



Роль IL-23 в развитии Th17-лимфоцитов у пациентов с туберкулезом легких

Т. Е. КОНОНОВА, О. И. УРАЗОВА, В. А. СЕРЕБРЯКОВА, С. П. ЧУМАКОВА,
О. А. ВАСИЛЬЕВА, А. Е. САНИНА

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Томск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить роль IL-23 в развитии Th17-лимфоцитов у пациентов с различными клинико-патогенетическими вариантами туберкулеза легких.

Материалы и методы. Обследовано 165 пациентов с туберкулезом легких (ТБЛ). Материалом для исследования являлась венозная кровь. Центрифугированием выделяли мононуклеарные лейкоциты и осуществляли экстракцию моноцитов и их трансформацию в дендритные клетки. Твердофазным иммуноферментным методом определяли концентрацию IL-23 в супернатантах культуральных суспензий дендритных клеток. Методом проточной цитофлуориметрии проводили иммунофенотипирование Th17-лимфоцитов (CD4+CD161+IL-17A+ клеток). Методом ПЦР в режиме реального времени определяли экспрессию гена транскрипционного фактора RORC2 в лимфоцитах.

Результаты. У пациентов с инфильтративным лекарственно-чувствительным и лекарственно-устойчивым ТБЛ на фоне нормопродукции IL-23 дендритными клетками регистрируется повышение содержания Th17-лимфоцитов в крови и уровня мРНК гена транскрипционного фактора этих клеток – RORC2. Течение диссеминированного ТБЛ (вне зависимости от лекарственной чувствительности возбудителя) сопровождается выраженным снижением концентрации IL-23 *in vitro* и отсутствием реакции со стороны Th17-лимфоцитов.

Ключевые слова: IL-23, Th17-лимфоциты, инфильтративный туберкулез легких, диссеминированный туберкулез легких, лекарственно-чувствительный, лекарственно-устойчивый туберкулез.

Для цитирования: Кононова Т.Е., Уразова О.И., Серебрякова В.А., Чумакова С.П., Васильева О.А., Санина А.Е. Роль IL-23 в развитии Th17-лимфоцитов у пациентов с туберкулезом легких // Туберкулез и болезни легких. – 2023.– Т. 101, № 5. – С. 45–50. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-5-45-50>

The Role of IL-23 in the Development of Th17 Lymphocytes in Pulmonary Tuberculosis Patients

T.E. KONONOVA, O.I. URAZOVA, V.A. SEREBRYAKOVA, S.P. CHUMAKOVA, O.A. VASILYEVA, A.E. SANINA

Siberian State Medical University, Russian Ministry of Health, Tomsk, Russia

ABSTRACT

The objective: to evaluate the role of IL-23 in the development of Th17 lymphocytes in patients with different clinical and pathogenetic forms of pulmonary tuberculosis.

Subjects and Methods. 165 pulmonary tuberculosis patients were examined. Venous blood was used for tests. Mononuclear leukocytes were isolated by centrifugation and monocytes were extracted and transformed into dendritic cells. The concentration of IL-23 in the supernatants of culture suspensions of dendritic cells was determined by ELISA. Immunophenotyping of Th17 lymphocytes (CD4+CD161+IL-17A+ cells) was performed by flow cytometry. Real-time PCR was used to determine the expression of the RORC2 transcription factor gene in lymphocytes.

Results. In patients with infiltrative drug susceptible and drug resistant pulmonary tuberculosis against the background of normal production of IL-23 by dendritic cells, an increase in blood level of Th17 lymphocytes and the level of mRNA of the RORC2 transcription factor gene was registered. The course of disseminated pulmonary tuberculosis (regardless of drug susceptibility and resistance) is associated with pronounced decrease in the concentration of IL-23 *in vitro* and the absence of response from Th17 lymphocytes.

Key words: IL-23, Th17 lymphocytes, infiltrative pulmonary tuberculosis, disseminated pulmonary tuberculosis, drug susceptible tuberculosis, drug resistant tuberculosis.

