

Интерлейкин 23 у больных системными васкулитами, ассоциированными с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: собственные результаты и обзор литературы

Бекетова Т.В., Александрова Е.Н., Никонорова Н.О.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Татьяна Валентиновна Бекетова;
tbek@rambler.ru

Contact:
Tatiana Beketova;
tbek@rambler.ru

Поступила 10.03.15

В патогенезе системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-СВ), могут участвовать клеточные реакции, опосредованные Т-хелперами 17-го типа (Th17). Мы изучали зависимость клинических параметров от содержания в сыворотке крови больных АНЦА-СВ интерлейкина 23 (ИЛ23), принимающего участие в реализации Th17-ответа, а также влияние терапии на этот показатель.

Цель — исследовать концентрацию ИЛ23 в сыворотке крови больных АНЦА-СВ с различной активностью заболевания и разным индукционным лечением в сравнении со здоровыми донорами.

Материал и методы. При помощи иммуноферментного анализа (ИФА) исследована концентрация ИЛ23 у 40 больных АНЦА-СВ [медиана возраста — 44 года (от 20 до 65 лет); соотношение женщины/мужчины — 1,11] и 8 здоровых доноров [медиана возраста 47 лет (от 21 года до 66 лет); соотношение женщины/мужчины — 1,67]. У 23 пациентов АНЦА-СВ был классифицирован как гранулематоз с полиангиитом, у 14 — как микроскопический полиангиит и у 3 — как эозинофильный гранулематоз с полиангиитом. В активную стадию АНЦА-СВ были обследованы 26 больных, в период ремиссии — 28 (у 22 из 28 ремиссия была индуцирована ритуксимабом). Проанализирована связь между концентрацией ИЛ23 и активностью заболевания, особенностями клинического течения АНЦА-СВ.

Результаты и обсуждение. Статистически достоверное повышение концентрации сывороточного ИЛ23 в сравнении со здоровыми донорами отмечено только у больных с дебютом АНЦА-СВ, не получавших лечения (медиана 41,9 и 13,1 пг/мл соответственно; $p < 0,05$). Применение как иммуносупрессивной, так и анти-В-клеточной терапии стойко снижало сывороточную концентрацию ИЛ23 (до 5,2–8,8 пг/мл).

Заключение. Перспективно дальнейшее изучение ИЛ23 и функционально близких ему цитокинов при АНЦА-СВ.

Ключевые слова: системные васкулиты; антинейтрофильные цитоплазматические антитела; цитокины; интерлейкин 23; Т-хелперы 17-го типа.

Для ссылки: Бекетова ТВ, Александрова ЕН, Никонорова НО. Интерлейкин 23 у больных системными васкулитами, ассоциированными с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: собственные результаты и обзор литературы. Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):493–501.

INTERLEUKIN-23 IN PATIENTS WITH ANTINEUTROPHIL CYTOPLASMIC ANTIBODY-ASSOCIATED SYSTEMIC VASCULITIDES: THE AUTHORS' RESULTS AND A REVIEW OF LITERATURE Beketova T.V., Aleksandrova E.N., Nikonorova N.O.

T helper type 17 (Th17) cell-mediated reactions can be implicated in the pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated systemic vasculitides (SV) (ANCA-SV). The relationship of clinical parameters to the serum levels of interleukin-23 (IL-23) that is involved in a Th17 response and the impact of therapy on this factor were studied in patients with ANCA-SV.

Objective: to study serum IL-23 concentrations in patients having varying ANCA-SV activities and different induction treatment regimens as compared to healthy donors.

Subjects and methods. Enzyme immunoassay was used to investigate IL-23 concentrations in 40 patients with ANCA-SV [median age, 44 years (20 to 65 years); female/male ratio, 1.11] and 8 healthy donors [median age, 47 years (21 to 66 years); female/male ratio, 1.67]. ANCA-SV was classified as granulomatosis with polyangiitis in 23 patients, as microscopic polyangiitis in 14, and as eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in 3. Examinations were made in 26 patients with ANCA-SV in active stage and in 28 in remission (induced with rituximab in 22 of the 28 patients). The association was analyzed between IL-23 concentrations and disease activity, as well as clinical features of ANCA-SV.

Results and discussion. Significantly elevated serum IL-23 concentrations were noted only in the untreated patients at the onset of ANCA-SV as compared to the healthy donors (median 41.9 and 13.1 pg/ml, respectively; $p < 0.05$). Both immunosuppressive and anti-B-cell therapy persistently decreased serum IL-23 concentrations (to 5.2–8.8 pg/ml).

Conclusion. Further investigation of IL-23 and functionally related cytokines in ANCA-SV is promising.

Key words: systemic vasculitides; antineutrophil cytoplasmic antibodies; cytokines; interleukin-23; T helper type 17 cells.

For reference: Beketova TV, Aleksandrova EN, Nikonorova NO. Interleukin-23 in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitides: The authors' results and a review of literature. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015;53(5):493–501.

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-493-501>

Системные васкулиты (СВ), ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), относят к полигенным аутоиммунным заболеваниям, патогенетические механизмы которых во многом до настоящего времени не расшифрованы. Несмотря на успешное внедрение для лечения АНЦА-СВ циклофосфана (ЦФ) и анти-В-клеточного препарата ритуксимаба (РТМ), задача полного, безрецидивного контроля заболевания по-прежнему окончательно не решена.

Расширение возможностей фармакотерапии аутоиммунных заболеваний, связанное с разработкой и внедрением широкого спектра биологических препаратов, действие которых направлено на определенные патологические звенья с участием цитокинов, существенно повысили актуальность изучения патогенеза АНЦА-СВ. За последние годы особое внимание уделяется Т-клеточным реакциям, опосредованным Т-хелперами 17-го типа (Th17) [1, 2], ключевую роль в реализации которых отводят интерлейкину 23 (ИЛ23) [3, 4].

ИЛ23 способствует продукции ИЛ17 и других провоспалительных цитокинов (ИЛ6, фактора некроза опухоли α – ФНО α) популяцией патогенных CD4⁺Т-клеток, установлена важная роль ИЛ23 в развитии хронического воспаления [5, 6]. Зарегистрированные в 2009 г. для лечения псориаза человеческие моноклональные антитела с высоким сродством и специфичностью к субъединице p40 ИЛ23 и ИЛ12 (устекинумаб) продемонстрировали эффективность при таких хронических воспалительных заболеваниях, как псориазическая артропатия и болезнь Крона [7–9], и могут иметь перспективы при АНЦА-СВ. Разрабатываются методы лечения, прицельно направленные на ИЛ23 (антитела к p19).

Несмотря на широкое обсуждение участия в патогенезе аутоиммунных заболеваний Th17, в том числе ИЛ23, сведения об их значении при АНЦА-СВ носят фрагментарный характер [10]. Мы исследовали зависимость клинических параметров от содержания в сыворотке крови ИЛ23 и влияние проводимой терапии на этот показатель у больных АНЦА-СВ.

Цель – исследовать концентрацию ИЛ23 в сыворотке крови у больных АНЦА-СВ с различной активностью заболевания и разным индукционным лечением (ЦФ, РТМ) в сравнении со здоровыми донорами.

Материал и методы

Обследовано 40 больных АНЦА-СВ с доказанной гиперпродукцией АНЦА, наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, 26 пациентов были прослежены в динамике.

