

УДК 577.27.053:616.24-002.5-008.853.2-097

ОПОСРЕДОВАННАЯ Т-ЛИМФОЦИТАМИ-ХЕЛПЕРАМИ ТИПА 17 РЕГУЛЯЦИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО (ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО) ИММУНИТЕТА

© 2013 г. Т. Е. Кононова*, О. И. Уразова, В. В. Новицкий, Е. Г. Чурина

Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Томск, 634050

Поступила в редакцию 22.02.2013 г.

Принята к печати 15.05.2013 г.

Представлен анализ современных взглядов на функциональную и иммунорегуляторную роль Т-лимфоцитов-хелперов типа 17 (Th17) в противoinфекционном иммунном ответе, в частности, – в развитии протективных иммунных реакций на внутриклеточные патогены. Особое внимание уделено участию этих лимфоцитов и продуцируемых ими цитокинов в иммунном ответе на инфицирование *Mycobacterium tuberculosis*. Рассмотрены молекулярные механизмы, обуславливающие преимущественное развитие Th17-лимфоцитов и/или регуляторных Т-клеток (Treg), с оценкой взаимосвязи этих клеточных субпопуляций в формировании иммунного дисбаланса при инфекционной патологии.

Ключевые слова: Th17-лимфоциты, цитокины, транскрипционные факторы, Treg, противотуберкулезный иммунитет.

T-LYMPHOCYTE-HELPER TYPE 17 MEDIATED REGULATION OF ANTIBACTERIAL (ANTITUBERCULOSIS) IMMUNITY, by T. E. Kononova*, O. I. Urazova, V. V. Novitskiy, E. G. Churina (Siberian State Medical University, Ministry of Health Care of the Russian Federation, Tomsk, 634050 Russia; *e-mail: kononova.te@gmail.com). The analysis of current views on functional and immunoregulatory role of T-lymphocytes-helpers of type 17 (Th17) in anti-infectious immune response is presented, in particular, in the development of protective immune reactions to intracellular pathogens. Particular attention is paid to participation of these lymphocytes and cytokines produced by them in immune response to *Mycobacterium tuberculosis* invasion. The molecular mechanisms, underlying the predominant development of Th17-lymphocytes and/or regulatory T-cells (Treg), are studied, with evaluation of interconnection of these cell subpopulations in formation of immune imbalance in infectious pathology.

Keywords: Th17-lymphocytes, cytokines, transcription factors, Treg, anti-tuberculosis immunity.

DOI: 10.7868/S002689841305008X

ВВЕДЕНИЕ

Рубеж XX–XXI веков отмечен не только увеличением числа социально значимых инфекционных заболеваний, но и активизацией борьбы с

ними на глобальном уровне. Однако, несмотря на активные противоэпидемические мероприятия, массовую вакцинацию, средства этиотропной терапии, проблема заболеваний инфекционного ге-

Принятые сокращения: BCG (Bacillus Calmette-Guérin) – бацилла Кальметта-Герена; Bd2 (β -defensin-2) – β -дефензин; ES-AT-6 (Early Secreted Antigenic Target protein 6) – ранний секретируемый белок *M. tuberculosis* 6; G-CSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor) – колониестимулирующий фактор гранулоцитов; ICAM-1 (InterCellular Adhesion Molecule) – молекулы межклеточной адгезии; IL (Interleukine) – интерлейкин; IFN γ (Interferone) – интерферон γ ; IRAK (Interleukin 1 Receptor-Associated Kinase) – рецептор-ассоциированная киназа интерлейкина 1; IRF4 (Interferon Regulatory Factor 4) – интерферон-регулирующий фактор 4; LFA-1 (Lymphocyte Function-associated Antigen) – функциональный антиген лимфоцитов; Mincle (Macrophage-inducible C-type lectin) – индуцируемый макрофагом лектиновый рецептор C-типа; MIP (Macrophage Inflammatory Protein) – макрофаговый провоспалительный белок; *M. tuberculosis* (*Mycobacterium tuberculosis*) – микобактерии туберкулеза; NFAT (Nuclear Factor of Activated T-cells) – ядерный фактор активированных Т-клеток; RD (Region of Difference) – регион различия; ROR (Retinoic acid receptor-related Orphan Receptor) – “рецепторы сироты”, родственные ретиноидным; $\gamma\delta$ TCR ($\gamma\delta$ T cell receptor) – Т-клеточный рецептор $\gamma\delta$; TDB (Trehalose-6,6-DiBehenate) – трегалозо-6,6-дибегенат; TDM (Trehalose-6,6-DiMycolate) – трегалозо-6,6-димиколат; TGF β (Transforming Growth Factor) – трансформирующий фактор роста β ; Th (T-helper) – Т-лимфоциты-хелперы; TNF α (Transforming Necrosis Factor) – фактор некроза опухоли α ; Treg (regulatory T-cells) – регуляторные Т-лимфоциты.

* Эл. почта: kononova.te@gmail.com

неза, по-прежнему, актуальна. Для поисков новых, более эффективных, методов лечения необходимо определить основные патогенетические факторы заболевания на клеточном и молекулярном уровнях. Понимание сущности инфекционной патологии и ее молекулярно-генетических механизмов при нарушениях иммунореактивности в организме человека позволяют сформировать целостное представление о противoinфекционном иммунном ответе и о факторах – врожденных или приобретенных, нарушающих его регуляцию, что и обуславливает клинические проявления инфекции и определяет ее течение и исход.

