

# РЕЗУЛЬТАТЫ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ ИММУНОЦИТОВ И УРОВНЯ ИНТЕРЛЕЙКИНА-17 В СЛЮНЕ У КУРИЛЬЩИКОВ С РАННИМИ ФОРМАМИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Алтынбаева Е.И.<sup>1</sup>, Теплова С.Н.<sup>2</sup>, Коченгина С.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГУЗ ЦМСЧ-71 ФМБА, Поликлиника № 3, г. Озерск, Челябинская область

<sup>2</sup> ЧГМА, Кафедра клинической иммунологии и аллергологии, г. Челябинск

<sup>3</sup> ГЛПУЗ ЧОДКБ, лаборатория клинической диагностики, г. Челябинск

**Резюме.** Целью исследования является выявление нарушений иммунного гомеостаза в мукосаливарной области с помощью цитофлуориметрического анализа популяционного состава иммуноцитов и иммуноферментного количественного анализа уровня интерлейкина-17 в слюне у курящих пациентов, работающих на радиохимическом предприятии, с ранними формами хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) вне обострения. Под постоянным наблюдением в течение последних десяти лет находился контингент пациентов с ранними формами ХОБЛ (144 человека), работающих на радиохимическом предприятии, а также 264 человека, не имеющих признаков ХОБЛ, но курящих, сопоставимых с основной группой по возрасту, полу, условиям труда, индексу и стажу курения. В настоящее исследование было включено 23 человека из основной группы и 10 человек из группы сравнения для анализа состава иммуноцитов слюны с помощью метода проточной цитофлуориметрии. Выборка пациентов для лабораторного исследования проводилась с помощью простейшего генератора случайных чисел. В слюне определяли общее число лейкоцитов, среднее число которых у пациентов составило  $2,4 \cdot 10^6/\text{мл}$ . Далее слюну подвергали последовательному фильтрованию через пористые фильтры фирмы «Becton Dickinson». Последующее исследование проводилось на аппарате «BD FACSCanto II» с помощью наборов моноклональных антител с флуоресцентными метками 4-х видов. Учет субпопуляций иммуноцитов слюны проводился в жизнеспособных клетках, экспрессирующих маркер CD45.

Выявлен существенный рост числа клеток  $\text{CD3}^+\text{CD8}^-$  (25,85% против 1,4% в контрольной группе при  $p = 0,049$ ), а также  $\text{CD3}^+\text{CD4}^+$  (3,3% против 0,6% при  $p = 0,049$ ) у пациентов с ХОБЛ, что свидетельствует об увеличении общего числа Т-лимфоцитов и Т-хелперов без повышения количества цитотоксических клеток в мукосаливарной области, подвергающейся у курильщиков с ХОБЛ постоянному воздействию табачного дыма. Полученные факты позволяют предполагать участие  $\text{CD3}^+\text{CD4}^+$  лимфоцитов в патогенезе воспалительных изменений при ХОБЛ. У пациентов с ХОБЛ в сопоставлении с группой сравнения обнаружено повышение уровня IL-17, свидетельствующее об активации секреторной функции одной из субпопуляций  $\text{CD3}^+\text{CD4}^+$  лимфоцитов, а именно Т-хелперов 17.

**Ключевые слова:** ХОБЛ, иммуноциты слюны, метод проточной цитофлуориметрии, IL-17, Т-хелперы.

*Altynbaeva E.I., Teplova S.N., Kochengina S.A.*

QUANTITATIVE EVALUATION OF IMMUNOCYTES AND INTERLEUKIN-17 LEVELS IN SALIVA FROM SMOKERS AT THE EARLY STAGES OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

**Адрес для переписки:**

Алтынбаева Екатерина Ивановна  
456780, г. Озерск, Челябинская область,  
пр. Победы, 12, кв. 13.  
Тел.: (35130) 4-66-34.  
E-mail: katealt@mail.ru