Медиана возраста пациентов составила 44 года (от 20 до 65 лет), соотношение женщин и мужчин – 1,11. У 23 из 40 пациентов с АНЦА-СВ был диагностирован гранулематоз с полиангиитом (ГПА), у 14 – микроскопический полиангиит (МПА), у 3 – эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА). У 28 (70%) больных наблюдалось поражение почек. Медиана продолжительности заболевания составила 20 мес (от 2 до 420 мес).

У всех пациентов в сыворотке крови были выявлены АНЦА, которые определяли с помощью непрямой реакции иммунофлюоресценции (НРИФ) и/или иммуноферментного анализа (ИФА). При исследовании у 38 из 40 пациентов эпитопной специфичности АНЦА антитела к про-

теиназе 3 (аПР3) выявлены у 27, антитела к миелопероксидазе (аМПО) – у 11.

Все случаи ГПА и ЭГПА соответствовали классификационным критериям [11, 12], диагноз МПА был обоснован соответствием общепринятому определению МПА [13], наличием одного и более «суррогатного» критерия васкулита и отсутствием «суррогатных» критериев гранулематоза [14]. Во всех случаях были исключены узелковый полиартериит, криоглобулинемический васкулит, IgA васкулит Шенлейна–Геноха, системная красная волчанка (СКВ), заболевания, ассоциированные с антителами к базальной мембране клубочков (аБМК), отвергнута вторичная природа болезни, включая злокачественные новообразования, гематологическую патологию, инфекции (в том числе вирусы гепатита В и С, ВИЧ, туберкулез, бактериальный эндокардит).

Тяжесть клинических проявлений АНЦА-СВ оценивали с использованием Бирмингемского индекса клинической активности (BVAS) [15]. Учитывали обусловленные АНЦА-СВ симптомы, присутствовавшие в момент осмотра и развившиеся или прогрессирующие в течение последнего месяца. Диагностику патологии легких и придаточных пазух носа осуществляли при помощи мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ).

Обследование в активную стадию АНЦА-СВ проводили 26 пациентам (медиана BVAS – 12 баллов, от 4 до 31 балла), в том числе 11 из них – в дебюте болезни (медиана длительности заболевания – 3 мес). В 28 случаях в момент обследования была диагностирована ремиссия (BVAS=0), которая у 22 была индуцирована РТМ.

В дебюте АНЦА-СВ, до назначения индукционной терапии ЦФ или РТМ, обследовано 11 пациентов; шестеро из них не получали лечения, еще пятеро принимали только глюкокортикоиды (ГК) 10–60 мг/сут. В 33 случаях в анамнезе назначали ЦФ [медиана суммарной дозы (СД) – 3,2 г, от 0,2 до 100 г и более], у 28 – РТМ (медиана СД – 3 г, от 1 до 8 г). В динамике были обследованы 14 больных, получавших РТМ, из них 12 – после повторных курсов РТМ. Во всех случаях до начала анти-В-клеточной терапии применяли ЦФ. После курса РТМ 13 больных получали микофенолата мофетил (ММФ), 9 – азатиоприн (АЗА), 6 – монотерапию ГК. У двух пациентов в ремиссии после проведения повторных курсов РТМ были отменены ГК и цитостатики.

Группу сравнения составили 8 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными [медиана возраста – 47 лет (21–66 лет); соотношение женщины/мужчины – 1,67].

Все образцы исследуемого биологического материала хранили при -70 °С. Сывороточную концентрацию ИЛ23 определяли при помощи ИФА с использованием коммерческих наборов реагентов Quantikine®ELISA (R&D Systems, Inc., США). За верхнюю границу нормы для ИЛ23 нами было условно принято среднее значение его концентрации у доноров + 2 σ , что составило 16,8 пг/мл.

Для статистической обработки использовали методы параметрической и непараметрической статистики программы Statistica 6.0 (StatSoft, США). Результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили] либо Me (min – max).

Таблица 1 Характеристика обследованных групп и результаты определения ИЛ23

Группы	Активная стадия АНЦА-СВ				Ремиссия АНЦА-СВ	Здоровые доноры
	без лечения	монотерапия ГК	лечение ЦФ	лечение РТМ		
Число больных, n	6	5	7	9	28	8
Диагноз, n (ГПА/МПА/ЭГПА)	3/3/0	4/0/1	3/4/0	6/3/0	16/10/2	
Поражение почек, n	5/6	4/5	6/7	7/9	17/28	
АНЦА (аПРЗ/аМПО), n	6/0	4/1	3/3	7/2	19/8	
Длительность АНЦА-СВ, мес, Me (min-max)	6,5 (2-16)	3 (2-5)	25 (3-74)	31 (5-266)	41 (8-420)	
BVAS, баллы, Me (min-max)	18 (9-23)	19 (9-31)	12 (6-18)	8 (4-17)	0	
СРБ, мг/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	92 [65; 197]	7 [2; 100]	27 [7; 60]	2 [1; 6]	1 [1; 4]	
ИЛ23, пг/мл, Me [25-й; 75-й перцентили]	41,9* [36,2; 87,6]	8,8 [7,6; 10,8]	7,9 [3,9; 9,2]	5,2 [4,8; 7,2]	6,8 [4,8; 8,8]	13,1 [12,1; 14,3]
ИЛ23 >16,8 пг/мл, n (%)	5 (83)	1 (20)	1 (14)	0	0	0

Примечание. * – статистически достоверное повышение в сравнении со здоровыми донорами (p<0,05).

Результаты

Пациенты были разделены на 5 групп:

- 1) дебют АНЦА-СВ до начала лечения (n= 6);
- 2) дебют АНЦА-СВ и монотерапия ГК (n= 5);
- 3) активная стадия АНЦА-СВ у больных, получавших лечение ЦФ (n= 7);
- 4) активная стадия АНЦА-СВ у больных, получавших лечение РТМ (n= 9);
- 5) ремиссия АНЦА-СВ (n=28).

В группе без лечения средняя концентрация С-реактивного белка (СРБ) составила 92 мг/л и была достоверно выше, чем у тех, кто получал лечение ГК, ЦФ или РТМ (7; 27 и 2 мг/л соответственно). В то же время не отмечено достоверных различий BVAS в группах дебюта АНЦА-СВ без лечения и на монотерапии ГК [18 (9–23) и 19 (9–31) баллов соответственно; табл. 1].

В результате проведенного исследования у больных с активным АНЦА-СВ по сравнению со здоровыми донорами статистически достоверное повышение концентрации ИЛ23 было выявлено только в группе без лечения [41,9 (36,2–87,6) пг/мл и 13,1 (12,1–14,3) пг/мл соответственно; p=0,028; см. рисунок]. Наиболее высокие значения ИЛ23 отмечены у пациентов с длительностью заболевания ≤3 мес: у одного больного с ГПА (87,6 пг/мл) и одного – с МПА (640,5 пг/мл) без лечения, а также у одного пациента с ГПА, получавшего преднизолон 60 мг/сут (173,6 пг/мл). В группе без лечения самая низкая концентрация ИЛ23 (11,9 пг/мл) зафиксирована у пациентки с МПА продолжительностью 6 мес.

При сопоставлении групп больных с активным АНЦА-СВ, получавших лечение ЦФ или РТМ, достоверные различия концентрации ИЛ23 отсутствовали [7,9 (3,9–9,2) и 5,2 (4,8–7,2) пг/мл соответственно]. Среди пациентов этих групп наиболее высокое значение ИЛ23 (73,4 пг/мл) было выявлено в случае рецидива ГПА продолжительностью 63 мес с лечением в анамнезе ЦФ (СД – 6 г) и АЗА, при котором BVAS достигал 12 баллов.