For citation: Kononova T.E., Urazova O.I., Serebryakova V.A., Chumakova S.P., Vasilyeva O.A., Sanina A.E. The role of IL-23 in the development of Th17 lymphocytes in pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, vol. 101, no. 5, pp. 45–50 (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-5-45-50>

Для корреспонденции:
Кононова Татьяна Евгеньевна
E-mail: kononova.te@gmail.com

Correspondence:
Tatyana E. Kononova
Email: kononova.te@gmail.com

Введение

На данный момент не вызывает сомнений, что развитие воспалительного процесса, вызванного инфекционными возбудителями, в частности *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), происходит вследствие нарушений иммунологической реактивности организма. Экспансия *M. tuberculosis* и клиническая манифестация заболевания обусловлены несостоятельностью врожденного и патологическим течением адаптивного противотуберкулезных иммунных ответов, где главная роль отводится Т-лимфоцитам-хелперам (Th) типа 1 [1, 2, 3, 4, 9]. Однако в ходе развития противоинфекционного иммунитета «наивные» CD4+ Т-лимфоциты (Th0-лимфоциты) способны дифференцироваться в различных направлениях, и исход этого процесса зависит от многих факторов: силы антигенной стимуляции, взаимодействия антигенпрезентирующих клеток (АПК) с «наивными» CD4+ Т-лимфоцитами, последующей активацией сигнальных путей под действием цитокинового микроокружения и скоординированной работы транскрипционных факторов. Таким образом, помимо Th1-лимфоцитов, могут образовываться и другие субпопуляции Т-клеток, оказывающие влияние на реализацию антигенспецифического иммунного ответа [8, 11, 12, 13].

Последние несколько лет предметом пристального внимания являются Th17-лимфоциты. Установлено, что данные клетки принимают участие в защите организма человека от внутриклеточных патогенов. Происходящая при инфицировании *M. tuberculosis* активация Th17-лимфоцитов и их вовлечение в регуляцию воспалительного процесса на уровне бронхоальвеолярного тракта имеет важное значение в развитии противоинфекционного иммунитета дыхательных путей. Известно, что развитие Th17-лимфоцитов индуцируется трансформирующим фактором роста (TGF) β , интерлейкином (IL) 1 β и IL-6, при этом влияние IL-23 на дифференцировку этих клеток еще обсуждается [6, 7, 14, 16]. IL-23 вырабатывается АПК (дендритными клетками и макрофагами) в ответ на активацию антигеном. Ранее, в экспериментальной модели на мышах, было показано, что IL-23 является ключевым цитокином в инициации дифференцировки Th17-лимфоцитов [17]. Однако результаты последних исследований установили, что рецептор к данному цитокину – IL-23R экспрессируется после начала дифференцировки «наивных» CD4+ Т-лимфоцитов в направлении Th17-клеток. В свою очередь, связывание IL-23 с рецептором инициирует передачу сигнала, что приводит к возрастанию экспрессии гена, регулирующего дифференцировку Th17-лимфоцитов: транскрипционного фактора RORC2 и главного цитокина этих клеток – IL-17. Это свидетельствует о том, что роль IL-23, ско-

рее всего, следует рассматривать в поддержании жизнеспособности, увеличении количества и функциональной активности уже прошедших дифференцировку Th17-лимфоцитов [5, 9]. Таким образом, учитывая важную роль Th17-лимфоцитов в формировании иммунного ответа против *M. tuberculosis*, особенно актуальным является исследование факторов, определяющих их развитие и функциональную активность в условиях инфекционного процесса. В ответ на активацию антигеном дендритные клетки и макрофаги синтезируют цитокины семейства IL-12, которые играют решающее значение в дифференцировке Th-лимфоцитов, регуляции и последующем развитии адаптивного иммунного ответа. Помимо IL-12, членом данного семейства являются IL-23 и IL-27 [10, 12, 15]. Информация относительно роли IL-12 в потенцировании реакций клеточного иммунного ответа достаточно широко представлена в современной литературе, однако значение IL-23 в регуляции иммунитета на сегодняшний день освещено недостаточно.

Цель исследования

Оценить роль IL-23 в развитии Th17-лимфоцитов у пациентов с различными клинико-патогенетическими вариантами туберкулеза легких.

Материалы и методы исследования

В настоящую работу включены данные, полученные при обследовании 165 пациентов, госпитализированных в ОГАУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский центр». У всех пациентов (114 мужчин и 51 женщина, средний возраст – 42,67 \pm 9,81 лет) был впервые диагностирован туберкулез легких (ТБЛ). Распределение пациентов на группы происходило с учетом клинической формы заболевания: группа с инфильтративным ТБЛ (89 чел.) и группа с диссеминированным ТБЛ (76 чел.); и лекарственной чувствительности/устойчивости *M. tuberculosis* – подгруппы лекарственно-чувствительного (ЛЧ) и лекарственно-устойчивого (ЛУ) ТБЛ. В группу сравнения вошли 55 здоровых добровольцев, имеющие аналогичное общей группе больных туберкулезом распределение по полу (37 мужчин и 18 женщин) и возрасту (41,93 \pm 10,09 лет).