Туберкулез – классический пример бактериальной инфекции с внутриклеточным типом паразитирования возбудителя. По современным представлениям, при инфекции, вызванной *Mycobacterium tuberculosis*, нарушается как врожденный иммунитет, так и адаптивный антигенспецифический иммунный ответ, основная роль в котором принадлежит макрофагам, дендритным клеткам и Т-хелперам (Th) типа 1 [1–5]. Однако в формировании эффективной противотуберкулезной защиты участвуют и другие субпопуляции Т-клеток, которые могут оказаться активными в антигенспецифическом иммунном ответе как на уровне системных иммунологических реакций, так и на уровне “мукозного иммунитета” в ткани легких. Их вклад в развитие и течение заболевания только начинают исследовать [6].

В течение последних лет активно изучаются Th17-лимфоциты. Удалось установить источники их происхождения, пути дифференцировки, некоторые функциональные особенности, а также роль в защите организма от патогенов и в развитии патологических процессов [7]. Дифференцировка Th0-лимфоцитов человека в Th17-лимфоциты опосредована интерлейкинами (IL)-1 β , IL-6, трансформирующим фактором роста (TGF)- β , хотя роль последнего пока точно не установлена [8–10]. В отсутствие IL-6 дифференцировку Th0 в направлении Th17 может индуцировать IL-21. Действуя совместно с TGF β , этот цитокин способствует развитию Th17-ответа у человека [11]. Однако остается много спорных вопросов, касающихся цитокиновой регуляции дифференцировки Th17-лимфоцитов. Несомненно, что важную роль в их развитии играет IL-23. Ранее полагали, что это ключевой цитокин Th17-ответа и что он инициирует образование Th17 (по крайней мере, у мышей). Однако позднее было показано, что, скорее всего, IL-23 поддерживает функциональную активность уже дифференцированных Th17, поскольку рецепторы к нему (IL-23R) экспрессируются только на активированных клетках [12]. Сообщается также, что IL-23 необходим для стабилизации фенотипа Th17-лимфоцитов [8, 13].

Основным транскрипционным фактором, ответственным за развитие Th17-клеток у человека, является RORC2 (Retinoic acid receptor-related Orphan Receptor C2). Помимо него, Th17-клетки человека содержат внутриклеточные транскрипционные факторы – STAT3, T-bet и несут на своей поверхности молекулы CD4, CCR4, CCR6, IL-23R, IL-12R β_2 , CD161 [14, 15]. Сообщается также, что с Th17-лимфоцитами ассоциирован еще один маркер – IL4I1 (Interleukin 4-Induced gene 1) [16, 17].

Необходимо отметить, что дифференцировка субпопуляции Th17-лимфоцитов из активированных CD4⁺ Т-клеток происходит независимым от Th1 и Th2 путем. Однако эти лимфоциты, являясь функциональными антагонистами по отношению друг к другу, способны угнетать развитие Th17-клеток (у человека) за счет продукции цитокинов – интерферона γ (IFN) и IL-4, тогда как ключевой цитокин Th17-лимфоцитов – IL-17 – не подавляет дифференцировку Th1- и Th2-клеток [9].

Таким образом, Th17-лимфоциты представляют собой еще одну субпопуляцию адаптивных Т-хелперов и способны участвовать как в иммунной защите организма от патогенов, так и формировании иммунопатологических процессов.

РОЛЬ TH17-ЛИМФОЦИТОВ И ПРОДУЦИРУЕМЫХ ИМИ ЦИТОКИНОВ В ИММУННОМ ОТВЕТЕ НА *Mycobacterium tuberculosis*

С момента открытия Th17-лимфоцитов изучается их роль в развитии многих заболеваний. Известно, что Th17 защищают макроорганизм от внеклеточных бактерий и грибов [11, 18]. Именно они являются главными претендентами на роль ключевых клеток-эффекторов в патогенезе ряда аутоиммунных заболеваний. Иммунорегуляторные эффекты Th17 проявляются при таких заболеваниях, как ревматоидный артрит, псориаз, рассеянный склероз, аутоиммунные энтеропатии [19]. При этих заболеваниях ткани инфильтрованы активированными и высокодифференцированными Th17-клетками, вырабатывающими значительные количества IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-26 и фактора некроза опухоли (TNF)- α [20]. Th17-лимфоциты и IL-17 играют, по-видимому, важную роль в патогенезе воспалительных респираторных и некоронарных сердечно-сосудистых заболеваний [21–23].

Вместе с тем, имеются основания утверждать, что Th17-лимфоциты обладают протективным действием против внутриклеточных патогенов [6, 24, 25]. Так, показано, что Th17 участвуют в развитии иммунного ответа на *M. tuberculosis* [26–30]. В ранний период развития протективного иммунного ответа при заражении микобактериями Th17-лимфоциты способствуют привлечению нейтрофилов, макрофагов и Th1-клеток в очаг

воспаления и участвуют в контроле инфекционного процесса [31, 32]. Умемура (Umamura) и соавт. [33] показали, что при микобактериальной инфекции (на модели BCG – *Bacillus Calmette-Guérin*) IL-17, секретируемый Th17, играет важную роль не только в процессе ранней активации легочных нейтрофилов, но также и в развитии IFN γ -продуцирующих Т-клеток. Кроме того, Хадер (Khader) и соавт. [34] установили, что после вакцинации BCG в легких сначала активируется популяция IL-17-продуцирующих CD4⁺ Т-клеток, которые индуцируют экспрессию хемокинов CXCL9, CXCL10 и CXCL11. После этого рекрутируются IFN γ -продуцирующие CD4⁺ Т-клетки, которые, в конечном счете, ограничивают размножение микобактерий в макрофагах. Интересно то, что не IL-12, а IL-23, необходимый для поддержания функциональной активности Th17, способствует развитию вторичного иммунного ответа на *M. tuberculosis* путем образования гранулематозных структур и рекрутирования активированных CD4⁺ Т-клеток в очаг воспаления [26, 34]. Можно предположить, что при инфекциях, вызванных микобактериями, Th17-ответ является важным механизмом защиты бронхоальвеолярного тракта и поддержания его барьерных функций.