Повышение уровня ИЛ23 отмечено у 26% больных активным АНЦА-СВ: 83% – без лечения, 20% – на монотерапии ГК и 14% – в группе ЦФ. Вместе с тем у пациентов, получавших РТМ, концентрация ИЛ23 ни в одном случае не превышала условной верхней границы. Во всех 5 случаях с повышением ИЛ23 более 40 пг/мл (трое с диагнозом ГПА, двое – МПА) отмечались поражение почек и гиперпродукция аПРЗ.

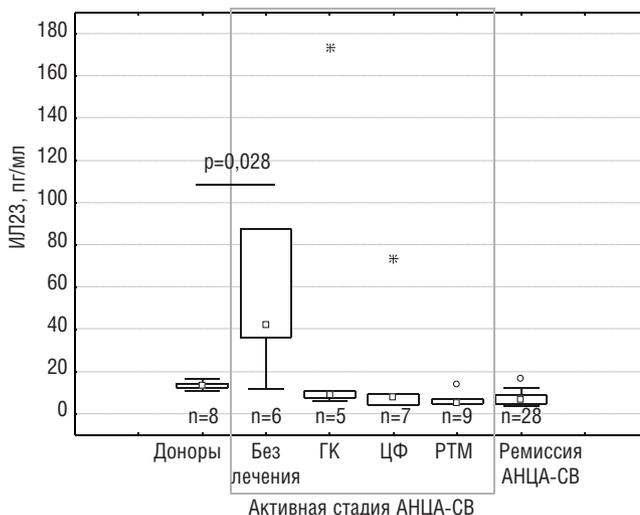
У больных с ремиссией АНЦА-СВ концентрация ИЛ23 была ниже, чем у здоровых доноров [6,8 (4,8–8,8) и 13,1 (12,1–14,3) пг/мл соответственно; p=0,0001], максимальное значение ИЛ23 в этой группе составило 16,7 пг/мл.

Концентрация ИЛ23 не коррелировала с уровнем СРБ, АНЦА и BVAS.

Таким образом, статистически достоверное повышение содержания сывороточного ИЛ23 по сравнению со здоровыми донорами присутствовало только у больных с аПРЗ и дебютом заболевания, не получавших лечения. Применение как иммуносупрессивной, так и анти-В-клеточной терапии стойко снижало сывороточную концентрацию ИЛ23 (p=0,003).

Обсуждение

АНЦА-СВ, включающие ГПА, МПА и ЭГПА, рассматривают как аутоиммунную патологию, в которой участвуют разнообразные типы клеток, в первую очередь нейтрофилы, Т- и В-клетки. Тонкие механизмы их межклеточного взаимодействия во многом не расшифрованы. Центральное место в патогенезе этих заболеваний занимает гиперпродукция АНЦА с эпитопной специфичностью к компонентам первичных гранул нейтрофилов,



Содержание ИЛ23 в сыворотке крови здоровых доноров и больных АНЦА-СВ

ПРЗ или МПО. В свою очередь, нейтрофилы являются источником ИЛ17, ФНО α , ИЛ8, В-лимфоцитарного стимулятора (BLyS), играющего фундаментальную роль в В-клеточной патологии [16].

Th17- и Th1-клеточным реакциям отводят центральное место в патогенезе полиморфно-клеточного гранулематозного воспаления, свойственного ГПА [17], в котором участвуют различные клетки: нейтрофилы, CD208+ дендритные клетки, макрофаги CD68, многоядерные гигантские клетки, Th17-клетки, CD4+CD28- эффекторные Th1-клетки памяти, гистиоциты, аутоантиген-специфичные CD20-В-клетки, плазматические клетки, а также эозинофилы, значение которых особенно велико при ЭГПА. Обсуждается важная роль Th17 в патогенезе гломерулонефрита (ГН) с «полулуниями», который характерен для всех нозологических форм АНЦА-СВ.

Среди патогенетических механизмов АНЦА-СВ с участием Th17 можно обсуждать реакции, обусловленные индукцией высвобождения хемокинов, повышением экспрессии молекул адгезии, транслокацией ПРЗ и МПО на поверхность клеток, увеличением продукции АНЦА и формированием эктопической лимфоидной ткани [10]. Место Th17-клеток в патогенезе АНЦА-СВ до настоящего времени не уточнено, исследования ИЛ23 при АНЦА-СВ малочисленны.

Е. Nogueira и соавт. [18], обследовав 28 больных с активным АНЦА-СВ и 50 больных с ремиссией, выявили значительное повышение в сыворотке крови концентрации ИЛ23 и ИЛ17А при активном АНЦА-СВ по сравнению со здоровыми донорами. За верхнюю границу нормы для ИЛ23 был принят уровень, превышающий среднее значение (М) данного показателя у здоровых доноров на 2 σ , при этом гиперпродукция ИЛ23 присутствовала у 43% больных активным АНЦА-СВ и у 25% пациентов с ремиссией. В нашем наблюдении такое повышение ИЛ23 отмечено у 26% пациентов с активным АНЦА-СВ, в том числе у 5 из 6 (83%) больных в дебюте заболевания до лечения, но не определялось ни в одном случае ремиссии АНЦА-СВ.

Сравнительный анализ группы больных Е. Nogueira и соавт. [18] и собственного наблюдения приведен в табл. 2. Два исследования были сопоставимы по полу, возрасту пациентов, спектру нозологических форм АНЦА-СВ и тяжести клинического течения. В собственном наблюдении было больше больных с де-

бютом АНЦА-СВ без лечения или на монотерапии ГК, чем у Е. Nogueira и соавт. (11 и 2 соответственно). В отличие от наших результатов, в исследовании Е. Nogueira и соавт. концентрация ИЛ23 коррелировала с клинической активностью и уровнем АНЦА, но иммуносупрессивная терапия не во всех случаях эффективно подавляла продукцию ИЛ23 и ИЛ17.

На наш взгляд, ключевым отличием стало более частое применение нами РТМ, который Е. Nogueira и соавт. использовали только у трех больных. После исключения группы РТМ частота гиперпродукции ИЛ23 в активную стадию АНЦА-СВ у наших больных составила 39% и приблизилась к данным Е. Nogueira и соавт. [18]. Интересно, что, по нашим данным, концентрация ИЛ23 у больных активным АНЦА-СВ, получавших РТМ [5,2 (4,8–7,2) пг/мл], была сопоставима с ремиссией [6,8 (4,8–8,8) пг/мл] и ниже, чем у здоровых доноров [13,1 (12,1–14,3) пг/мл]. Вероятно, истощение В-клеток с помощью анти-CD20-антител обеспечивает эффективное стойкое подавление сывороточной продукции ИЛ23.

Интерлейкин 23 относится к семейству ИЛ12 и представляет собой гетеродимерную молекулу, состоящую из двух субъединиц, ИЛ12p40 и ИЛ23p19, связанных дисульфидными связями. Первая субъединица является общей для ИЛ23 и ИЛ12, вторая содержится только в ИЛ23. Субъединица p40 продуцируется активированными дендритными клетками, макрофагами/ моноцитами, микроглией, клетками костного мозга, кератиноцитами и находится под контролем многих факторов транскрипции, таких как регуляторный фактор интерферонов 1 (IRF1), протоонкоген c-Rel и факторы транскрипции семейства Ets, участвующие в развитии и активности лимфоидных тканей. Уникальная субъединица p19 продуцируется активированными дендритными клетками, макрофагами, эндотелиальными клетками. Установлено, что уровень ее экспрессии может повышаться в ответ на бактериальные факторы [5, 19]. Для образования биологически активного ИЛ23 требуется одновременный синтез ИЛ23p19 и ИЛ12p40.