В качестве материала для исследования служила венозная кровь, взятая в объеме 10 мл однократно, до назначения противотуберкулезной терапии. Используя метод центрифугирования, выделяли мононуклеарные лейкоциты из крови и осуществляли последующую экстракцию моноцитов применением градиенты плотности фиколла ($\rho=1,077$ г/см³, ООО «БиолоТ», Россия) и перколла ($\rho=1,131$ г/см³, «Sigma», США) соответственно. Трансформацию моноцитов крови в дендритные клетки проводили

в 24-луночных планшетах (внося в каждую ячейку 1×10^6 клеток/мл) с использованием индукторов трансформации: рекомбинантного IL-4, рекомбинантного колониестимулирующего фактора гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF) и липополисахарида в дозах 20 нг/мл, 20 нг/мл и 5 мг/мл соответственно («Sigma», США) в CO₂-инкубаторе при температуре 37 °C и 5% CO₂. Образование зрелых дендритных клеток (количество клеток, экспрессирующих CD209+ (маркер дендритных клеток) составляло 70 % и более) происходило на 6-е сутки культивирования. На 7-е сутки инкубационного процесса супернатанты культуральных суспензий дендритных клеток собирали для определения продукции IL-23. Измерение концентрации IL-23 *in vitro* осуществляли с использованием твердофазного иммуноферментного метода (ELISA) согласно протоколу фирмы-производителя тест-системы («R&D Systems», США).

Имунофенотипирование Th17-лимфоцитов (одновременно CD4, CD161, IL-17A позитивных клеток) в составе суспензии выделенных из крови мононуклеарных лейкоцитов проводили методом проточной цитофлуориметрии. Для этого клеточную суспензию предварительно стимулировали ФМА (4-форбол-12-миристат-13-ацетат) в сочетании с иономицином («Cell stimulation cocktail», «eBioscience», США), добавляя блокатор внутриклеточного транспорта протеинов («BD GolgiStop», «Becton Dickinson», США) в течение 4 ч при температуре 37 °C и 5% CO₂. Руководствуясь протоколами, предлагаемыми фирмой производителем флуоресцентных моноклональных антител, производили окрашивание клеток (метка PerCP для определения поверхностной молекулы CD4, метка FITC для определения поверхностной молекулы CD161, метка PE для определения внутриклеточного IL17A; «Becton Dickinson», США).

Экспрессию гена транскрипционного фактора RORC2 в лимфоцитах оценивали методом количественной полимеразной цепной реакции (режим реального времени). Сорбентно-колоночным методом («QIAGEN», Германия) выделяли тотальную РНК из мононуклеарных лейкоцитов. Далее на РНК матрице синтезировали комплементарную ДНК (кДНК), применяя реакцию обратной транскрипции («Синтол», Россия). Образовавшийся фрагмент кДНК амплифицировали, используя связывающий ДНК краситель SYBR Green I («Синтол», Россия). Ген β -ACTIN использовали как референсный. Результаты представляли в относительных единицах (отношение количества циклов амплификации гена RORC2 к числу циклов амплификации гена β -ACTIN).

Результаты исследования статистически обрабатывали с помощью пакета прикладных программ STATISTICA («StatSoft Russia», Россия). Статистическим критерием Шапиро-Уилка осуществляли проверку гипотезы о нормальном распределении

признака. Результаты представляли в виде медианы (Me), первого (25% (Q₁)) и третьего (75% (Q₃)) квартилей. Непараметрическим статистическим U-критерием Манна-Уитни оценивали достоверность различий независимых выборок. При уровне статистической значимости (p) менее 0,05 различия считали значимыми.

Результаты исследования

В ходе проведенного исследования *in vitro* секреции IL-23 дендритными клетками установлено снижение данного цитокина в группе с диссеминированным ТБЛ вне зависимости от ЛЧ/ЛУ *M. tuberculosis* по сравнению с группой здоровых добровольцев (в 3,9 (p₁=0,015) для ЛЧ и в 3,4 (p₁=0,045) раза для ЛУ туберкулеза) (табл. 1). При этом у пациентов из группы с инфильтративным ТБЛ (ЛЧ и ЛУ) продукция IL-23 дендритными клетками была сопоставимой с результатами в группе здоровых, но оказалась выше, чем у пациентов с диссеминированным ТБЛ (в 3,3 (p₂=0,004) и в 3,1 (p₂=0,041) раза) соответственно. (табл. 1).