**Abstract.** The study was focused on identification of disorders in immune homeostasis in the mucosalivary area, using cytofluorometric analysis of immune cell populations and quantitative enzyme immunoassay for interleukin-17 in saliva of radiochemical facility workers with a history of smoking, being at initial stages of chronic

obstructive pulmonary diseases (COPD) without exacerbations. We have observed a cohort of COPD patients (144 workers), as well as a group of 264 smoking individuals without any signs of COPD. The study and control groups have been matched by age, gender, working conditions, smoking index and clinical history. During the last ten years, the persons under study were subject to a regular follow-up. The current study included twenty-three patients from the main group and ten individuals from the group of comparison. Analysis of immunocytes in saliva was performed by means of flow cytometry. The patients for laboratory studies were selected in a random manner. Total amounts of leukocytes was measured in saliva, providing a mean value of  $2.4 \cdot 10^6/\text{ml}$ , followed by filtration of saliva through porous filters (Becton Dickinson). Cytofluorimetric analysis was performed by means of BD FACSCanto II machine, using a kit of appropriate monoclonal antibodies, thus allowing of a four-colour fluorescence analysis. The salivary immune cell subpopulations were scored with viable cells, positive for  $\text{CD}4^+$ . A significant increase in amounts of  $\text{CD}^+\text{CD}8^-$  (25.85% versus 1.4% in the control group,  $p = 0.049$ ) and in  $\text{CD}^+\text{CD}^+$  (3.3% versus 0.6%,  $p = 0.049$ ) was noted in COPD patients, hence presuming an increase in total amounts of T-lymphocytes and T-helpers, without any enhancement of cytotoxic cell populations in the mucosal region, being permanently exposed to tobacco smoke in the smokers with COPD. The obtained findings let us to assume an involvement of  $\text{CD}^+\text{CD}^+$  lymphocytes in pathogenesis of inflammatory alterations at COPD. An increased level of IL-17 was revealed in COPD patients group, versus those smokers, who had no clinical signs of COPD, thus suggesting activation of secretory functions in a subpopulation of  $\text{CD}^+\text{CD}^+$  lymphocytes (i.e., Th17). (*Med. Immunol.*, vol. 12, N 4-5, pp 399-404)

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease (COPD), salivary immunocytes, flow cytometry, IL-17, T helper cells.

## Введение

Слизистые оболочки верхних дыхательных путей являются входными воротами и областью персистенции различных микробных возбудителей. Пограничное положение слизистых мембран определяет их ведущую роль в антимикробном ответе организма, тип которого зависит от характера антигена и меняется под влиянием различных агентов внешней биологически агрессивной среды. Опасная зависимость человека от курения табака существенно ослабляет противомикробную защиту слизистых оболочек в результате нарушения антиколонизационного и микробоцидного барьера, а также вследствие действия на миграцию и секреторную функцию фагоцитирующих клеток, способствующих элиминации чужеродных агентов и накоплению эндогенных флогенных факторов иммунного происхождения [1-5].

Успехи в развитии высокотехнологичных лабораторных методов исследования определяют возможность точного количественного анализа иммунных белков, продуцируемых на уровне мукозассоциированной лимфоидной ткани в респираторном тракте, в слюнной жидкости, как в условиях нормы, так и при развитии патологии. Новые возможности открываются при исследовании клеточного состава секретов с помощью проточной цитофлуориметрии. Изучение иммунных показателей слюны при заболеваниях, для которых ведущим фактором риска является интенсивное табакокурение, представляет интерес, во-первых, в связи с неинвазивным взятием исследуемого материала и, во-вторых,

в связи с непосредственным воздействием табачного дыма на слизистые оболочки двух областей: ротовой полости и бронхолегочной системы, что делает перспективным использование слюны для оценки состояния системы мукозального иммунитета этих областей в условиях нормы и патологии.

Целью исследования является выявление нарушений иммунного гомеостаза в мукозальной области с помощью цитофлуориметрического анализа популяционного состава иммунцитов и количественного определения уровня интерлейкина-17 в слюне у курящих пациентов, работающих на радиохимическом предприятии, с ранними формами ХОБЛ вне обострения.

## Материалы и методы

Настоящее исследование проводилось в рамках плановых периодических медосмотров в условиях специализированного отделения профилактики заводской поликлиники ФГУЗ ЦМСЧ-71 ФМБА России. Под постоянным наблюдением в течение последних десяти лет находится контингент пациентов с ранними формами ХОБЛ (144 человека), работающих на радиохимическом предприятии, а также 264 человека, не имеющих признаков ХОБЛ, но курящих, сопоставимых с основной группой по возрасту, полу, условиям труда, индексу и стажу курения. Диагноз хронической обструктивной болезни легких устанавливался в соответствии со стандартами диагностики GOLD (2003, 2006), Федеральной программой «Хроническая обструктивная болезнь легких» (2004) и Стандартами по диагностике и лечению

больных хронической обструктивной болезнью легких (2005). Критериями диагностики ранних стадий ХОБЛ были: анамнестические указания на воздействия факторов риска; наличие/отсутствие хронических симптомов (кашель, мокрота, одышка); физикальные данные (жесткое дыхание, наличие сухих хрипов); показатели функции внешнего дыхания (снижение показателя FEV1/FVC < 70%).