Th17-лимфоциты выполняют иммунорегуляторную функцию, продуцируя уникальный спектр цитокинов. Секретируемый ими IL-17 индуцирует выработку макрофагами провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-1 β , G-CSF, IL-6) и экспрессию СС- и СХС-хемокиновых рецепторов, способствует экспансии и рекрутированию клеток врожденного иммунитета и (в кооперации с IL-1 β и TNF α), усиливает воспалительные реакции, особенно в легких [9]. При этом, в отсутствие IL-17 уменьшается инфильтрация легкого мононуклеарными и полиморфноядерными лейкоцитами. Из всех цитокинов IL-17 наиболее сильно стимулирует продукцию β -дефензина (β -defensin-2, Bd2), G-CSF и MIP-3 α человека, которые являются основными гуморальными компонентами врожденного иммунитета дыхательных путей, и одновременная их индукция обуславливает эффективную защиту от патогенов. Тот факт, что в ответ на действие IL-17А происходят экспрессия Bd2 и MIP-3 α и активация нейтрофилов (мигрирующих из периферической крови в ткань и обратно), позволяет высказать предположение о важной роли IL-17 в реакциях врожденного иммунитета при инфекционных заболеваниях дыхательных путей [35]. Кроме того, IL-17А участвует в созревании дендритных клеток, усиливая экспрессию на них поверхностных маркеров CD11c, CD40, CD80, CD86 и молекул HLA класса II [36]. Предполагается, что IL-17, действуя синергично с IL-23, поддерживает структуру гранулемы и контролирует воспаление, индуцированное микобактериями [7, 31]. В то же время, при чрезмерной продукции IL-17 (А и F) может усили-

ваться воспалительный процесс в дыхательных путях и развиваться гиперреактивность альвеолярного эпителия.

Обсуждая протективные иммунные реакции, формирующиеся при заражении *M. tuberculosis*, следует учитывать еще одну субпопуляцию Т-лимфоцитов, а именно – $\gamma\delta$ Т-клетки (малая субпопуляция Т-лимфоцитов, несущая $\gamma\delta$ TCR), которая, наряду с макрофагами и дендритными клетками, является ключевым элементом врожденного иммунитета. Полагают, что $\gamma\delta$ Т-клетки играют решающую роль в распознавании микобактерий, в инициации и развитии противотуберкулезного иммунного ответа, а также в уничтожении инфицированных клеток [37, 38].

Известно, что $\gamma\delta$ Т-клетки активно продуцируют IL-17 в ответ на антигенную стимуляцию. Так, показано, что при туберкулезе $\gamma\delta$ Т-клетки (широко представленные в пораженных тканях легкого) являются одними из главных продуцентов IL-17 [7, 26, 30, 39]. Хадер (Khader) и соавт. [26] установили, что при заражении значительно усиливается продукция IL-17 $\gamma\delta$ Т-клетками в очаге инфекции, и эта индукция зависит от секретируемого дендритными клетками IL-23. Показана также важная роль IL-17А-продуцирующих $\gamma\delta$ Т-клеток в механизме предотвращения развития микобактериальной инфекции за счет формирования и созревания гранулемы [40]. При формировании гранулемы эти клетки стимулируют экспрессию адгезивных молекул LFA-1 (Lymphocyte Function-associated Antigen) на лимфоцитах, макрофагах и дендритных клетках, а также рецептора к ним – ICAM-1 (InterCellular Adhesion Molecule) – на активированных лимфоцитах и хемокина CCL2 – на макрофагах. Авторы предполагают, что опосредованное IL-17А-продуцирующими $\gamma\delta$ Т-клетками усиление межклеточных взаимодействий через комплекс LFA-1 – ICAM-1 и индукция хемотаксиса клеток в очаг воспаления – необходимое условие образования гранулемы в инфицированном легком.

Учитывая, что при проникновении микобактерий в организм, в первую очередь, инициируется мукозный иммунный ответ в лимфоидной ткани респираторного тракта, где важнейшую роль играют факторы “первой линии защиты” (преимущественно $\gamma\delta$ Т-лимфоциты), усиление их функциональной активности имеет большое значение в регуляции воспалительных процессов в эпителиальных тканях легкого и в инициации протективного иммунитета.

Необходимо отметить, что рецепторы для IL-17 экспрессируются многими клетками – эпителиальными, фибробластами, клетками иммунной системы, в частности, – нейтрофилами. Основной результат взаимодействия IL-17 с рецептором – это индукция транскрипционного фактора NF- κ B и

экспрессия многочисленных NF-κB-зависимых генов воспаления [13].

Наряду с IL-17, Th17-клетки продуцируют IL-22 и IL-26. Эти цитокины являются представителями семейства IL-10, однако, несмотря на очевидную общность в строении, обладают существенно отличающейся биологической активностью. IL-22 и IL-26 способны поддерживать тканевые реакции врожденного иммунитета. Первый из них стимулирует продукцию IFN γ , а также секрецию антимикробных пептидов, в том числе белков острой фазы, включая сывороточный амилоид А, α_1 -антихимотрипсин и гаптоглобин. Вместе с тем, IL-22 ингибирует продукцию одного из ключевых Th2-ассоциированных цитокинов – IL-4, который способствует поляризации иммунного ответа в направлении гуморального типа реагирования [35]. Учитывая разнонаправленное влияние Th17-лимфоцитов на продукцию Th1- и Th2-ассоциированных цитокинов, становится очевидной немаловажная роль этих клеток в регуляции противомикробного иммунного ответа, в частности, протективных иммунных реакций при инфицировании микобактериями.