Установлено, что биологическая активность IL-23 преимущественно направлена на популяцию CD4+ Т-лимфоцитов – Th17-лимфоциты. Как указывалось ранее, рецептор к IL-23 на поверхности Т-лимфоцитов появляется не сразу, а после инициации дифференцировки Th0-лимфоцитов [15, 16]. В этой связи предполагается, что IL-23 оказывает влияние на стабилизацию фенотипа и поддержание пролиферации уже дифференцированных Th17-лимфоцитов [12]. Показано, что под действием IL-23 происходит

Таблица 1. Продукция IL-23 дендритными клетками *in vitro* у пациентов с туберкулезом легких, Me (Q₁ – Q₃)
Table 1. IL-23 production by dendritic cells in pulmonary tuberculosis patients *in vitro*, Me (Q₁ – Q₃)

Группы		IL-23, пг/мл
Здоровые добровольцы		1237,76 (428,81–1737,02)
Больные инфильтративным туберкулезом легких	ЛЧ возбудитель	1061,50 (700,65–1770,50)
	ЛУ возбудитель	1145,57 (727,71–1953,64)
Больные диссеминированным туберкулезом легких	ЛЧ возбудитель	329,09 (269,08–337,71) p ₁ =0,015; p ₂ =0,004
	ЛУ возбудитель	359,11 (188,71–469,04) p ₁ =0,045; p ₂ =0,041

Примечание: уровень статистической значимости различий: p₁ – по сравнению с группой здоровых добровольцев; p₂ – по сравнению с группой больных инфильтративным туберкулезом легких. Здесь и в табл. 2

Note: the level of statistical significance of differences: p₁ – compared to the group of healthy volunteers; p₂ – compared to the group of infiltrative pulmonary tuberculosis patients. Here and in Table 2

Таблица 2. Содержание Th17-лимфоцитов в крови и экспрессия гена RORC2 в лимфоцитах у пациентов с туберкулезом легких, Me (Q₁ – Q₃)

Table 2. The blood level of Th17 lymphocytes and expression of the RORC2 gene in lymphocytes in pulmonary tuberculosis patients, Me (Q₁ – Q₃)

Группы		Th17-лимфоциты (CD4 ⁺ CD161 ⁺ IL17A ⁺), %	Уровень мРНК гена RORC2, отн. ед.
		$\times 10^9/\text{л}$	
Здоровые добровольцы		1,35 (1,08–2,79) 0,025 (0,021–0,049)	1,07 (0,08–4,92)
Больные инfiltrативным туберкулезом легких	ЛЧ <i>M. tuberculosis</i>	3,58 (1,91–4,80) $p_1=0,016$ 0,058 (0,036–0,090) $p_1=0,029$	3,73 (3,48–5,46) $p_1=0,048$
	ЛУ <i>M. tuberculosis</i>	5,59 (2,38–10,49) $p_1<0,001$; $p_3=0,043$ 0,123 (0,050–0,410) $p_1<0,001$; $p_3=0,031$	5,67 (2,02–8,02) $p_1=0,049$
Больные диссеминированным туберкулезом легких	ЛЧ <i>M. tuberculosis</i>	2,79 (1,42–3,11) 0,043 (0,022–0,057)	0,79 (0,06–3,14) $p_2=0,014$
	ЛУ <i>M. tuberculosis</i>	1,51 (0,73–2,39) $p_2=0,025$ 0,031 (0,012–0,044) $p_2=0,008$	0,72 (0,09–1,15) $p_2=0,015$

Примечание: p_3 – по сравнению с показателями в подгруппах больных с ЛЧ *M. Tuberculosis*.

Note: p_3 – compared to the parameters in subgroups of patients with drug susceptible *M. tuberculosis*.