В отличие от ИЛ12, играющего ключевую роль в дифференцировке наивных CD4+Т-клеток в зрелые Th1-эффекторные клетки, ИЛ23 оказывает влияние на CD4+Т-клетки памяти [3, 20]. Только уже активированные Т-клетки памяти становятся восприимчивы к действию ИЛ23 и способны к дифференцировке в Th17-клетки [21].

Таблица 2 Сопоставление собственных результатов с исследованием Е. Nogueira и соавт. [18]

Характеристика групп	Е. Nogueira и соавт. [18]		Собственное исследование	
	Активный АНЦА-СВ	Ремиссия АНЦА-СВ	Активный АНЦА-СВ	Ремиссия АНЦА-СВ
Средний возраст, годы	54		44	
Соотношение женщины/мужчины	0,94		1,1	
Стадия АНЦА-СВ	Активный АНЦА-СВ	Ремиссия АНЦА-СВ	Активный АНЦА-СВ	Ремиссия АНЦА-СВ
Число больных	28	65	27	28
ГПА/МПА/ЭГПА, число больных	17/11/0	42/20/3	16/10/1	16/10/2
Соотношение аПРЗ/аМПО	1,55	1,95	3,50	2,38
Поражение почек, %	100	82	81	61
BVAS, баллы М (min–max)	15,6 (7–27)	0 (0–5)	12,8 (4–31)	0 (0–0)
Без лечения, %	7	12	22	7
Лечение РТМ, %	11	–	33	79
Повышение уровня ИЛ23*, %	43	25	26 (без лечения – 83)	0

Примечание. * – превышение среднего значения + 2 σ у доноров.

ИЛ23 связывает рецепторный комплекс, состоящий из рецепторов (р) ИЛ12рβ1 и ИЛ23р. Макрофаги экспрессируют ИЛ23р и при активации ИЛ23 продуцируют ИЛ1, ФНОα и собственный ИЛ23. Стимулированные Th17-клетки секретируют ИЛ17А, ИЛ17Е, ИЛ21, ИЛ22, ИЛ6, ФНОα и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ). Только Th17-клетки, экспрессирующие ИЛ23р, мигрируют к месту воспаления [22]. Получены данные, что полиморфизм гена *ИЛ23р* ассоциируется с саркоидозом, хроническими заболеваниями кишечника, псориазом, анкилозирующим спондилитом (АС) [23–26], установлена связь полиморфизма гена *ИЛ23р* с риском отторжения трансплантата после пересадки почки [27].

Получены свидетельства, что дефицит ИЛ23 и ИЛ17 уменьшает повреждение почек при экспериментальном ГН [28]. В экспериментальной модели аМПО-ассоциированного ГН у животных показано, что дефицит ИЛ23р40 и ИЛ23р19 ослабляет течение ГН, снижая продукцию ИЛ17, цитокинов Th1-профиля, уменьшая инфильтрацию интерстиция макрофагами и CD8+ Т-клетками [29]. Ключевую роль ИЛ23 отводят в развитии экспериментального воспалительного поражения кишечника [30].

В эксперименте на животных продемонстрировано, что ИЛ23 может способствовать продукции аутоантител. Так, в модели СКВ (C57BL/6-lpr/lpr) у ИЛ23р-дефицитных мышей отмечалось уменьшение числа CD3(+)/CD4(-)/CD8(-)-клеток, ИЛ17А-продуцирующих клеток и был снижен синтез антител к ДНК (аДНК) [31]. В модели ГН, ассоциированного с аБМК, у ИЛ23р19(-/-)-дефицитных мышей также отмечались низкие титры аутоантител, были подавлены клеточные реакции и продукция цитокинов Th1- и Th17-профиля [интерферона γ (ИФНγ), ФНОα, моноцитарного хемотаксического белка 1, ИЛ17А], наблюдалось снижение экспрессии ИЛ17А мРНК в почках, что в итоге приводило к уменьшению количества IgG-депозитов в гломерулах и уменьшению повреждения почек [32]. Установлено участие ИЛ23 в развитии экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита [33] и аутоиммунного артрита [34].

Получены данные, свидетельствующие, что ИЛ23 в тканевом иммунитете выполняет, наряду с патологическими, и защитные функции. В экспериментальных моделях острого воспаления кишечника продемонстрирована защитная роль ИЛ23 и ИЛ17, которая определяется их способностью стимулировать продукцию антимикробных пептидов и иницировать механизмы репарации эпителия, ограничивающие бактериальную проницаемость кишечной стенки [35, 36].

В экспериментальной модели инфаркта миокарда у мышей [37] дефицит ИЛ23 приводил к повышению экспрессии провоспалительных цитокинов и клеточной инфильтрации. Одновременно усиление воспаления в миокарде у ИЛ23р19(-/-)-дефицитных мышей сопровождалось снижением активации фибробластов, нарушением формирования рубцовой ткани с выраженной дилатацией камер в ранние сроки после инфаркта и значительным повышением смертности вследствие разрыва желудочка. С другой стороны, при системной склеродермии, заболевании, связанном с функциональной гиперактивностью фибробластов, также было выявлено значительное снижение концентрации ИЛ23 в сы-

воротке крови больных с поражением легких, что отрицательно коррелировало с показателями функциональных тестов [38].

Еще в одном исследовании, после экспериментальной сенсibilизации овалбумином кожи и респираторного тракта лабораторных мышей (C57BL/6), введение антител к ИЛ23 в фазу сенсibilизации способствовало подавлению тканевой эозинофилии и снижению продукции овалбумин-специфического IgG1, в то время как введение этих антител в развернутую фазу только усугубляло гиперреактивность дыхательных путей на метахолин и не оказывало существенного влияния на тканевую эозинофилию или продукцию IgG1 [39].

Учитывая все эти данные, не представляется возможным определить клиническое значение выявленного нами стойкого снижения концентрации ИЛ23 в сыворотке крови больных АНЦА-СВ, получавших лечение.

Таким образом, в настоящее время значение ИЛ23 недостаточно расшифровано, в первую очередь он рассматривается как провоспалительный цитокин, основные эффекты которого опосредованы Th17-реакциями.

Т-хелперы 17-го типа, выделенная 10 лет назад уникальная субпопуляция клеток [40, 41], дифференцировка которой происходит путем, независимым от Th1 и Th2, принимает активное участие в патогенезе ряда аутоиммунных и воспалительных заболеваний, важна для защиты хозяина против внеклеточных бактерий и играет ключевую роль в активации нейтрофилов [22, 42]. Поляризацию наивных клеток в сторону Th17-клона инициируют трансформирующий фактор роста β (ТФРβ) и ИЛ6, но *in vivo* патогенные свойства эти клетки приобретают под воздействием ИЛ23 [43] и костимулирующих молекул CD80, CD86, CD134 (OX-40), индуцируемого Т-клеточного костимулятора [44]. Помимо ИЛ23, в развитии и пролиферации Th17-клеток принимают участие и другие цитокины. Так, ИЛ13, ИЛ25, ИЛ27 тормозят развитие Th17-клеток, а их дефицит усиливает воспалительную реакцию с повышением числа Th17-клеток в очаге воспаления [41, 45].