Несмотря на то, что некоторые эффекты IL-22, а также TNF α , IL-1 β и IL-17 сходны, большинство других функций IL-22 уникальны. Он не влияет на взаимодействие между иммунокомпетентными клетками, а действует, главным образом, на эпителиальные клетки и гепатоциты, активируя их микробицидные свойства и защиту от повреждений, повышая скорость регенеративных процессов [41].

Данные относительно секреции Th17-цитокинов у больных с туберкулезом легких противоречивы. Показано, что течение туберкулеза легких сопровождается гиперсекрецией IL-17A в культуре мононуклеарных лейкоцитов периферической крови [42, 43]. Нами получены аналогичные результаты. У больных туберкулезом легких – независимо от клинической формы (инфильтративный, диссеминированный) и варианта (лекарственно-чувствительный, лекарственно-устойчивый) заболевания – IL-17A- и IL-22-секреторная активность лимфоцитов периферической крови *in vitro* повышается примерно в 2.3 ($p < 0.001$) и 2.7 ($p < 0.05$) раза (при норме 20.36 (18.86–22.98) и 14.51 (10.12–33.73) пг/мл соответственно). Добавление в культуры клеток вакцинного штамма VCG сопровождается увеличением секреции исследуемых цитокинов лишь в группе здоровых доноров. Известно, что одним из показателей иммунного ответа является реакция клетки на стимуляцию антигеном. Вакцинный штамм VCG – это специфический стимул для клона антигенреактивных клеток, который формируется при туберкулезной инфекции. То, что повышения продукции IL-17A и IL-22 в ответ на действие вакцинного штам-

ма VCG у больных туберкулезом легких не происходит, свидетельствует об истощении функционального резерва иммунокомпетентных клеток.

В других работах, напротив, показано, что имеется связь между прогрессирующим течением туберкулеза легких и гипосекрецией IL-17A мононуклеарными лейкоцитами периферической крови [44, 45]. Ранее установлено, что у пациентов с туберкулезом легких в периферической крови снижается число IL-17- и IL-22-продуцирующих CD4⁺ Т-клеток (по сравнению со здоровыми добровольцами), тогда как в бронхоальвеолярном лаваже регистрируется повышение концентрации IL-22 [27]. Примечательно, что цитокина IL-17 в бронхоальвеолярном лаваже не обнаруживается. По мнению авторов, это может быть обусловлено супрессорным действием Th1-цитокинов, поскольку при добавлении IFN γ в культуру мононуклеарных лейкоцитов периферической крови у больных туберкулезом легких продукция IL-17 снижается, тогда как секреция IL-22 остается на том же уровне [27].

Число публикаций, касающихся влияния IL-26 на развитие протективных иммунных реакций, невелико. Известно, что биологическая функция IL-26 заключается в том, что активированные под его воздействием эпителиальные клетки участвуют в локальных механизмах иммунитета слизистых оболочек [35]. При изучении роли IL-26 в развитии хронических воспалительных заболеваний человека, например ревматоидного артрита, установлено, что данный медиатор индуцирует продукцию моноцитами провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF α), а также экспрессию многочисленных хемокинов, главным образом CCL20. Стимулированные IL-26 моноциты активно продуцируют IL-1 β , что способствует избирательному увеличению числа ROR γ ⁺ Th17-клеток. Кроме того, IL-26-индуцированные моноциты стимулируют превращение некоммутированных к антигену Th17 Т-клеток памяти (CCR6-CD161⁻ и IL-23R⁻) в Th17-лимфоциты, но при этом они не оказывают влияния на дифференцировку наивных Т-клеток в Th17-клетки [46].

Таким образом, несмотря на косвенные свидетельства об участии Th17-цитокинов в развитии воспалительных реакций, их конкретная роль в патогенезе инфекционных заболеваний, в том числе туберкулеза, пока не ясна. Некоторые авторы даже склоняются к мнению, что Th17-цитокины являются не столько провоспалительными факторами, сколько выступают в роли модуляторов иммунного ответа [12, 47]. Другие полагают, что при внутриклеточных инфекциях Th17-ответ обладает скорее патологическими, нежели протективными свойствами, поскольку ингибирует апоптоз инфицированных клеток и способствует развитию инфекции. При этом, индуцированные

патогеном хроническое воспаление и поляризация иммунного ответа в направлении Th17-пути приводят к развитию иммунопатологических реакций [48].

Известно, что основным средством иммунопрофилактики инфекционных заболеваний служит вакцинация. В литературе обсуждается вопрос о сущности иммунобиологических реакций и изменений в организме при вакцинации BCG, о ее эффективности и безопасности. Согласно данным контролируемых испытаний, эффективность вакцины BCG варьирует от 0 до 80%, а ее применение предупреждает заболевание не всегда и обеспечивает защиту лишь от самых опасных его форм. В связи с этим в последние годы активно проводятся исследования, направленные на разработку вакцин нового поколения. Изучается возможность повышения эффективности вакцин за счет использования новых адъювантов. Так, гликолипид TDB (Trehalose-6,6-DiBehenate), синтетический аналог микобактериального корд-фактора TDM (Trehalose-6,6-DiMycolate), – один из таких адъювантов, способный *in vivo* индуцировать Th17-ответ в дополнение к Th1-ответу. Взаимодействие данного вида гликолипидов с лектиновым рецептором С-типа – Mincle (Macrophage-inducible C-type lectin) – сопровождается запуском внутриклеточного сигнального Fcγ-Syk-Card9-пути, что приводит к активации антигенпрезентирующих клеток и продукции ими IL-1. IL-1, связываясь со своим рецептором – IL-1R1 на иммунокомпетентных клетках, способствует активации MyD88-зависимого сигнального пути, что приводит к транскрипции генов, кодирующих провоспалительные цитокины и хемокины, такие как TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8, IL-12β, IL-18 и другие. В конечном итоге, это сопровождается развитием Th1/Th17-ответов [49].