активация и транслокация в ядро клетки транскрипционного фактора STAT3, что в последующем сопровождается экспрессией гена транскрипционного регулятора дифференцировки Th17-лимфоцитов – RORC2. Кроме того, IL-23 способствует экспрессии гена IL-17 – ключевого цитокина этих клеток. Ранее продемонстрировано повышение IL-17-секреторной активности Th17-лимфоцитов в ответ на действие IL-23 [10]. Помимо этого, предполагается, что поддержание в течение длительного времени в организме Т-клеток памяти, образующихся в результате иммунного ответа на возбудитель, также обусловлено действием IL-23 [10, 12].

При исследовании экспрессии гена транскрипционного регулятора дифференцировки Th17-лимфоцитов – транскрипционного фактора RORC2 в данном исследовании установлено, что в группе инfiltrативного ТБЛ (ЛЧ и ЛУ) имеется значимое его повышение относительно группы здоровых добровольцев в 3,5 ($p_1=0,048$) и 5,3 ($p_1=0,049$) раза соответственно (табл. 2). В группе диссеминированного ТБЛ уровень мРНК RORC2 в лимфоцитах оказался значительно ниже, чем в группе инfiltrативного ТБЛ (в 4,7 ($p_2=0,014$) в подгруппе ЛЧ возбудителя и в 7,9 ($p_2=0,015$) раза в подгруппе ЛУ возбудителя) (табл. 2).

В результате оценки содержания Th17-лимфоцитов в крови у пациентов группы с инfiltrативным

ТБЛ при ЛЧ и ЛУ возбудителе регистрировалось его повышение (относительное и абсолютное) по сравнению с группой здоровых добровольцев (в среднем в 2,6 ($p_1<0,05$) и в 4,7 ($p_1<0,001$) раза) соответственно (табл. 2). У пациентов группы с диссеминированным ТБЛ количество Th17-лимфоцитов в крови соответствовало группе здоровых добровольцев, однако оказалось ниже (при ЛУ *M. tuberculosis* в среднем в 3,9 ($p_2<0,05$) раза показателей в группе инfiltrативного ТБЛ (табл. 2).

Обращало на себя внимание, что наиболее выраженное повышение уровня мРНК RORC2 и количества Th17-лимфоцитов регистрировалось в подгруппе инfiltrативного ТБЛ с ЛУ *M. tuberculosis* в среднем в 1,9 ($p_3<0,05$) раза (табл. 2).

Осуществление Th17-лимфоцитами регуляции иммунного ответа происходит за счет секреции цитокинов – главным образом IL-17A. Выраженные эффекты этого цитокина обусловлены тем, что рецепторы к нему экспрессируются на большинстве клеток организма [5, 9]. Так, под действием IL-17A происходит выработка макрофагами провоспалительных цитокинов (таких как IL-1 β , IL-6, фактор некроза опухоли (TNF) α , колониестимулирующий фактор гранулоцитов (G-CSF)), секреция эпителиальными клетками хемокинов (CXCL-1, 2, 5, 8), продукция нейтрофилами антибактериальных пептидов. Кроме того, IL-17A способствует созреванию дендритных клеток, повышая экспрессию поверхностных рецепторных молекул [7, 14].

Таким образом, повышение количества Th17-лимфоцитов при инfiltrативном туберкулезе легких, характеризующимся меньшей степенью нарушений показателей иммунитета по сравнению с другими формами туберкулеза, на наш взгляд, может способствовать более благоприятному течению инфекционного процесса. Компенсируя функциональную неполноценность Th1-лимфоцитов, привлекая в очаг воспалительного процесса клетки врожденного иммунитета (макрофаги и нейтрофилы), активируя эпителиальные клетки, Th17-лимфоциты участвуют в формировании защитных иммунных реакций на уровне бронхоальвеолярного тракта при инфицировании *M. tuberculosis* [9, 14]. Подобная компенсаторная реакция со стороны Th17-лимфоцитов особенно важна для пациентов с лекарственно-устойчивым возбудителем, учитывая выраженный цитотоксический эффект в отношении иммунокомпетентных клеток крови ЛУ штаммов *M. tuberculosis*.

В свою очередь, снижение продукции IL-23 дендритными клетками и отсутствие ответа со стороны Th17-лимфоцитов у пациентов с диссеминированным туберкулезом легких, для которого характерно более тяжелое течение инфекционного процесса в виде гематогенного и/или лимфогенного распространения *M. Tuberculosis*,

свидетельствуют о выраженных нарушениях в механизмах иммунной защиты у данных пациентов и могут способствовать прогрессирующему развитию (особенно в случае ЛУ *M. tuberculosis*) заболевания.