Для оценки стадии ХОБЛ использовался тест с бронхолитиком, прирост ОФВ1 < 12% (и < 200 мл) по сравнению с исходным значением после ингаляции 400 мкг сальбутамола. Критерии I и II стадии устанавливали по функциональным показателям ОФВ1 > 80% (ХОБЛ I, легкая) и 50% < ОФВ1 < 80% (ХОБЛ II, средняя).

С помощью простейшего генератора случайных чисел в настоящее исследование было отобрано 23 человека из основной группы и 10 человек из группы сравнения для лабораторного анализа слюны.

Забор слюны проводили утром, натощак, через 10 минут после полоскания ротовой полости водой в сухие стеклянные флаконы без стимуляции слюноотделения. Исследование образца слюны проводилось не позднее двух часов после забора материала, сохраняемого при температуре около +4 °С.

Подготовка исследуемой слюны и определение клеточного состава иммуноцитов слюны с помощью проточного цитофлуориметра «BD FACSCanto II» проводилась по разработанной методике, на которую получена приоритетная справка на изобретение № 2008120724 от 23.05.08 (Теплова С.Н., Коченгина С.А. и соавт.). Процесс подготовки проб проводился с помощью отмывочной технологии с использованием RPMI с бикарбонатом. Для анализа популяционного состава иммунных клеток слюны использовали наборы моноклональных антител (МКАТ), меченых флуоресцентными красителями 4-х видов: Fluorescein isothiocyanate (FITC); Phycoerythrin (PE); Peridin-chlorophyll protein (PerCP); Allophycocyanin (APC) фирмы «Becton Dickinson» серии «MultiTest», а также витального красителя 7-AAD.

При цитофлуориметрическом анализе клеточного состава слюны проводился учет не менее 10 000 событий. Число жизнеспособных клеток, экспрессирующих общелейкоцитарный линейно-ассоциированный дифференцировочный антиген CD45<sup>+</sup>, учитывалось с помощью красителя 7-AAD, а среди них следующие популяции иммуноцитов: гранулоциты (CD45<sup>+</sup>CD13<sup>+</sup>CD14<sup>-</sup>), моноциты (CD45<sup>+</sup>CD14<sup>+</sup>CD13<sup>-</sup>), Т-цитотоксические

лимфоциты (CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>), Т-хелперы (CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>), NK-клетки (CD45<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>16<sup>+</sup>).

Количество IL-17 у пациентов определяли в слюне иммуноферментным методом с тест-системой «Human IL-17A ELISA BMS2017 and BMS2017TEN» фирмы «Bender MedSystems» (Австрия) для исследования биологических жидкостей с учетом результатов на планшетном фотометре «Multiscan plus» (Labsystems) при длине волны 450 нм.

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета программы «Statistics», версия 6. Результаты представлены в таблицах в виде медианы и ее квартильного размаха. Межгрупповые сравнения проводились согласно тестам Манна–Уинтни и Колмогорова–Смирнова. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Особенностью изучаемой биологической жидкости и ее клеточного состава является высокая вязкость слюны и наличие в ней наряду с иммунными клетками большого числа эпителиоцитов и клеточного дебриса, что потребовало разработки специального метода цитофлуориметрического анализа иммуноцитов слюны и подготовки проб с обязательным применением отмывочной технологии, с выделением гейта жизнеспособных клеток, экспрессирующих дифференцировочный маркер CD45. Соотношение CD45<sup>+</sup> и CD45<sup>-</sup> клеток и клеточного дебриса в слюне демонстрирует рисунок 1, а гейт жизнеспособных клеток с линейным дифференцировочным маркером CD45<sup>+</sup> представлен на рисунке 2.

Результаты цитофлуориметрического анализа популяций иммунных клеток слюны приведены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, различий в содержании относительного и абсолютного количества жизнеспособных клеток в слюне у лиц сравниваемых групп не было обнаружено, их число составляло около 25% у лиц основной группы и 18% в группе сравнения ( $p > 0,05$ ).