CD4+Th17-клетки являются преобладающим источником ИЛ17, но этот цитокин также могут продуцировать нейтрофилы, тучные клетки, естественные киллеры (NK-клетки) и супрессорные γδТ-клетки. Так, при иммуногистохимическом исследовании биоптатов почек больных активным АНЦА-ассоциированным ГН с «полулуниями» [46] в клубочках и в тубулоинтерстиции присутствовало большое количество экспрессирующих ИЛ17 клеток, большинство из которых оказались нейтрофилами, в то время как ИЛ17+ Т-клетки и ИЛ17+ тучные клетки наблюдались в значительно меньшем количестве.

Дополнительно выделяют так называемые двойные позитивные Т-лимфоциты, которые одновременно продуцируют ИФНγ и ИЛ17 (Th17/Th1). Основные функциональные особенности Th17 и Th17/Th1 характеризуются низкой цитотоксичностью, крайне низкой чувствительностью к супрессорному действию FoxP3+Т-регуляторных лимфоцитов, а также хелперной функцией в отношении В-лимфоцитов.

В исследовании, проведенном G.H. Stummvoll и соавт. [47], для сравнительного уточнения патогенетического значения Th1, Th2 и Th17 при аутоиммунных заболеваниях соответствующие эффекторные клетки переносили

от животных с аутоиммунным гастритом иммунодефицитным бестимусным мышам линии BALB/c nu/nu, при этом наиболее тяжелые патологические изменения наблюдались в результате переноса Th17-клеток. Так, через 4 нед после введения Th17 аутоиммунный гастрит был обнаружен у 80% реципиентов, в то время как после введения Th1 и Th2 – у 20 и 60% животных соответственно. При одновременном переносе регуляторных Т-клеток (T_{reg}), продуцирующих ИЛ10, ТФР β и подавляющих иммунный ответ, резко уменьшалась тяжесть аутоиммунного воспаления, вызванного переносом Th1- и Th2-, но не Th17-клеток.

ИЛ17 (ИЛ17А и ИЛ17F) обладают выраженным провоспалительным эффектом, направленным на различные клетки-мишени, включая фибробласты, эпителиальные клетки, эндотелиальные клетки, моноциты/макрофаги, кератиноциты, хондроциты, остеобласты [48]. У животных в экспериментальной модели ГН [28] и аМПО-ассоциированного ГН [29] дефицит ИЛ17А ослаблял течение заболевания.

Разнообразные эффекты ИЛ17 включают аккумуляцию нейтрофилов и моноцитов, синтез макрофагами ИЛ1 и ФНО α , усиление протеолиза, усиление экспрессии внутриклеточных адгезивных молекул (ICAM-1), индукцию высвобождения ИЛ6, ГМ-КСФ, хемокинов, факторов роста, металлопротеиназ, лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа В (RANKL), что в совокупности способствует усилению воспаления. В присутствии ИЛ17 фибробласты могут поддерживать пролиферацию CD34+ гемопоэтических предшественников и индуцировать их созревание в нейтрофилы.

ИЛ17 является мощным стимулятором гранулопоэза и повышает хемотаксис нейтрофилов при участии ИЛ8 [49]. Свойство ИЛ17 стимулировать гранулопоэз и повышать барьерные функции слизистой оболочки превращает его в важного участника защитных реакций против ряда инфекций, включая *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans*, *Toxoplasma gondii* [50–54]. В то время как Th17-ответ является важным фактором защиты от бактериальной и грибковой инфекции, при вирусных и паразитарных инфекциях роль Th17-клеток не столь однозначна. Установлено, что Th17-реакции могут ингибировать апоптоз инфицированных вирусом клеток, способствуя персистенции вируса [55].

Очевидно, что *in vivo* поддерживается баланс между различными субпопуляциями Т-клеток, который важен для гармоничного включения механизмов защиты. Нарушение этого баланса приводит к изменению соотношения активации отдельных клонов Т-лимфоцитов и может способствовать развитию аутоиммунной патологии.

Интерлейкин 23 и Т-хелперы 17-го типа при АНЦА-СВ и других заболеваниях активно изучают в последние годы. У больных АНЦА-СВ выявлено значительное повышение числа циркулирующих ИЛ17А Т-клеток по сравнению с донорами, при отсутствии различий в количестве ИФН γ или ИЛ4-продуцирующих CD4+Т-клеток [56]. В другом исследовании при активном АНЦА-СВ отмечено повышение числа аутоантиген-специфичных Th17-клеток, включая двойные позитивные ИЛ17А/ИФН γ , ИЛ17А/ИЛ4-клетки [57]. Интересно, что в ответ на стимуляцию ПРЗ клеток периферической крови больных с ремиссией АНЦА-СВ было отмечено увели-

чение числа Th17 (ИЛ17+) клеток [58]. Сообщалось о повышении уровня сывороточного ИЛ17 у больных АНЦА-СВ по сравнению со здоровыми донорами [59]. У пациентов с дебютом АНЦА-ассоциированного ГН с полулуниями, не получавших иммуносупрессанты, уровень сывороточного креатинина коррелировал с числом экспрессирующих ИЛ17 клеток (нейтрофилов и Т-клеток) в тубулоинтерстиции почки [46].

Участие Th17 продемонстрировано при таких заболеваниях, как ревматоидный артрит (РА), СКВ, гигантоклеточный артериит (ГКА) [60–63], при этом повышение циркулирующих Th17-клеток ассоциировалось с клинической активностью.

Исследование содержания цитокинов в сыворотке крови способно охарактеризовать репертуар Т-клеточных реакций, но, несомненно, требует взвешенной интерпретации. Так, при РА в синовиальных фибробластах была выявлена выраженная экспрессия изолированной субъединицы p19, но не обнаружен гетеродимер ИЛ23, одновременно в сыворотке крови и синовиальной жидкости ИЛ23 присутствовал в очень низкой концентрации [64]. Кроме того, нельзя не учитывать динамичность Т-клеточных реакций, в результате чего на разных стадиях заболевания могут доминировать различные типы иммунного ответа. M. Chabaud и соавт. [65] описали в фазе раннего РА наличие особого транзитного смешанного Th2/Th17 цитокинового профиля, характеризовавшегося присутствием в синовиальной жидкости ИЛ2, ИЛ4, ИЛ13, ИЛ17 и ИЛ5, что не наблюдалось на более поздних стадиях болезни, сопровождавшихся преимущественно Th1-опосредованным воспалительным ответом. В нашем исследовании гиперпродукция ИЛ23 преимущественно присутствовала в дебюте АНЦА-СВ.

Повышение в сыворотке крови концентрации ИЛ23 в сравнении со здоровыми донорами может наблюдаться при широком спектре заболеваний: РА, АС, болезни Крона, особенно в сочетании со спондилоартропатией, болезни Бехчета, артериите Такаюсу (АТ), ГКА, СКВ, тиреоидите Хашимото, болезни Альцгеймера, витилиго, atopическом дерматите, хроническом гепатите В, гепатите С, остром панкреатите [66–84], однако опубликованные данные порой противоречивы. Так, при АС в двух независимых исследованиях X. Wang и соавт. [67] и W. Chen и соавт. [69] была продемонстрирована корреляция концентрации ИЛ23 в сыворотке крови с клинической активностью, в то время как Y. Mei и соавт. [68] не обнаружили связи уровня сывороточного ИЛ23 с клинико-лабораторной активностью спондилоартрита. Обследовав больных АТ, D. Saadoun и соавт. [71] выявили существенное повышение продукции цитокинов Th17-профиля (ИЛ23, ИЛ17), что коррелировало с клинической активностью. Вместе с тем другие исследователи [83] не обнаружили при АТ повышения концентрации сывороточного ИЛ23.