Заключение

Выявленные в настоящем исследовании нормопродукция IL-23 *in vitro*, повышение экспрессии гена RORC2 в лимфоцитах и количества Th17-лимфоцитов в крови во время выявления инфильтративно-

го туберкулеза легких свидетельствуют об участии данных клеток в механизмах иммунологической защиты организма и, учитывая реализуемые ими функции, могут способствовать благоприятному течению инфекционного процесса. При этом, у больных диссеминированным туберкулезом легких значительное снижение *in vitro* секреции IL-23 и отсутствие реакции со стороны Th17-лимфоцитов указывают на выраженные нарушения иммунного ответа, что может сопровождаться более тяжелым (в сравнении с инфильтративной формой) течением туберкулеза легких.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Есимова И.Е., Уразова О.И., Новицкий В.В. Роль нарушений рецептор-опосредованной активации Т-клеток в патогенезе иммунологической недостаточности при туберкулезе легких // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 114–124.
2. Кононова Т.Е., Уразова О.И., Новицкий В.В., Чурина Е.Г. Опосредованная Т-лимфоцитами-хелперами типа 17 регуляция антибактериального (противотуберкулезного) иммунитета // Молекулярная биология. – 2013. – Т. 47, № 6. – С. 883–890.
3. Чурина Е.Г., Уразова О.И., Новицкий В.В., Есимова И.Е., Кононова Т.Е., Филинчук О.В., Колобовникова Ю.В., Дмитриева А.И. Факторы дисрегуляции иммунного ответа (на различных этапах его реализации) при туберкулезе легких // Бюллетень сибирской медицины. – 2016. – Т. 15, № 5. – С. 166–177.
4. Alamino V.A., Montesinos M.D.M., Soler M.F., Giusiano L., Gigena N., Fozzatti L., Maller S.M., Méndez-Huergo S.P., Rabinovich G.A., Pellizas C.G. Dendritic Cells Exposed to Triiodothyronine Deliver Pro-Inflammatory Signals and Amplify IL-17-Driven Immune Responses // Cell Physiol. Biochem. – 2019. – V. 52, N 2. – P. 354–367.
5. Bunte K., Beikler T. Th17 Cells and the IL-23/IL-17 Axis in the Pathogenesis of Periodontitis and Immune-Mediated Inflammatory Diseases // Int. J. Mol. Sci. – 2019. – V. 20, N 14. – P. 3394.
6. Eizenberg-Magar I., Rimer J., Zaretsky I., Lara-Astiaso D., Reich-Zeliger S., Friedman N. Diverse continuum of CD4⁺ T-cell states is determined by hierarchical additive integration of cytokine signals // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2017. – V. 114, N 31. – P. E6447–E6456.
7. Feng J.Y., Ho L.I., Chuang F.Y., Pan S.W., Chen Y.Y., Tung C.L., Li C.P., Su W.J. Depression and recovery of IL-17A secretion in mitogen responses in patients with active tuberculosis—a prospective observational study // J. Formos. Med. Assoc. – 2021. – V. 120, N 4. – P. 1080–1089.
8. Heidarneshad F., Asnaashari A., Rezaee S.A., Ghezelsouf R., Ghazvini K., Valizadeh N., Basiri R., Ziaemehr A., Sobhani S., Rafatpanah H. Evaluation of Interleukin17 and Interleukin 23 expression in patients with active and latent tuberculosis infection // Iran. J. Basic Med. Sci. – 2016. – Vol. 19, N 8. – P. 844–850.
9. Li Y., Wei C., Xu H., Jia J., Wei Z., Guo R., Jia Y., Wu Y., Li Y., Qi X., Li Z., Gao X. The Immunoregulation of Th17 in Host against Intracellular Bacterial Infection // Mediators Inflamm. – 2018. – V. 2018. – P. 6587296.
10. Parigi T.L., Iacucci M., Ghosh S. Blockade of IL-23: What is in the Pipeline? // J. Crohns. Colitis. – 2022. – V. 16 (Suppl 2). – P. ii64–ii72.
11. Ravesloot-Chávez M.M., Van Dis E., Stanley S.A. The Innate Immune Response to Mycobacterium tuberculosis Infection // Annu. Rev. Immunol. – 2021. – N 39. – P. 611–637.
12. Ritter K., Behrends J., Erdmann H., Rousseau J., Hölscher A., Volz J., Prinz I., Lindenström T., Hölscher C. Interleukin-23 instructs protective multifunctional CD4 T cell responses after immunization with the Mycobacterium tuberculosis subunit vaccine H1 DDA/TDB independently of interleukin-17A // J. Mol. Med. (Berl.). – 2021. – V. 99, N 11. – P. 1585–1602.