Использование нескольких видов моноклональных антител и флуоресцентных меток позволило определить у лиц двух сравниваемых групп численность отдельных жизнеспособных популяций иммуноцитов в слюне, экспрессирующих общелейкоцитарный линейно-ассоциированный дифференцировочный антиген CD45<sup>+</sup>. Как видно из таблицы 1, у обследуемых лиц обеих групп преобладающей популяцией в слюне являются гранулоцитарные клетки с фенотипом (CD45<sup>+</sup>CD13<sup>+</sup>CD14<sup>-</sup>), составляющие 88-95% от числа жизнеспособных лейкоцитов мукоса-

ТАБЛИЦА 1. РЕЗУЛЬТАТЫ ЦИТОФЛУОРОМЕТРИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ПОПУЛЯЦИЙ ИММУННЫХ КЛЕТОК В СЛЮНЕ У КУРЯЩИХ ПАЦИЕНТОВ С РАННИМИ ФОРМАМИ ХОБЛ И В ГРУППЕ СРАВНЕНИЯ

Показатель	Основная группа, n = 23		Контроль, n = 10		p
	Me	Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub>	Me	Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub>	
Лейкоциты (абс*10 <sup>6</sup> )	2,40	1,75-2,90	2,43	2,20-2,65	0,944
Жизнеспособные клетки (L-vital) (%)	25,20	18,70-41,60	18,85	7,40-30,30	0,482
CD45 <sup>+</sup> CD13 <sup>+</sup> CD14 <sup>-</sup> (%)	88,80	39,25-95,50	95,35	93,70-97,00	0,261
CD45 <sup>+</sup> CD14 <sup>+</sup> CD13 <sup>-</sup> (%)	0,00	0,00-0,02	0,00	0,00-0,00	0,440
CD45 <sup>+</sup> CD13 <sup>+</sup> CD14 <sup>+</sup> (%)	5,60	2,00-58,25	1,15	1,00-1,30	0,160
CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> (%)	2,25	0,35-5,00	0,20	0,10-0,30	0,205
CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> (%)	3,30	2,20-10,15	0,60	0,00-1,20	0,049
CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> 8 <sup>+</sup> (%)	0,20	0,05-0,75	0,15	0,00-0,30	0,617
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	9,51	6,67-42,50	4,0	1,00-4,00	0,045
CD45 <sup>+</sup> CD19 <sup>+</sup> (%)	3,35	1,10-6,85	0,70	0,30-1,10	0,182
CD45 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>-</sup> (%)	0,75	0,15-1,85	0,00	0,00-0,00	0,106
CD45 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> CD16 <sup>-</sup> (%)	44,15	17,75-74,90	31,90	0,60-63,20	0,433
CD45 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> (%)	5,20	1,45-21,20	29,80	0,90-58,70	0,602

ливарной области. В значительно меньшей степени представлены в слюне макрофаги (5,6% в 1-й группе и 1,15% во 2-й группе) и лимфоциты (5,7% в 1-й группе и 0,9% во 2-й группе).

Не установлено различий между сравниваемыми группами по относительному и абсолютному количеству гранулоцитов (CD13<sup>+</sup>CD14<sup>-</sup>), макрофагов (CD14<sup>+</sup>CD13<sup>+</sup>), по численности клеток с маркерами естественных киллеров (с одинарной и двойной позитивностью по маркерам CD16<sup>+</sup> и CD56<sup>+</sup>), а также по числу В-лимфоцитов (CD19<sup>+</sup>).

У рабочих радиохимического предприятия — курильщиков с ранними формами ХОБЛ в сопоставлении с работниками этого же предприятия — курильщиками, не имеющими признаков ХОБЛ, выявлен существенный рост в слюне числа CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> лимфоцитов (3,3% против 0,6% в группе сравнения, при  $p = 0,049$ ), что свидетельствует о достоверном увеличении абсолютного и относительного числа лимфоцитов с маркерами Т-хелперов без изменения численности цитотоксических клеток в мукосливарной зоне.