По данным L. Xia и соавт. [73], уровни ИЛ23 были значительно повышены в сыворотке крови и моче больных СКВ по сравнению со здоровыми донорами, но только концентрация ИЛ23 в моче коррелировала с индексом активности SLEDAI и суточной протеинурией. В исследовании J. Du и соавт. [85] у больных СКВ экспрессия ИЛ23 мРНК крови была значительно повышена по сравнению со здоровыми донорами, при этом различия между активной и неактивной стадиями заболевания отсутствовали,

но при люпус-нефрите наблюдалось достоверное повышение уровня ИЛ23 мРНК по сравнению с пациентами без поражения почек ($p < 0,05$). В нашем исследовании во всех случаях с высокой концентрацией ИЛ23 у больных АНЦА-СВ также присутствовал ГН.

В упомянутом ранее исследовании E. Nogueira и соавт. [18], выявившем корреляцию концентрации сывороточного ИЛ23 и BVAS, во время ремиссии АНЦА-СВ в некоторых случаях отмечалось повышение количества аутоантиген-специфичных ИЛ17-продуцирующих Т-клеток (но не ФНО-продуцирующих). Кроме того, при динамическом наблюдении за 5 больными в стадии ремиссии у двух наблюдалось повышение содержания ИЛ17А, и только в этих двух случаях впоследствии развился рецидив АНЦА-СВ.

В настоящее время клиническое значение определения цитокинов ИЛ23 и Th17 не уточнено. Интересно, что в одном из исследований у больных хроническим гепатитом В высокий уровень ИЛ23 до назначения пегилированного ИФН α 2b был независимым предиктором эффективности лечения [80].

Сведения о влиянии лечения ГК и цитостатиками на содержание Th17 и ИЛ23 противоречивы. Так, при АТ назначение ГК не подавляло продукцию ИЛ23 и ИЛ17, в отличие от цитокинов Th1-профиля (ИЛ2, ФНО α) [71]. Вместе с тем у больных ГКА продукция ИЛ23,

ИЛ17 и ИЛ6, напротив, была чувствительна даже к низким дозам ГК [72]. По данным В. Wilde и соавт. [70], при активном ГПА число циркулирующих ИЛ17А+ Т-клеток было повышено по сравнению со здоровыми донорами, но не отмечено существенного влияния индукционной терапии (или ее отсутствия) на их количество [86]. В нашем наблюдении назначение монотерапии ГК, и тем более индукционной терапии ЦФ и РТМ, стойко снижало содержание ИЛ23 в сыворотке крови больных АНЦА-СВ.

Таким образом, представленные собственные результаты и обзор литературы свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения роли ИЛ23 и функционально близких ему цитокинов в патогенезе АНЦА-СВ и других аутоиммунных заболеваний.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

- Huh JR, Littman DR. Small molecule inhibitors of ROR γ mat: targeting Th17 cells and other applications. *Eur J Immunol.* 2012;42(9):2232–7. doi: 10.1002/eji.201242740
- Abdulahad WH, Lamprecht P, Kallenberg CG. T-helper cells as new players in ANCA-associated vasculitides. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:236. doi: 10.1186/ar3362
- Aggarwal S, Ghilardi N, Xie MH, et al. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *J Biol Chem.* 2003;278:1910–4. doi: 10.1074/jbc.M207577200
- Teunissen MBM, Koomen CW, de Waal Malefit R, et al. Interleukin-17 and interferon-synergize in enhancement of proinflammatory cytokine production by human keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 1998;111:645–9. doi: 10.1046/j.1523-1747.1998.00347.x
- Kastelein RA, Hunter CA, Cua DJ. Discovery and biology of IL-23 and IL-27: related but functionally distinct regulators of inflammation. *Annu Rev Immunol.* 2007;25:221–42. doi: 10.1146/annurev.immunol.22.012703.104758
- Duvallet E, Semerano L, Assier E, et al. Interleukin-23: A key cytokine in inflammatory diseases. *Ann Med.* 2011;43(7):503–11. doi: 10.3109/07853890.2011.577093
- Корсакова ЮЛ, Станислав МЛ, Денисов ЛН, Насонов ЕЛ. Устекинумаб – новый препарат для лечения псориаза и псориазического артрита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):170–80 [Korsakova YuL, Stanislav ML, Denisov LN, Nasonov EL. Ustekinumab – a new drug for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(2):170–80 (In Russ.)].
- Tuskey A, Behm BW. Profile of ustekinumab and its potential in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Clin Exper Gastroenterol.* 2014;7:173–9.
- Toussirot E, Michel F, Bereau M, Binda D. Ustekinumab in chronic immune-mediated diseases: a review of long term safety and patient improvement. *Patient Prefer Adherence.* 2013;7:369–77. doi: 10.2147/PPA.S33162
- McKinney EF, Willcocks LC, Broecker V, Smith KGC. The immunopathology of ANCA-associated vasculitis. *Semin Immunopathol.* 2014;36(4):461–78. doi: 10.1007/s00281-014-0436-6
- Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1990;33:1101–7. doi: 10.1002/art.1780330807
- Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum.* 1990;33:1094–100. doi: 10.1002/art.1780330806
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1–11. doi: 10.1002/art.37715
- Watts R, Lane S, Hanslik T, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:222–7. doi: 10.1136/ard.2006.054593
- Luqmani R, Bacon P, Moots R, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM.* 1994;87:671–8.
- Schö nermarck U, Csernok E, Gross WL. Pathogenesis of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: challenges and solutions 2014. *Nephrol Dial Transplant.* 2014(Dec 23) pii: gfu398. [Epub ahead of print]. Review. PubMed PMID: 25540095.
- Hilhorst M, Shirai T, Berry G, et al. T cell-macrophage interactions and granuloma formation in vasculitis. *Front Immunol.* 2014(Sep)12;5:432.
- Nogueira E, Hamour S, Sawant D, et al. Serum IL-17 and IL-23 levels and autoantigen-specific Th17 cells are elevated in patients with ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(7):2209–17. doi: 10.1093/ndt/gfp783
- Schnurr M, Toy T, Shin A, et al. Extracellular nucleotide signaling by P2 receptors inhibits IL-12 and enhances IL-23 expression in human dendritic cells: a novel role for the cAMP pathway. *Blood.* 2005;105:1582–9. doi: 10.1182/blood-2004-05-1718