REFERENCES

1. Esimova I.E., Urazova O.I., Novitskiy V.V. The role of receptor-mediated T-cells activation disorders in pulmonary tuberculosis. *Bulleten Sibirskoy Meditsiny*, 2017, vol. 16, no. 2, pp. 114–124. (In Russ.)
2. Kononova T.E., Urazova O.I., Novitskiy V.V., Churina E.G. T-lymphocyte helper type 17 mediated regulation of antibacterial (anti-tuberculosis) immunity. *Molekulyarnaya Biologiya*, 2013, vol. 47, no. 6, pp. 883–890. (In Russ.)
3. Churina E.G., Urazova O.I., Novitskiy V.V., Esimova I.E., Kononova T.E., Filinyuk O.V., Kolobovnikova Yu.V., Dmitrieva A.I. Factors of immune response dysregulation (at its various stages) in pulmonary tuberculosis. *Bulleten Sibirskoy Meditsiny*, 2016, vol. 15, no. 5, pp. 166–177. (In Russ.)
4. Alamino V.A., Montesinos M.D.M., Soler M.F., Giusiano L., Gigena N., Fozzatti L., Maller S.M., Méndez-Huergo S.P., Rabinovich G.A., Pellizas C.G. Dendritic Cells Exposed to Triiodothyronine Deliver Pro-Inflammatory Signals and Amplify IL-17-Driven Immune Responses. *Cell Physiol. Biochem.*, 2019, vol. 52, no. 2, pp. 354–367.
5. Bunte K., Beikler T. Th17 Cells and the IL-23/IL-17 Axis in the Pathogenesis of Periodontitis and Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, vol. 20, no. 14, pp. 3394.
6. Eizenberg-Magar I., Rimer J., Zaretsky I., Lara-Astiaso D., Reich-Zeliger S., Friedman N. Diverse continuum of CD4⁺ T-cell states is determined by hierarchical additive integration of cytokine signals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2017, vol. 114, no. 31, pp. E6447–E6456.
7. Feng J.Y., Ho L.I., Chuang F.Y., Pan S.W., Chen Y.Y., Tung C.L., Li C.P., Su W.J. Depression and recovery of IL-17A secretion in mitogen responses in patients with active tuberculosis—a prospective observational study. *J. Formos. Med. Assoc.*, 2021, vol. 120, no. 4, pp. 1080–1089.
8. Heidarneshad F., Asnaashari A., Rezaee S.A., Ghezelsouf R., Ghazvini K., Valizadeh N., Basiri R., Ziaemehr A., Sobhani S., Rafatpanah H. Evaluation of Interleukin17 and Interleukin 23 expression in patients with active and latent tuberculosis infection. *Iran. J. Basic Med. Sci.*, 2016, vol. 19, no. 8, pp. 844–850.
9. Li Y., Wei C., Xu H., Jia J., Wei Z., Guo R., Jia Y., Wu Y., Li Y., Qi X., Li Z., Gao X. The Immunoregulation of Th17 in Host against Intracellular Bacterial Infection. *Mediators Inflamm.*, 2018, vol. 2018, pp. 6587296.
10. Parigi T.L., Iacucci M., Ghosh S. Blockade of IL-23: What is in the Pipeline? *J. Crohns. Colitis*, 2022, vol. 16, suppl. 2, pp. ii64–ii72.
11. Ravesloot-Chávez M.M., Van Dis E., Stanley S.A. The Innate Immune Response to Mycobacterium tuberculosis Infection. *Annu. Rev. Immunol.*, 2021, no. 39, pp. 611–637.
12. Ritter K., Behrends J., Erdmann H., Rousseau J., Hölscher A., Volz J., Prinz I., Lindenström T., Hölscher C. Interleukin-23 instructs protective multifunctional CD4 T cell responses after immunization with the Mycobacterium tuberculosis subunit vaccine H1 DDA/TDB independently of interleukin-17A. *J. Mol. Med. (Berl.)*, 2021, vol. 99, no. 11, pp. 1585–1602.