Шаттерже (Chatterjee) и соавт. [50] установлено, что антигенный компонент ESAT-6 (Early Secreted Antigenic Target protein), экспрессируемый вирулентными штаммами *M. tuberculosis* H37Rv (но не BCG), индуцирует Th17-ответ. Действие ESAT-6 зависит от сигнальной TLR-2/MyD88-системы дендритных клеток и стимулирует продукцию IL-6 и TGFβ, необходимых для дифференцировки Th17-лимфоцитов. При этом отсутствие в рекомбинантном вакцинном штамме BCG участка RD-1 (Region of Difference), содержащего ESAT-6, не сопровождается повышением секреции IL-6 и TGFβ [50]. Авторы предполагают, что для достижения наибольшей эффективности вакцинации BCG – помимо стимуляции иммунного Th1-ответа – необходимо также индуцировать RD1/ESAT-6-зависимый иммунный Th17-ответ.

ВЗАИМОСВЯЗЬ Th17- И РЕГУЛЯТОРНЫХ Т-ЛИМФОЦИТОВ

Дифференцировка и пролиферация Th17-лимфоцитов происходит в тесной взаимосвязи с другой субпопуляцией Т-клеток – регуляторными Т-лимфоцитами (Treg), избыточная активность которых приводит к ослаблению противоинфекционной защиты организма и к возникновению вторичной иммунологической недостаточности [51–53]. Принимая во внимание современную концепцию, в которой ослабление иммунитета рассматривается как основной фактор развития и прогрессирующего течения туберкулеза легких, можно полагать, что в настоящее время особо актуально изучение механизмов, регулирующих баланс Treg и Th17 у больных туберкулезом.

Известно, что для развития популяции Treg требуется присутствие противовоспалительного цитокина с иммуносупрессорной активностью – TGFβ, который играет ключевую роль в дифференцировке наивных Т-клеток в направлении или Th17, или Treg. При этом влияние TGFβ сильно зависит от его концентрации. При высокой концентрации TGFβ и в присутствии IL-2 начинается развитие регуляторных CD4⁺CD25⁺ Т-клеток, а при очень низких концентрациях цитокина и в присутствии IL-6 начинается развитие клона Th17-клеток [19, 31, 48, 54, 55].

Следует напомнить, что в основе дифференцировки субпопуляций Т-клеток лежат процессы, связанные с регуляцией экспрессии генов. Главная роль здесь принадлежит транскрипционным факторам, которые являются конечными белковыми продуктами процесса сигнальной трансдукции – последовательных внутриклеточных сигнальных каскадов. Транскрипционные факторы взаимодействуют с регуляторными участками генов и вызывают их экспрессию. В результате происходит смена спектра стабильно активированных или доступных для активации генов в данной клетке, что и составляет суть клеточной дифференцировки [13].

В некоторых работах, посвященных исследованию различных аспектов функционирования Th17- и Treg-клеток, сообщается, что на молекулярном уровне баланс между данными субпопуляциями лимфоцитов устанавливается за счет антагонистического взаимодействия факторов транскрипции – RORγt (RORC2 – у человека) и Foxp3 [56–58]. Вместе с тем, эти антагонистические отношения не исключают их одновременной экспрессии в клетках, что и наблюдается у отдельных субпопуляций CD4⁺ Т-лимфоцитов [13, 59].

Установлено, что RORC2 способен ингибировать экспрессию Foxp3 за счет конкурентного взаимодействия с транскрипционным фактором NFAT (Nuclear Factor of Activated T-cells), который необходим для TCR-индуцированной акти-

вации гена *FOXP3*. Фактор RORC2 взаимодействует с NFAT-связывающими сайтами и подавляет, таким образом, транскрипционную активность гена NFAT [60, 61].

Конен (Koenen) и соавт. [62] показали, что регуляторные Т-клетки человека, определенные как CD4⁺CD25^{high}Foxp3⁺CD127⁻CD27⁺ -клетки, способны дифференцироваться до Т-лимфоцитов, продуцирующих IL-17, и этот процесс сопровождается повышением экспрессии RORC2 и CCR6. По мнению других авторов [55], свойство Treg-клеток человека секретировать IL-17 и экспрессировать RORγt *ex vivo* свидетельствует об их способности выполнять не только супрессорную, но и дополнительную, в настоящее время еще не известную, провоспалительную функцию.

Установлено, что при выборе пути дифференцировки наивных CD4⁺ Т-клеток в сторону либо Th17, либо Treg важная роль принадлежит внутриклеточным транскрипционным факторам IRF4 (Interferon Regulatory Factor 4) и IRAK (Interleukin 1 Receptor-Associated Kinase), которые независимо друг от друга направляют дифференцировку наивных клеток в Th17-клетки. Транскрипционный фактор Smad3, способный непосредственно взаимодействовать с RORγt, подавляет его активность, но, действуя в сочетании со STAT3, способствует экспрессии RORγt и дифференцировке Th17-лимфоцитов [58, 63].

Необходимо отметить, что данные о регуляции процессов дифференцировки Th17-клеток пока, в подавляющем большинстве случаев, получены на клетках лабораторных животных. Th17-лимфоциты человека остаются менее изученными, и факторы, приводящие к активации/ингибированию транскрипционных регуляторов Th17-ответа, также пока не исследованы.

Таким образом, несмотря на предположение, что дифференцировка Th17- и Treg-лимфоцитов осуществляется в результате скоординированной активности цитокинов и транскрипционных факторов, механизмы регуляции этих процессов, в целом, остаются не ясными, а в случае развития инфекционных заболеваний человека — не изучеными вовсе.

