование проиллюстрировало потенциальную роль упомянутых цитокинов при астме и хронической обструктивной болезни легких, не выявив данных в пользу их взаимосвязи с нейтрофильным воспалением [13]. I. Agache et al. [4], используя множественный регрессионный анализ, выделили ИЛ-17 как независимый фактор риска тяжелой астмы.

ИЛ-17Е (ИЛ-25) – один из ведущих регуляторных цитокинов аллергии немедленного типа. Он обладает способностью усиливать экспрессию генов ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, увеличивать синтез иммуноглобулинов Е и G1 и количество эозинофилов в крови и ткани легких, повышать гиперреактивность дыхательных путей и др. Источниками ИЛ-17Е служат альвеолярные макрофаги и тучные клетки, продукция этого цитокина альвеолярными макрофагами сочетается с усилением синтеза ИЛ-13. Выработка ИЛ-17Е тучными клетками свидетельствует в пользу того, что они могут усиливать секрецию цитокинов Th2-лимфоцитами. ИЛ-17Е помимо непосредственного участия в развитии повреждений легкого может опосредованно влиять на продукцию иммуноглобулина Е путем усиления представления аллергена антиген-презентирующими клетками, экспрессирующими соответствующие рецепторы [23, 42]. Патогенетическая роль ИЛ-17Е в инициации и развитии аллергических заболеваний реализуется его способностью усиливать продукцию и экспрессию генов ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ответственных за регуляцию синтеза иммуноглобулина Е и ряда хемокинов. ИЛ-17Е также вызывает эозинофилию, индуцирует гипертрофию, гиперсекрецию и гиперреактивность эпителиальных клеток легких, усиливать распознавание аллергенов антигенраспознающими клетками. Синтез ИЛ-17Е активируется после стимуляции аллергенами, и постоянная его экспрессия клетками эпителия дыхательных путей рассматривается как одна из причин реализации симптомов астмы. Эозинофилы вместе с базофилами, будучи источниками ИЛ-17Е, активируют Th2-ответ и усиливают функциональную активность аллергенспецифических Т-клеток. У пациентов с аллергическими заболеваниями уровень продукции ИЛ-17Е эозинофилами значительно выше, чем у здоровых. Данный цитокин способен увеличивать жизнеспособность и активную миграцию эозинофилов в участки воспаления. Он дифференцированно регулирует экспрессию адгезивных молекул эозинофилов человека. Под действием ИЛ-17Е происходит аллергензависимое привлечение эозинофилов к участку воспаления. Усиление функций эозинофилов в этих условиях сопровождается и экспрессией генов ряда цитокинов и активацией ядерного фактора-kB (рис.) [7].

C. Doe et al. [13], исследуя экспрессию ИЛ-17А и ИЛ-17F при бронхиальной астме показали, что содержание ИЛ-17А в подслизистой основе бронхов повышено у пациентов с легкой и среднетяжелой астмой. Исследователи не выявили взаимосвязи ИЛ-17А