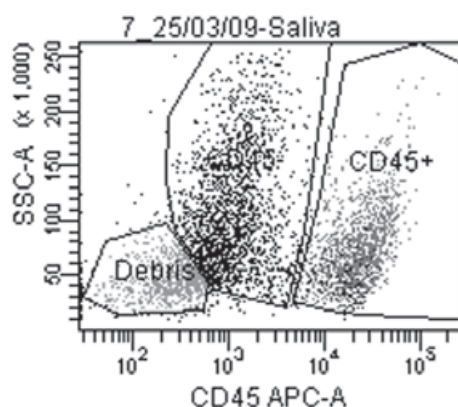
Таким образом, результаты анализа популяционного спектра иммуноцитов слюны по-

зволяют заключить, что в слюне у курильщиков с признаками ХОБЛ и без проявлений респираторной патологии, работающих в одинаковых условиях радиохимического предприятия, пул жизнеспособных лейкоцитов невелик и составляет не более 20-25% от общего числа клеток, соответственно присутствует большое число клеточного дебриса. Среди жизнеспособных клеток преобладают гранулоциты, составляющие у всех обследуемых 88-95% от общего числа иммуноцитов слюны. Различия в составе иммунных клеток слюны между лицами с ранними формами ХОБЛ и контрольной группой курильщиков без респираторной патологии проявляются достоверным преобладанием популяции лимфоцитов с маркерами Т-хелперов.

Далее было предпринято определение уровня IL-17 в слюне, который продуцируется относительно новой линией Т-клеток, Th17, относящихся к CD4<sup>+</sup> лимфоцитам [6].

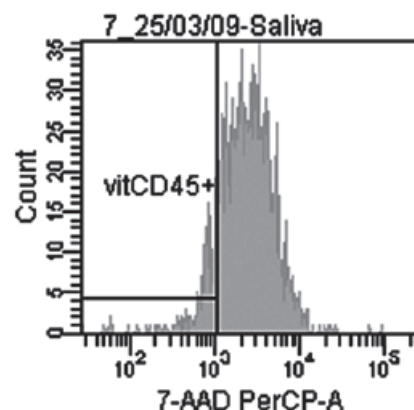
Эффекторные молекулы, продуцируемые этими клетками, включают IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-26. Интерлейкин-17 (IL-17) был открыт в 1993 году, а в 1995 году был открыт рецептор к нему [7] и была установлена биологическая активность





**Рисунок 1. Распределение CD45<sup>+</sup> клеток слюны при цитофлуориметрическом исследовании**

**Примечание.** Ось x – единицы измерения интенсивности флуоресценции флуорохрома APC (аллофикоцианина). Ось y – единицы оптической плотности, отражающие показатель бокового светорассеяния SSC (side scatter).



**Рисунок 2. Гейт CD45<sup>+</sup> жизнеспособных клеток слюны**

**Примечание.** Ось x – единицы измерения интенсивности флуоресценции флуорохрома Per CP (пиридин, хлорофилл) и витального красителя 7-AAD (7-Amino-actinomycin D). Ось y – абсолютное число событий (клеток).

IL-17, которая проявляется во влиянии на гранулоцитопоз, на защиту против внеклеточных патогенов. IL-17F и IL-22 регулируют продукцию антимикробных протеинов в эпителии слизистых оболочек. IL-17A стимулирует эпителиальные клетки бронхов, венозные эндотелиальные клетки человека, приводит к продукции и освобождению IL-8, который проявляет выраженный хемоаттрактантный эффект и влияет на выход нейтрофилов в область накопления хемокинов [7]. Дополнительно IL-17 регулирует экспрессию специфических хемокиновых лигандов CXCR1, CXCR2 на фибробластах, эпителиальных клетках, влияющих на миграцию лейкоцитов в область слизистых оболочек. Введение IL-17 в эксперименте в легкие или синовиальную жидкость усиливает аккумуляцию нейтрофилов в сайтах накопления интерлейкина. Результаты определения интерлейкина-17 в слюне представлены в таблице 2.

Как следует из приведенных данных, в слюне рабочих 1-й группы с ранними формами ХОБЛ выявлено повышенное содержание IL-17, который секретируется Т-хелперами 17. Далее был проведен корреляционный анализ взаимосвязи между численностью изучаемых иммунных клеток в слюне и уровнями IL-17 в данной биологической жидкости.

Установлены достоверные прямые позитивные корреляционные связи умеренной силы между уровнями интерлейкина-17 и численностью Т-хелперов, как в процентном, так и абсолютном выражении, что косвенно подтверждает ведущую роль CD4 клеток в продукции соответствующего интерлейкина у курящих лиц.