Особого внимания заслуживает тот факт, что Th17-лимфоциты, принимая участие в защите организма от инфекции, оказались практически нечувствительными к супрессорному действию Treg [7, 16]. Учитывая, что опосредованный клетками Т-хелперами иммунный ответ является необходимой составляющей эффективного контроля над туберкулезной инфекцией, участие Th17-лимфоцитов в компенсации функциональной неполноценности Th1 и в развитии протективных иммунных реакций, в данном случае, не вызывает сомнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, несмотря на всю важность и функциональную значимость Th17-лимфоцитов, их клиническое значение и регуляторные механизмы в развитии противоинфекционного, в частности противотуберкулезного, иммунитета пока не известны. Практически не исследованными остаются молекулярные механизмы реализации супрессорной активности лимфоцитов Treg, а также факторы, определяющие баланс Th17- и Treg-лимфоцитов при заболеваниях инфекционного генеза. В свете рассмотренных данных анализ роли Th17-лимфоцитов в иммунопатогенезе инфекции, вызванной *M. tuberculosis*, представляет бесспорный научный интерес. Поскольку патологическое течение противоинфекционного иммунитета и экспансия патогенов инфекционной природы наблюдаются при понижении иммунологической реактивности организма, изучение вклада Th17-клеток в развитие иммунопатологии и формирование протективных иммунных реакций очевидно необходимо. В дальнейшем это позволит рассматривать различные их субпопуляции и продуцируемый ими широкий спектр цитокинов в качестве возможных диагностических маркеров иммунодефицитных состояний, сопровождающих течение инфекционных заболеваний, а также в качестве перспективных мишеней для разработки методов генотерапии, иммунобиотерапии и вакцин нового поколения для иммунопрофилактики инфекций, в том числе туберкулеза легких.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Steinman R.M. 2004. Dendritic cells: from the fabric of immunology. *Clin. Invest. Med.* **27**, 231–236.
2. Beutler B., Hoffmann J. 2008. What infections actually are. *J. Innate. Immun.* **1**, 2–3.
3. Sai Priya V.H., Latha G.S., Hasnain S.E., Murthy K.J., Valluri V.L. 2010. Enhanced T cell responsiveness to *Mycobacterium bovis* BCG r32-kDa Ag correlates with successful anti-tuberculosis treatment in humans. *Cytokine*. **52**, 190–193.
4. Новицкий В.В., Уразова О.И. 2004. Дизрегуляторная патология кроветворной и иммунной систем. *Успехи физиол. наук.* **35**, 43–52.
5. Новицкий В.В., Стрелис А.К., Серебрякова В.А., Уразова О.И., Воронкова О.В., Филинчук О.В. 2007. Иммунный статус больных инфильтративным лекарственно-устойчивым туберкулезом легких на фоне противотуберкулезной терапии. *Иммунология*. **28**, 27–31.
6. Chen X., Zhang M., Liao M., Graner M.W., Wu C., Yang Q., Liu H., Zhou B. 2010. Reduced Th17 response in patients with tuberculosis correlates with IL-6R expression on CD4⁺ T cells. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **181**, 734–742.