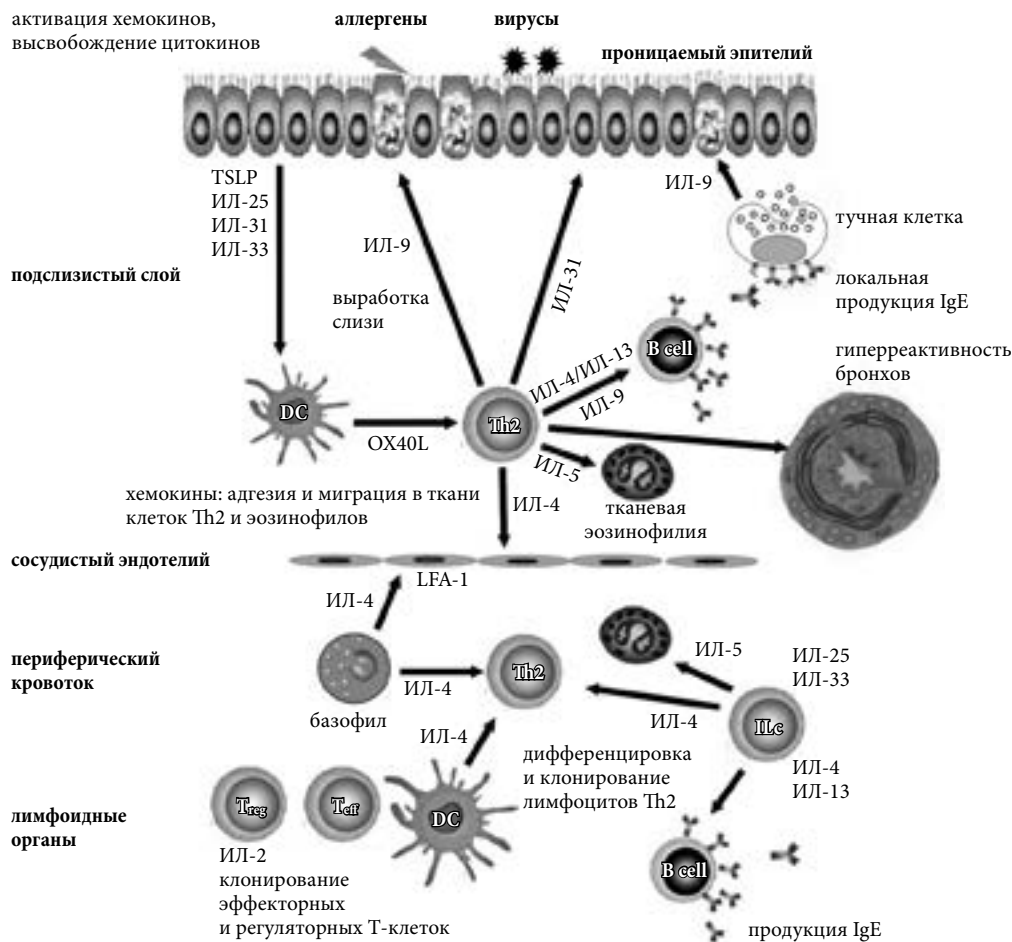


Рис. Механизмы аллергического воспаления при астме [38]:

B cell – В-лимфоцит, *DC* (dendritic cell) – дендритная клетка, *IgE* – иммуноглобулин E, *ILc* (innate lymphoid cell) – лимфоцит врожденного иммунитета, *LFA-1* (lymphocyte function-associated antigen 1) – интегрин *LFA-1*, *Ox40L* – лиганд рецептора *Ox40* (*CD252*), *T_{eff}* – Т-эффектор, *T_{reg}* – Т-регулятор, *TSLP* (thymic stromal lymphopoietin) – тимический стромальный лимфопоэтин.

и ИЛ-17F с нейтрофильным воспалением, отметив корреляцию уровня ИЛ-17F с количеством эозинофилов в подслизистой основе бронхиального дерева.

В литературных источниках приводятся неоднозначные данные о роли генетических предикторов и особенностях функционирования системы ИЛ-17 при атопии и аллергических заболеваниях, что определяет актуальность дальнейших исследований генетических факторов и регуляции деятельности этой системы в инициации, развитии и течении аллергического поражения дыхательных путей.

Литература / References

1. Кудрявцев И.В., Борисов А.Г., Волков А.Е. [и др.]. Анализ уровня экспрессии CD56 и CD57 цитотоксическими Т-лимфоцитами различного уровня дифференцировки // Тихоокеанский медицинский журнал. 2015. № 2. С. 30–35. Kudryavtsev I.V., Borisov A.G., Volkov A.E. [et al.]. CD56 and CD57 expression by distinct populations of human cytotoxic T lymphocytes // Pacific Medical Journal. 2015. No. 2. P. 30–35.
2. Курбачева О.М., Павлова К.С. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы: от патогенеза и клинической картины к выбору терапии // Российский аллергологический журнал. 2013. № 1. С. 15–24. Kurbacheva O.M., Pavlova K.S. Phenotypes and endotypes of bronchial asthma: from pathogenesis and clinical features to therapy // Russian Allergy Journal. 2013. No. 1. P. 15–24.

3. Agache I., Akdis C., Jutel M., Virchow J.C. Untangling asthma phenotypes and endotypes // Allergy. 2012. Vol. 67. P. 835–846.
4. Agache I., Ciobanu C., Agache C., Anghel M. Increased serum IL-17 is an independent risk factor for severe asthma // Respiratory Medicine. 2010. Vol. 104. P. 1131–1137.
5. Aggarwal S., Ghilardi N., Xie M.H. [et al.]. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17 // J. Biol. Chem. 2003. Vol. 278, No. 3. P. 1910–1914.
6. Akdis C.A., Agache I. The underlying mechanisms in allergy // EAACI Global Atlas of Allergy. Zurich: European Academy of Allergy and Clinical Immunology. 2014. P. 39–42.
7. Al-Muhsen S., Johnson J.R., Hamid Q. Remodeling in asthma // J. Allergy Clin. Immunol. 2011. Vol. 128, No. 3. P. 451–462.
8. Brasier A.R., Sundar V., Ju H. [et al.]. Predicting intermediate phenotypes in asthma using bronchoalveolar lavage-derived cytokines // Clinical and Translational Science. 2010. Vol. 3, No. 4. P. 147–157.
9. Chen Z., Laurence A., Kanno Y. [et al.]. Selective regulatory function of Socs3 in the formation of IL-17-secreting T cells // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2006. Vol. 103, No. 21. P. 8137–8142.
10. Commins S., Borish L., Steinke J. Immunologic messenger molecules: Cytokines, interferons and chemokines // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. Vol. 125, No. 2. P. 53–72.
11. Cosmi L., Liotta F., Maggi E., Romagnani S., Annunziato F. Th17-cells: New players in asthma pathogenesis // Allergy. 2011. Vol. 66. P. 989–998.
12. Duerr R., Taylor K., Brant S. A genome-wide association study

- identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene // *Science*. 2006. Vol. 2. P. 61–63.
13. Doe C., Bafahel M., Siddiqui S. [et al.]. Expression of the T helper 17-associated cytokines *ИЛ-17А* and *ИЛ-17F* in asthma and COPD // *Chest*. 2010. Vol. 138, No. 5. P. 1140–1147.
 14. Du J., Han J.-Ch., Zhang Y.-J. [et al.]. Single-nucleotide polymorphisms of IL-17 gene are associated with asthma susceptibility in an Asian population // *Med. Sci. Monit*. 2016. Vol. 22. P. 780–787.
 15. Gaffen S.L. Structure and signalling in the *ИЛ-17* receptor family // *Nat. Rev. Immunol*. 2009. Vol. 9, No. 8. P. 556–567.
 16. Hayashida S., Uchi H., Moroi Y., Furue M. Decrease in circulating Th17 cells correlates with increased levels of CCL17, IgE and eosinophils in atopic dermatitis // *J. Dermatol. Sci*. 2011. Vol. 61, No. 3. P. 180–186.
 17. Hirohisa Saito. Innate lymphoid cells // *EAACI Global Atlas of Allergy*. Zurich: European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2014. P. 50–52.
 18. Holgate S.T. Innate and adaptive immune responses in asthma // *Nat. Med*. 2012. Vol. 18. P. 673–683.
 19. Ivanov I.I., McKenzie B.S., Zhou L. [et al.]. The orphan nuclear receptor ROR- γ directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells // *Cell*. 2006. Vol. 126, No. 6. P. 1121–1133.
 20. Kawaguchi M., Kokubu F., Fujita J. [et al.]. Role of interleukin-17F in asthma // *Inflamm. Allergy Drug. Targets*. 2009. Vol. 8, No. 5. P. 383–389.
 21. Kawaguchi M., Takahashi D., Hizawa N. [et al.]. IL-17F sequence variant (His161 Arg) is associated with protection against asthma and antagonizes wild-type IL-17F activity // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2006. Vol. 117, No. 4. P. 795–801.
 22. Kellner H. Targeting interleukin-17 in patients with active rheumatoid arthritis: rationale and clinical potential // *Ther. Adv. Musculoskeletal. Dis*. 2013. Vol. 5, No. 3. P. 141–152.
 23. Kenna T.J., Brown M.A. The role of IL-17-secreting mast cells in inflammatory joint disease // *Nat. Rev. Rheumatol*. 2012. Vol. 9, No. 6. P. 375–379.
 24. Kimura A., Kishimoto T. IL 6: Regulator of Treg/Th17 balance // *Eur. J. Immunol*. 2010. Vol. 40, No. 7. P.1830–1835.
 25. Koga C., Kabashima K., Shiraishi N. [et al.]. Possible pathogenic role of Th17 cells for atopic dermatitis // *J. Invest. Dermatol*. 2008. Vol. 128. P. 2625–2630.
 26. Kolls J.K., Lindén A. Interleukin-17 family members and inflammation // *Immunity*. 2004. Vol. 21, No. 4. P. 467–476.
 27. Lajoie S., Lewkowich I.P., Suzuki Y. [et al.]. Complement-mediated regulation of the IL-17A axis is a central genetic determinant of the severity of experimental allergic asthma // *Nature Immunology*. 2010. Vol. 11, No. 10. P. 928–935.
 28. Ley K., Smith E., Stark M.A. IL-17A-producing neutrophil-regulatory Th lymphocytes // *Immunol. Res*. 2006. Vol. 34, No. 3. P. 229–242.
 29. Louten J., Boniface K., de Waal Malefyt R. Development and function of TH17 cells in health and disease // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2009. Vol. 123, No. 5. P.1004–1011.
 30. Mangan P., Harrington L., O'Quinn D. Transforming growth factor-beta induces development of the T(H)17 lineage // *Nature*. 2006. Vol. 7. P. 32–34.
 31. Martin D.A., Towne J.E., Kricorian G. [et al.]. The emerging role of IL-17 in the pathogenesis of psoriasis: preclinical and clinical findings // *J. Invest. Dermatol*. 2013. Vol. 133, No. 1. P. 17–26.
 32. Miossec P. IL-17 and Th17 cells in human inflammatory diseases // *Microbes Infect*. 2009. Vol. 11, No. 5. P. 625–630.
 33. Miossec P., Kolls J.K. Targeting IL-17 and Th17 cells in chronic inflammation // *Nature reviews*. 2012. Vol. 11. P. 763–776.
 34. Moseley T.A., Haudenschild D.R., Rose L., Reddi A.H. Interleukin-17 family and IL-17 receptors // *Cytokine Growth Factor Rev*. 2003. Vol. 14, No. 2. P. 155–174.