20. Torchinsky MB, Blander JM. T helper 17 cells: discovery, function, and physiological trigger. *Cell Mol Life Sci*. 2010(May);67(9):1407–21.
21. Zhou L, Lopes JE, Chong MMW, et al. TGF- β -induced Foxp3 inhibits TH17 cell differentiation by antagonizing ROR γ function. *Nature*. 2008;453:236–40. doi: 10.1038/nature06878
22. Tesmer LA, Lundy K, Sarkar S, Fox DA. Th17 cells in human disease. *Immunol Rev*. 2008;223:87–113. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00628.x
23. Kim HS, Choi D, Lim LL, et al. Association of interleukin 23 receptor gene with sarcoidosis. *Dis Markers*. 2011;31(1):17–24. doi: 10.1155/2011/185106
24. Oliver B, Rueda MA, Lopez-Nevot M, et al. Replication of an association between IL23R gene polymorphism with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:977–81. doi: 10.1016/j.cgh.2007.05.002
25. Nair RP, Duffin KC, Helms C, et al; Collaborative Association Study of Psoriasis. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappaB pathways. *Nat Genet*. 2009;41(2):199–204. doi: 10.1038/ng.311
26. Duan Z, Pan F, Zeng Z, et al. Interleukin-23 receptor genetic polymorphisms and ankylosing spondylitis susceptibility: a meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2012(May);32(5):1209–14.
27. Tsai JP, Yang SF, Wu SW, et al. Association between interleukin 23 receptor polymorphism and kidney transplant outcomes: a 10-year Taiwan cohort study. *Clin Chim Acta*. 2011;412(11–12):958–62. doi: 10.1016/j.cca.2011.01.031
28. Paust HJ, Turner JE, Steinmetz OM, et al. The IL-23/Th17 axis contributes to renal injury in experimental glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(5):969–79. doi: 10.1681/ASN.2008050556
29. Gan P-Y, Steinmetz OM, Tan DSY, et al. Th17 cells promote autoimmune anti-myeloperoxidase glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:925–31. doi: 10.1681/ASN.2009070763
30. Yen D, Cheung J, Scheerens H, et al. IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. *J Clin Invest*. 2006;116:1310–6. doi: 10.1172/JCI21404
31. Kytтары VC, Zhang Z, Kuchroo VK, et al. Cutting edge: IL-23 receptor deficiency prevents the development of lupus nephritis in C57BL/6-lpr/lpr mice. *J Immunol*. 2010;184(9):4605–9. doi: 10.4049/jimmunol.0903595
32. Ooi JD, Phoon RK, Holdsworth SR, Kitching AR. IL-23, not IL-12, directs autoimmunity to the Goodpasture antigen. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(5):980–9. doi: 10.1681/ASN.2008080891
33. Cua DJ, Sherlock J, Chen Y, et al. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature*. 2003;421:744–8. doi: 10.1038/nature01355
34. Murphy CA, Langrish CL, Chen Y, et al. Divergent pro- and antiinflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation. *J Exp Med*. 2003;198:1951–7. doi: 10.1084/jem.20030896
35. Ogawa A, Andoh A, Araki Y, et al. Neutralization of interleukin-17 aggravates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. *Clin Immunol*. 2004;110:55–62. doi: 10.1016/j.clim.2003.09.013
36. Becker C, Dornhoff H, Neufert C, et al. Cutting edge: IL-23 cross-regulates IL-12 production in T cell-dependent experimental colitis. *J Immunol*. 2006;177(5):2760–4. doi: 10.4049/jimmunol.177.5.2760
37. Savvatis K, Pappritz K, Becher PM, et al. Interleukin-23 deficiency leads to impaired wound healing and adverse prognosis after myocardial infarction. *Circ Heart Fail*. 2014;7(1):161–71. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000604
38. Olewicz-Gawlik A, Danczak-Pazdrowska A, Kuznar-Kaminska B, et al. Interleukin-17 and interleukin-23: importance in the pathogenesis of lung impairment in patients with systemic sclerosis. *Int J Rheum Dis*. 2014;17(6):664–70. doi: 10.1111/1756-185X.12290
39. Masaki K, Suzuki Y, Kagawa S, et al. Dual role of interleukin-23 in epicutaneously-sensitized asthma in mice. *Allergol Int*. 2014;63(Suppl 1):13–22. doi: 10.2332/allergolint.13-OA-0632
40. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR. Interleukin 17-producing CD4⁺ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol*. 2005;6:1123–32. doi: 10.1038/ni1254
41. Park H, Li Z, Yang XO, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol*. 2005;6:1133–41. doi: 10.1038/ni1261
42. Afzali B, Lombardi G, Lecher RI, Lord GM. The role of T helper 17 (Th17) and regulatory T cells (Treg) in human organ transplantation and autoimmune disease. *Clin Exper Immunol*. 2007;148:32–46. doi: 10.1111/j.1365-2249.2007.03356.x
43. Kasper LH, Everitt D, Leist TP, et al. A phase I trial of an interleukin-12/23 monoclonal antibody in relapsing multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin*. 2006;22:1671–8. doi: 10.1185/030079906X120931
44. McGeachy MJ, Bak-Jensen KS, Chen Y, et al. 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. *Nat Immunol*. 2007;8:1390–7. doi: 10.1038/ni1539
45. Fitzgerald DC, Ciric B, Touil T, et al. Suppressive effect of IL-27 on encephaloliticogenic TH17 cells and the effector phase of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol*. 2007;179:3268–327. doi: 10.4049/jimmunol.179.5.3268
46. Velden J, Paust HJ, Hoxha E, et al. Renal IL-17 expression in human ANCA-associated glomerulonephritis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2012;302(12):1663–73. doi: 10.1152/ajprenal.00683.2011
47. Stummvoll GH, DiPaolo TS, Glass D, et al. 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. doi: 10.4049/jimmunol.181.3.1908
48. Yu JJ, Gaffen SL. Interleukin-17: a novel inflammatory cytokine that bridges innate and adaptive immunity. *Front Biosci*. 2008;13:170–7. doi: 10.2741/2667
49. Ouyang W, Kolls JK, Zheng Y. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. *J Immunology*. 2008;28:454–67. doi: 10.1016/j.immuni.2008.03.004
50. Happel KI, Zheng M, Young E, et al. Cutting edge: roles of Toll-like receptor 4 and IL-23 in IL-17 expression in response to *Klebsiella pneumoniae* infection. *J Immunol*. 2003;170(9):4432–6. doi: 10.4049/jimmunol.170.9.4432
51. Aujla SJ, Chan YR, Zheng M, et al. IL-22 mediates mucosal host defense against Gram-negative bacterial pneumonia. *Nat Med*. 2008;14(3):275–81. doi: 10.1038/nm1710
52. Huang W, Na L, Fidel PL, Schwarzenberger P. Requirement of interleukin-17A for systemic anti-*Candida albicans* host defense in mice. *J Infect Dis*. 2004;190:624–31. doi: 10.1086/422329
53. Kelly MN, Kolls JK, Happel K, et al. Interleukin-17/interleukin-17 receptor-mediated signaling is important for generation of an optimal polymorphonuclear response against *Toxoplasma gondii* infection. *Infect Immun*. 2005;73(1):617–21. doi: 10.1128/IAI.73.1.617-621.2005
54. Weaver CT, Hatton RD, Hangan PR, Harrington LE. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. *Ann Rev Immunol*. 2007;25:821–52. doi: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141557
55. Wilde B, Thewissen M, Damoiseaux J, et al. Th17 expansion in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): the role of disease activity, immune regulation and therapy. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(5):R227. doi: 10.1186/ar4066
56. Fagin U, Csernok E, Muller A, et al. Distinct proteinase 3-induced cytokine patterns in Wegener's granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, and healthy controls. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29:57–62.