7. Кетлинский С.А. 2009. Th17 – новая линия дифференцировки Т-хелперов: обзор данных. *Цитокины и воспаление*. **8**, 3–15.
8. Yang L., Anderson D.E., Baecher-Allan C., Hastings W.D., Bettelli E., Oukka M., Kuchroo V.K., Hafler D.A. 2008. IL-21 and TGF-beta are required for differentiation of human T(H)17 cells. *Nature*. **454**, 350–352.
9. Shah K., Lee W.W., Lee S.H., Kim S.H., Kang S.W., Craft J., Kang I. 2010. Dysregulated balance of Th17 and Th1 cells in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res. Ther.* **12**, R53.
10. Ganjalikhani Hakemi M., Ghaedi K., Andalib A., Hosseini M., Rezaei A. 2011. Optimization of human Th17 cell differentiation in vitro: evaluating different polarizing factors. *In vitro Cell Dev. Biol. Anim.* **47**, 581–592.
11. Korn T., Bettelli E., Oukka M., Kuchroo V.K. 2009. IL-17 and Th17 cells. *Annu. Rev. Immunol.* **27**, 485–517.
12. Кологривова И.В., Кологривова Е.Н., Сулова Т.Е. 2011. Молекулярные аспекты функционирования Т-хелперов 17-го типа. *Бюлл. сибирской медицины*. **4**, 93–99
13. Ярилин А.А. 2010. Транскрипционные регуляторы дифференцировки Т-хелперов. *Иммунология*. **31**, 153–168.
14. Romagnani S., Maggi E., Liotta F., Cosmi L., Annunziato F. 2009. Properties and origin of human Th17 cells. *Mol. Immunol.* **47**, 3–7.
15. Maggi L., Santarasci V., Capone M., et al. 2010. CD161 is a marker of all human IL-17-producing T-cell subsets and is induced by RORC. *Eur. J. Immunol.* **40**, 2174–2181.
16. Annunziato F., Cosmi L., Liotta F., Maggi E., Romagnani S. 2012. Defining the human T helper 17 cell phenotype. *Trends Immunol.* **33**, 505–512.
17. Santarasci V., Maggi L., Capone M., et al. 2012. Rarity of human T helper 17 cells is due to retinoic acid orphan receptor-dependent mechanisms that limit their expansion. *Immunity*. **36**, 201–214.
18. Huang W., Na L., Fidel P.L., Schwarzenberger P. 2004. Requirement of interleukin-17A for systemic anti-*Candida albicans* host defense in mice. *J. Infect. Dis.* **190**, 624–631.
19. Tesmer L.A., Lundy S.K., Sarkar S., Fox D.A. 2008. Th17 cells in human disease. *Immunol. Reviews*. **223**, 87–113.
20. Pène J, Chevalier S, Preisser L., et al. 2008. Chronically inflamed human tissues are infiltrated by highly differentiated Th17 lymphocytes. *J. Immunol.* **180**, 7423–7430.
21. Cheng X., Yu X., Ding Y.J., Fu Q.Q., Xie J.J., Tang T.T., Yao R., Chen Y., Liao Y.H. 2008. The Th17/Treg imbalance in patients with acute coronary syndrome. *Clin. Immunol.* **127**, 89–97.
22. Bera M.M., Lu B., Martin T.R., Cui S., Rhein L.M., Gerard C., Gerard N.P. 2011. Th17 cytokines are critical for respiratory syncytial virus-associated airway hyperresponsiveness through regulation by complement C3a and tachykinins. *J. Immunol.* **187**, 4245–4255.
23. Martinez N.E., Sato F., Kawai E., Omura S., Chervenak R.P., Tsunoda I. 2012. Regulatory T cells and Th17 cells in viral infections: implications for multiple sclerosis and myocarditis. *Future Virol.* **7**, 593–608.
24. Acosta-Rodriguez E.V., Rivino L., Geginat J., Jarrosay D., Gattorno M., Lanzavecchia A., Sallusto F., Napolitani G. 2007. Surface phenotype and antigenic specificity of human interleukin 17-producing T helper memory cells. *Nat. Immunol.* **8**, 639–646.
25. Pitta M.G., Romano A., Cabantous S., et al. 2009. IL-17 and IL-22 are associated with protection against human kala azar caused by *Leishmania donovani*. *J. Clin. Invest.* **119**, 2379–2387.
26. Khader S.A., Cooper A.M. 2008. IL-23 and IL-17 in tuberculosis. *Cytokine*. **41**, 79–83.
27. Scriba T.J., Kalsdorf B., Abrahams D.A., et al. 2008. Distinct IL-17- and IL-22-producing CD4+ T cell subsets contribute to the human anti-mycobacterial immune response. *J. Immunol.* **180**, 1962–1970.
28. Paidipally P., Periasamy S., Barnes P.F., Dhiman R., Indramohan M., Griffith D.E., Cosman D., Vankayalapati R. 2009. NKG2D-dependent IL-17 production by human T cells in response to an intracellular pathogen. *J. Immunol.* **183**, 1940–1945.
29. Strawbridge H.D., Lin Y., Rangel-Moreno J., Ritchea S., Logar A., Randall T., Kolls J., Khader S. 2009. IL-17 is critical for the generation of protective vaccine-induced immunity against tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **179**, A5910.
30. Khader S.A., Gopal R. 2010. IL-17 in protective immunity to intracellular pathogens. *Virulence*. **1**, 423–427.
31. Awasthi A., Kuchroo V. 2009. Th17 cells: from precursors to players in inflammation and infection. *Internat. Immunol.* **21**, 489–498.
32. Li L., Qiao D., Fu X., Lao S., Zhang X., Wu C. 2011. Identification of *Mycobacterium tuberculosis* – specific Th1, Th17 and Th22 cells using the expression of CD40L in tuberculous pleurisy. *PLoS One*. **6**, e20165.
33. Umemura M., Yahagi A., Hamada S., et al. 2007. IL-17-Mediated regulation of innate and acquired immune response against pulmonary *Mycobacterium bovis* bacille calmette-guérin infection. *J. Immunol.* **178**, 3786–3796.
34. Khader S.A., Bell G.K., Pearl J.E., et al. 2007. IL-23 and IL-17 in the establishment of protective pulmonary CD4+ T cell responses after vaccination and during *Mycobacterium tuberculosis* challenge. *Nat. Immunol.* **8**, 369–377.
35. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. 2008. *Цитокины*. СПб.: ООО “Издательство Фолиант”.
36. Antonysamy M.A., Fanslow W.C., Fu F., Li W., Qian S., Troutt A.B., Thomson A.W. 1999. Evidence for a role of IL-17 in organ allograft rejection: IL-17 promotes the functional differentiation of dendritic cell progenitors. *J. Immunol.* **162**, 577–584.
37. Новицкий В.В., Чурина Е.Г., Уразова О.И., Колобовникова Ю.В., Кононова Т.Е., Воронкова О.В. 2012. Роль регуляторных Т-клеток и эозинофилов в механизмах модуляции иммунного ответа при туберкулезе легких. *Иммунология*. **4**, 184–188.
38. Meraviglia S., El Daker S., Dieli F., Martini F., Martino A. 2011. $\gamma\delta$ T cells cross-link innate and adaptive