 35. Mübeccel A. The pathogenesis of asthma // *Global Atlas of Asthma*. Zurich: European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2013. P. 28–30.
 36. Nembrini C., Marsland B.J., Kopf M. IL-17-producing T cells in lung immunity and inflammation // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2009. Vol. 123. P. 986–994.
 37. Onishi R.M., Gaffen S.L. Interleukin-17 and its target genes: Mechanisms of interleukin-17 function in disease // *Immunology*. 2010. Vol. 129, No. 3. P.311–321.
 38. Papadopoulos N.G., Agache I., Bavbek S. [et al.]. Research needs in allergy: An EAACI position paper, in collaboration with EFA // *Clin. Transl. Allergy*. 2012. Vol. 2, No. 1. P. 21.
 39. Poulsen L.K. Cytokines and chemokines in allergic rhinitis // *EAACI Global Atlas of Allergic Rhinitis and Chronic Rhinosinusitis*. Zurich: European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2015. P. 29–31.
 40. Poulsen L.K. Cytokines in allergy // *EAACI Global Atlas of Allergy*. Zurich: European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2014. P. 69–70.
 41. Qian F., Zhang Q., Zhou L. [et al.]. Association between polymorphisms in IL17F and male asthma in a Chinese population // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol*. 2012. Vol. 22, No. 4. P. 257–263.
 42. Qu N., Xu M., Mizoguchi I. [et al.]. Pivotal roles of T-helper 17-related cytokines, IL-17, IL-22, and IL-23, in inflammatory diseases // *Clin. Devel. Immunol*. 2013. PMID: 23956763.
 43. Seoung J.P., Lee Y.C. Interleukin-17 regulation: an attractive therapeutic approach for asthma // *Respiratory Research*. 2010. Vol. 11. P. 78.
 44. 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 // *Nature Med*. 2007. Vol. 13. P. 136–140.
 45. Triggiani M., Jutel M., Knol E. The underlying mechanisms of asthma // *EAACI Global Atlas of Asthma*. Zurich: European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2013. P. 31–33.
 46. Van Drunen C.M. The role of T- and B-lymphocytes in allergic disease // *Global atlas of allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis*: European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2015. P. 27–28.
 47. Veldhoen M., Hocking R.J., Atkins C.J. [et al.]. TGF beta in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells // *Immunity*. 2006. Vol. 24, No. 2. P. 179–189.
 48. Yan J., Zaichun D., Chao C., Longxiang L. IL-17 polymorphisms and asthma risk: a meta-analysis of 11 single nucleotide polymorphisms // *Journal of Asthma*. 2015. Vol. 52, No. 10. P. 981–988.
 49. Zhu M., Wang T., Chen R. [et al.]. Association between interleukin-17a gene polymorphisms and asthma risk: A meta-analysis // *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*. 2016. Vol. 34, No. 2. P. 115–123.
 50. Zhu S., Qian Y. IL-17/IL-17 receptor system in autoimmune disease: Mechanisms and therapeutic potential // *Clin. Sci*. 2012. Vol. 122, No. 11. P. 487–511.

Поступила в редакцию 13.03.2018.

INTERLEUKIN-17 FAMILY IN ATOPY AND ALLERGIC DISEASES

E.V. Prosekova, A.I. Turyanskaya, M.S. Dolgopopolov
Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002 Russian Federation)

Summary. The review provides the information about the features of molecular and genetic mechanisms and biological effects of Interleukin-17 family members in immunopathogenesis of atopy and design of allergic pathology. The correlation of Interleukin-17 family members in the system of cytokine initial regulation, development and course of allergic diseases was analyzed. The significance of genetic predictors and imbalance of cytokine profile of Interleukin-17 family is discussed to foresee the design of endo- and phenotypic features of the course of bronchial asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis.

Keywords: cytokines, T-helpers 17-type, immune mechanisms, allergy