13. Safar H.A., Mustafa A.S., Amoudy H.A., El-Hashim A. The effect of adjuvants and delivery systems on Th1, Th2, Th17 and Treg cytokine responses in mice immunized with Mycobacterium tuberculosis-specific proteins // *PLoS One*. – 2020. – V. 15, N 2. – P. e0228381.
14. Shen H., Chen Z.W. The crucial roles of Th17-related cytokines/signal pathways in M. tuberculosis infection // *Cell. Mol. Immunol.* – 2018. – V. 15, N 3. – P. 216–225.
15. Schinocca C., Rizzo C., Fasano S., Grasso G., La Barbera L., Ciccia F., Guggino G. Role of the IL-23/IL-17 Pathway in Rheumatic Diseases: An Overview // *Front. Immunol.* – 2021. – V. 22, N 12. – P. 637829.
16. Yan J.-B., Luo M.-M., Chen Z.-Y., He B.-H. The Function and Role of the Th17/Treg Cell Balance in Inflammatory Bowel Disease // *J. Immunol. Res.* – 2020. – V. 2020. – P. 8813558.
17. Yang L., Anderson D.E., Baecher-Allan C., Hastings W.D., Bettelli E., Oukka M., Kuchroo V.K., Hafler D.A. IL-21 and TGF-beta are required for differentiation of human T(H)17 cells // *Nature*. – 2008. – V. 454, N 7202. – P. 350–352.
13. Safar H.A., Mustafa A.S., Amoudy H.A., El-Hashim A. The effect of adjuvants and delivery systems on Th1, Th2, Th17 and Treg cytokine responses in mice immunized with Mycobacterium tuberculosis-specific proteins. *PLoS One*, 2020, vol. 15, no. 2, pp. e0228381.
14. Shen H., Chen Z.W. The crucial roles of Th17-related cytokines/signal pathways in M. tuberculosis infection. *Cell. Mol. Immunol.*, 2018, vol. 15, no. 3, pp. 216–225.
15. Schinocca C., Rizzo C., Fasano S., Grasso G., La Barbera L., Ciccia F., Guggino G. Role of the IL-23/IL-17 Pathway in Rheumatic Diseases: An Overview. *Front. Immunol.*, 2021, vol. 22, no. 12, pp. 637829.
16. Yan J.-B., Luo M.-M., Chen Z.-Y., He B.-H. The Function and Role of the Th17/Treg Cell Balance in Inflammatory Bowel Disease. *J. Immunol. Res.*, 2020, vol. 2020, pp. 8813558.
17. Yang L., Anderson D.E., Baecher-Allan C., Hastings W.D., Bettelli E., Oukka M., Kuchroo V.K., Hafler D.A. IL-21 and TGF-beta are required for differentiation of human T(H)17 cells. *Nature*, 2008, vol. 454, no. 7202, pp. 350–352.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ
634034, Россия, г. Томск, Московский тракт, д. 2

Кононова Татьяна Евгеньевна

Кандидат медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии
Тел: +7 (923) 403-80-05
E-mail: kononova.te@gmail.com

Уразова Ольга Ивановна

Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой патофизиологии
Тел: +7 (903) 913-14-83
E-mail: urazova72@yandex.ru

Серебрякова Валентина Александровна

Доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры фармакологии
E-mail: serebryakova-val@mail.ru

Чумакова Светлана Петровна

Доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патофизиологии
E-mail: chumakova_s@mail.ru

Васильева Ольга Александровна

Кандидат медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии
E-mail: vasilieva-24@yandex.ru

Санина Алина Евгеньевна

Аспирант кафедры патофизиологии
E-mail: albe4303@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Siberian State Medical University,
Russian Ministry of Health,
2 Moskovsky Tr., Tomsk, 634034

Tatyana E. Kononova

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Pathophysiology Department
Phone: +7 (923) 403-80-05
Email: kononova.te@gmail.com

Olga I. Urazova

Doctor of Medical Sciences, Professor, Correspondent Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Pathophysiology Department
Phone: +7 (903) 913-14-83
Email: urazova72@yandex.ru

Valentina A. Serebryakova

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of Pharmacology Department
Email: serebryakova-val@mail.ru

Svetlana P. Chumakova

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of Pathophysiology Department
Email: chumakova_s@mail.ru

Olga A. Vasilyeva

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Pathophysiology Department
Email: vasilieva-24@yandex.ru

Anna E. Sanina

Post Graduate Student of Pathophysiology Department
Email: albe4303@mail.ru

Поступила 22.05.2023

Submitted as of 22.05.2023