Таким образом, при цитофлуориметрической оценке иммунных клеток ротовой полости у курильщиков, имеющих признаки развития ранних стадий ХОБЛ, в отличие от группы сравнения, включающей лиц того же пола и возраста, работающих на том же предприятии и имеющих такой же стаж курения, но без симптомов ХОБЛ установлено единственное достоверное отличие по числу изучаемых популяций лимфоцитов увеличение в слюне числа лимфоцитов с маркерами Т-хелперов (CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>). Одновременно в слюне у рабочих с ХОБЛ обнаружено повышение уровня IL-17 в сопоставлении с группой сравнения. При этом установленный рост IL-17 в слюне у лиц с ХОБЛ коррелирует с общим числом CD4<sup>+</sup> клеток в слюне, что позволяет с большой долей вероятности предполагать активацию секреторной функции одной из субпопуляций CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> лимфоцитов, а именно Т-хелперов-17. Рост числа CD4<sup>+</sup> клеток и уровня IL-17 при ХОБЛ нами зафиксирован в слюне,

**ТАБЛИЦА 2. УРОВЕНЬ IL-17 В СЛЮНЕ ПАЦИЕНТОВ С ХОБЛ**

Показатель	Группа с ХОБЛ, n = 23		Группа сравнения, n = 10		p
	Me	Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub>	Me	Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub>	
IL-17 пг/мл	0,6	0,09-0,6	0,2	0,06-0,4	0,04

однако, мукозаливарный регион является индуктивной зоной мукозоассоциированной лимфоидной ткани, входными воротами для многих патогенов, нереплицирующихся антигенов и аллергенов в организм, частью общей системы защиты слизистых оболочек верхних дыхательных путей, что позволяет предполагать аналогичные изменения в других биологических жидкостях, в частности, в секретах примыкающей области бронхоассоциированной лимфоидной ткани.

В результате проведенных исследований установлено, что особенностью клеточного состава иммуноцитов слюны у курящих лиц с ранними формами ХОБЛ является превалирование хелперной популяции и соответственно высокое соотношение  $CD4^+/CD8^+$ , в этой группе выявлено более высокое содержание IL-17 в слюне в сопоставлении с группой сравнения - курящих лиц, не имеющих признаков ХОБЛ.

## Список литературы

1. Вопросы современной проточной цитометрии. Клиническое применение / Под редакцией С.В. Хайдукова, С.В. Зурочки — Челябинск, 2008. — 195 с.
2. Игнатова Г.Л. Состояние иммунного статуса у больных хроническим бронхитом // Факторы клеточного и гуморального иммунитета при различных патологических и физиологических состояниях. Тезисы Республиканской научной конференции. — Челябинск, 1992. — 42 с.
3. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. — 2004. — Т. 3, № 2. — С. 16-23.
4. Теплова С.Н., Алексеев Д.А. Секреторный иммунитет. — Челябинск, 2002. — С. 143-155.
5. Шварцман Я.С., Хазенсон Л.Б. Местный иммунитет. — М., 1978. — 224 с.
6. Ley K., Smith E., Stark M.A. IL-17A-producing neutrophil-regulatory Th lymphocytes // Immunol. Res. — 2006. — Vol. 34, N 3. — P. 229-242.
7. Aujla S.J., Dubin P.J., Kolls J.K. Th17 cells and mucosal host defense // Semin Immunol. — 2007. — N 19. — P. 362-371.
8. Abastado J.P. Apoptosis: function and regulation of cell death // Res. Immunol. — 1996. — N 147. — P. 443-456.
9. Arends M.J., Wyllie A.H. Apoptosis. Mechanism and role in pathology // Intern Rev Exp Pathol. — 1991. — N 32. — P. 223-254.
10. Harrington L.E., Hatton R.D., Mangan P.R., Turner H., Murphy T.L., Murphy K.M., Weaver C.T. Interleukin-17 producing  $CD4^+$  effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages // Nat Immunol. — 2005. — Vol. 6, N 11. — P. 1123-1132.
11. Magno G., Joris I. Apoptosis, oncosis, necrosis // Amer. J. Pathol. — 1995. — Vol. 146, N 1. — P. 3-15.
12. Weaver C.T., Harrington L.E., Mangan P.R., Gavrieli M., Murphy K.M. Th17: an effector  $CD4^+$  T cell lineage with regulatory T cell ties // Immunity. — 2006. — Vol. 24, N 6. — P. 677-688.

поступила в редакцию 09.12.2009

отправлена на доработку 11.02.2010

принята к печати 15.02.2010