- immunity in Mycobacterium tuberculosis infection. *Clin. Dev. Immunol.* **2011**, 587315.
39. Peng M.Y., Wang Z.H., Yao C.Y., Jiang L.N., Jin Q.L., Wang J., Li B.Q. 2008. Interleukin 17-producing gamma delta T cells increased in patients with active pulmonary tuberculosis. *Cell Mol. Immunol.* **5**, 203–208.
 40. Okamoto Y.Y., Umemura M., Yahagi A., O'Brien R.L., Ikuta K., Kishihara K., Hara H., Nakae S., Iwakura Y., Matsuzaki G. 2010. Essential role of IL-17A in the formation of a mycobacterial infection-induced granuloma in the lung. *J. Immunol.* **184**, 4414–4422.
 41. Wölk K., Witte E., Witte K., Warszawska K., Sabat R. 2010. Biology of interleukin-22. *Semin. Immunopathol.* **32**, 17–31.
 42. Basile J.I., Geffner L.J., Romero M.M., et al. 2011. Outbreaks of *Mycobacterium tuberculosis* MDR strains induce high IL-17 T-cell response in patients with MDR tuberculosis that is closely associated with high antigen load. *J. Infect. Dis.* **204**, 1054–1064.
 43. Jurado J.O., Pasquinelli V., Alvarez I.B., et al. 2012. IL-17 and IFN- γ expression in lymphocytes from patients with active tuberculosis correlates with the severity of the disease. *J. Leukoc. Biol.* **91**, 991–1002.
 44. Nunnari G., Pinzone M.R., Vancheri C., Palermo F., Capocardo B. 2013. Interferon- γ and interleukin-17 production from PPD-stimulated PBMCs of patients with pulmonary tuberculosis. *Clin. Invest. Med.* **36**, E64.
 45. Vanaudenaerde B.M., Verleden S.E., Vos R., De Vleeschauwer S.I., Willems-Widyastuti A., Geenens R., van Raemdonck D.E., Dupont L.J., Verbeken E.K., Meyts I. 2011. Innate and adaptive interleukin-17-producing lymphocytes in chronic inflammatory lung disorders. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **183**, 977–986.
 46. Corvaisier M., Delneste Y., Jeanvoine H., et al. 2012. IL-26 is overexpressed in rheumatoid arthritis and induces proinflammatory cytokine production and Th17 cell generation. *PLoS Biol.* **10**, e1001395.
 47. O'Connor W.Jr., Zenewicz L.A., Flavell R.A. 2010. The dual nature of T(H)17 cells: shifting the focus to function. *Nat. Immunol.* **11**, 471–476.
 48. Дьяченко П.А., Дьяченко А.Г. 2010. Роль Th17-клеток в патогенезе аутоиммунных заболеваний. *Вісник Сумського державного університету.* **2**, 14–22.
 49. Desel C., Werninghaus K., Ritter M., et al. 2013. The Mincle-activating adjuvant TDB induces MyD88-dependent Th1 and Th17 responses through IL-1R signaling. *PLoS One.* **8**, e53531.
 50. Chatterjee S., Dwivedi V.P., Singh Y., Siddiqui I., Sharma P., Van Kaer L., Chattopadhyay D., Das G. 2011. Early secreted antigen ESAT-6 of *Mycobacterium tuberculosis* promotes protective T helper 17 cell responses in a toll-like receptor-2-dependent manner. *PLoS Pathog.* **7**, e1002378.
 51. Lee D.C., Harker J.A., Tregoning J.S., Atabani S.F., Johansson C., Schwarze J., Openshaw P.J. 2010. CD25⁺ natural regulatory T cells are critical in limiting innate and adaptive immunity and resolving disease following respiratory syncytial virus infection. *J. Virol.* **84**, 8790–8798.
 52. Чурина Е.Г., Новицкий В.В., Уразова О.И., Воронкова О.В., Колобовникова Ю.В. 2011. Субпопуляционный состав регуляторных Т-клеток крови у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью. *Бюллетень сибирской медицины.* **4**, 183–186
 53. Churina E.G., Urazova O.I., Novitsky V.V. 2012. The role of foxp3-expressing regulatory T cells and T helpers in immunopathogenesis of multidrug resistant pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis Res. Treatment.* **2012**, – 9.
 54. Volpe E., Servant N., Zollinger R., Bogiatzi S.I., Hupé P., Barillot E., Soumelis V. 2008. A critical function for transforming growth factor-beta, interleukin 23 and proinflammatory cytokines in driving and modulating human T(H)-17 responses. *Nat. Immunol.* **9**, 650–657.
 55. Хайдуков С.В., Зурочка А.В. 2011. Цитометрический анализ субпопуляций Т-хелперов (Th1, Th2, Treg, Th17, Т-хелперы активированные). *Мед. иммунология.* **13**, 7–16.
 56. Xu L., Kitani A., Fuss I., Strober W. 2007. Cutting edge: regulatory T cells induce CD4⁺CD25⁻Foxp3⁻ T cells or are self-induced to become Th17 cells in the absence of exogenous TGF-beta. *J. Immunol.* **178**, 6725–6729.
 57. Radhakrishnan S., Cabrera R., Schenk E.L., Nava-Parada P., Bell M.P., van Keulen V.P., Marler R.J., Felts S.J., Pease L.R. 2008. Reprogrammed FoxP3⁺ T regulatory cells become IL-17⁺ antigen-specific autoimmune effectors *in vitro* and *in vivo*. *J. Immunol.* **181**, 3137–3147.
 58. Yang X.O., Pappu B.P., Nurieva R., et al. T helper 17 lineage differentiation is programmed by orphan nuclear receptors ROR alpha and ROR gamma. *Immunity.* **28**, 29–39.
 59. Ayyoub M., Deknuydt F., Raimbaud I., Dousset C., Leveque L., Bioley G., Valmori D. 2009. Human memory FOXP3⁺ Tregs secrete IL-17 *ex vivo* and constitutively express the T(H)17 lineage-specific transcription factor ROR γ t. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **106**, 8635–8640.
 60. Mantel P., Ouaked N., Rückert B., Karagiannidis C., Welz R., Blaser K., Schmidt-Weber C.B. 2006. Molecular mechanisms underlying FOXP3 induction in human T cells. *J. Immunol.* **176**, 3593–3602.
 61. Burgler S., Mantel P., Bassin C., Ouaked N., Akdis C.A., Schmidt-Weber C.B. 2010. RORC2 is involved in T cell polarization through interaction with the FOXP3 promoter. *J. Immunol.* **184**, 6161–6169.
 62. Koenen H.J., Smeets R.L., Vink P.M., van Rijssen E., Boots A.M., Joosten I. 2008. Human CD25^{high}Foxp3^{pos} regulatory T cells differentiate into IL-17-producing cells. *Blood.* **112**, 2340–2352.
 63. Maitra U., Davis S., Reilly C.M., Li L. 2009. Differential regulation of Foxp3 and IL17 expression in CD4 T helper cells by IRAK-1. *J. Immunol.* **182**, 5763–5769.