57. Abdulhad WH, Stegeman CA, Limburg PC, Kallenberg CG. Skewed distribution of Th17 lymphocytes in patients with Wegener's granulomatosis in remission. *Arthritis Rheum.* 2008;58(7):2196–205. doi: 10.1002/art.23557
58. Мазуров ВИ, Долгих СВ. Диагностическая значимость биологических маркеров при первичных системных некротизирующих васкулитах. Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. 2010;1(2):4–8 [Mazurov VI, Dolgikh SV. The diagnostic value of biomarkers in primary systemic necrotizing vasculitis. *Vestnik Sankt-Peterburgskoi meditsinskoi akademii poslediplomnogo obrazovaniya.* 2010;1(2):4–8 (In Russ.)].
59. Hemdan NY, Birkenmeier G, Wichmann G, et al. Interleukin-17-producing T helper cells in autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2010;9(11):785–92. doi: 10.1016/j.autrev.2010.07.003
60. Deng J, Younge BR, Olshen RA, et al. Th17 and Th1 T-Cell responses in giant cell arteritis. *Circulation.* 2010;121:906–15. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.872903
61. Miossec P. Interleukin-17 and Th17 cells: From adult to juvenile arthritis – now it is serious! *Arthritis Rheum.* 2011;63:2168–71. doi: 10.1002/art.30331
62. Von Vietinghoff S, Ley K. Interleukin 17 in vascular inflammation. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2010;21:463–9. doi: 10.1016/j.cytogfr.2010.10.003
63. Yang J, Chu Y, Yang X, et al. Th17 and natural Treg cell population dynamics in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009;60:1472–83. doi: 10.1002/art.24499
64. Brentano F, Ospelt C, Stanczyk J, et al. Abundant expression of the interleukin (IL) 23 subunit p19, but low levels of bioactive IL23 in the rheumatoid synovium: Differential expression and Toll-like receptor-(TLR) dependent regulation of the IL23 subunits, p19 and p40, in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(1):143–50. doi: 10.1136/ard.2007.082081
65. Chabaud M, Lubberts E, Joosten L, et al. IL-17 derived from juxta-articular bone and synovium contributes to joint degradation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* 2001;3:168–77. doi: 10.1186/ar294
66. Dalila AS, Mohd Said MS, Shaharir SS, et al. Interleukin-23 and its correlation with disease activity, joint damage, and functional disability in rheumatoid arthritis. *Kaohsiung J Med Sci.* 2014;30(7):337–42. doi: 10.1016/j.kjms.2014.02.010
67. Wang X, Lin Z, Wei Q, et al. Expression of IL-23 and IL-17 and effect of IL-23 on IL-17 production in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2009;29(11):1343–7. doi: 10.1007/s00296-009-0883-x
68. Mei Y, Pan F, Gao J, et al. Increased serum IL-17 and IL-23 in the patient with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2011;30(2):269–73. doi: 10.1007/s10067-010-1647-4
69. Chen WS, Chang YS, Lin KC, et al. Association of serum interleukin-17 and interleukin-23 levels with disease activity in Chinese patients with ankylosing spondylitis. *J Chin Med Assoc.* 2012;75(7):303–8. doi: 10.1016/j.jcma.2012.05.006
70. Gheita TA, El Gazzar II, El-Fishawy HS, et al. Involvement of IL-23 in enteropathic arthritis patients with inflammatory bowel disease: preliminary results. *Clin Rheumatol.* 2014;33(5):713–7. doi: 10.1007/s10067-013-2469-y
71. Saadoun D, Garrido M, Comarmond C, et al. Th1 and Th17 cytokines drive Takayasu Arteritis inflammation. *Arthritis Rheum.* 2015 Jan 20. doi: 10.1002/art.39037 [Epub ahead of print].
72. Weyand CM, Younge BR, Goronzy JJ. IFN- γ and IL-17: the two faces of T-cell pathology in giant cell arteritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23(1):43–9. doi: 10.1097/BOR.0b013e32833ee946
73. Xia L, Li B, Shen H, Lu J. Interleukin-27 and interleukin-23 in patients with systemic lupus erythematosus: possible role in lupus nephritis. *Scand J Rheumatol.* 2015;6:1–6. doi: 10.3109/03009742.2014.962080
74. Huang X, Hua J, Shen N, et al. Dysregulated expression of interleukin-23 and interleukin-12 subunits in systemic lupus erythematosus patients. *Mod Rheumatol.* 2007;17:220–3. doi: 10.3109/s10165-007-0568-9
75. Puwiprom H, Hirankarn N, Sodsai P, et al. Increased interleukin-23 receptor(+) T cells in peripheral blood mononuclear cells of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:215. doi: 10.1186/ar3194
76. Ruggeri RM, Saitta S, Cristani M, et al. Serum interleukin-23 (IL-23) is increased in Hashimoto's thyroiditis. *Endocr J.* 2014;61(4):359–63. doi: 10.1507/endocrj.EJ13-0484
77. Chen JM, Jiang GX, Li QW, et al. Increased serum levels of interleukin-18, -23 and -17 in chinese patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2014;38(5–6):321–9. doi: 10.1159/000360606
78. Vaccaro M, Cannavo SP, Imbesi S, et al. Increased serum levels of interleukin-23 circulating in patients with non-segmental generalized vitiligo. *Int J Dermatol.* 2014 Nov 27. doi: 10.1111/ijd.12392 [Epub ahead of print].
79. Leonardi S, Cuppari C, Manti S, et al. Serum interleukin 17, interleukin 23, and interleukin 10 values in children with atopic eczema/dermatitis syndrome (AEDS): Association with clinical severity and phenotype. *Allergy Asthma Proc.* 2015;36(1):74–81. doi: 10.2500/aap.2015.36.3808
80. Yu C, Gong X, Yang Q, et al. The serum IL-23 level predicts the response to pegylated interferon therapy in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int.* 2014 Oct 14; doi: 10.1111/liv.12701 [Epub ahead of print].
81. Ashrafi Hafez A, Ahmadi Vasmehjani A, Baharlou R, et al. Analytical assessment of interleukin-23 and -27 cytokines in healthy people and patients with hepatitis C virus infection (genotypes 1 and 3a). *Hepat Mon.* 2014 Sep 27;14(9):e21000. doi: 10.5812/hepatmon.21000
82. Jia R, Tang M, Qiu L, et al. Increased Interleukin-23/17 Axis and C-reactive protein are associated with severity of acute pancreatitis in patients. *Pancreas.* 2015;44(2):321–5. doi: 10.1097/MPA.0000000000000284
83. Wong CK, Lit LC, Tam LS, et al. Hyperproduction of IL-23 and IL-17 in patients with systemic lupus erythematosus: implications for Th17-mediated inflammation in auto-immunity. *Clin Immunol.* 2008;127:385–93. doi: 10.1016/j.clim.2008.01.019
84. Alibaz-Oner F, Yentür SP, Saruhan-Direskeneli G, Direskeneli H. Serum cytokine profiles in Takayasu's arteritis: search for biomarkers. *Clin Exp Rheumatol.* 2014 Dec 1 [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25436391.
85. Du J, Li Z, Shi J, Bi L. Associations between serum interleukin-23 levels and clinical characteristics in patients with systemic lupus erythematosus. *J Int Med Res.* 2014;42(5):1123–30. doi: 10.1177/0300060513509130
86. Wilde B, Thewissen M, Damoiseaux J, et al. Th17 expansion in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): the role of disease activity, immune regulation and therapy. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(5):R227. doi: 10.1186/ar4066