

Протокол №5
наукового семінару кафедри лабораторної медицини
від 19.05.2025 р.

Голова– *Гопаненко Ольга Орестівна*

Заступник – *Двулят-Лешневська Ірина Степанівна*

Секретар – *Засанська Галина Михайлівна*

Присутні: Федорович У.М., Сойка Л.Д., Федечко Й.М., Любінська О.І., Шашков Ю.І., Древко І.В., Різун Г.М., Менів Н.П., Сидор О.К., Двулят-Лешневська І.С., Засанська Г.М., Цюник Н.Ю., Гопаненко О.О., Вінярська М.С.

Порядок денний:

1.Науковий семінар «Роль Th17 лімфоцитів у виникненні аутоімунних захворювань».

Доповідачі: викладачі кафедри лабораторної медицини Гопаненко О.О., Федорович У.М.

Слухали: Федорович У.М. доповіла, аутоімунні захворювання це стани, при яких імунна система помилково розпізнає власні клітини або тканини організму як чужорідні та починає атакувати їх. Цей процес може призводити до запалення, пошкодження органів і систем та, в деяких випадках, дуже серйозних наслідків для здоров'я.

В основі механізмів виникнення лежить утворення імунних комплексів з тканинних антигенів і власних антитіл та їх руйнівна дія на власні тканини організму.

Аутоімунні захворювання (АІЗ) становлять серйозну проблему для глобального здоров'я, і їх поширеність зростає в усьому світі. За статистикою приблизно 10% населення мають принаймні одне аутоімунне захворювання.

Найпоширеніші аутоімунні захворювання:

- Цукровий діабет 1 типу
- Ревматоїдний артрит
- Системний червоний вовчак
- Розсіяний склероз
- Целіакія
- Хвороба Хашимото та інші (презентація додається).

Слухали: Гопаненко О.О. доповіла що Т-хелпери 17 типу (Th17) — це підгрупа CD4⁺ Т-лімфоцитів, які відіграють ключову роль у захисті організму від позаклітинних патогенів, зокрема грибків і деяких бактерій. Водночас саме ця субпопуляція Т-клітин є критично важливою в патогенезі багатьох аутоімунних захворювань, зокрема розсіяного склерозу, ревматоїдного артриту, псоріазу,

запальних захворювань кишечника, системного червоного вовчака та інших. Їх здатність продукувати прозапальні цитокіни, такі як IL-17A, IL-17F, IL-21 та IL-22, забезпечує потужну запальну відповідь, яка, в разі її надмірної активації або порушення регуляції, призводить до ураження власних тканин організму.

Історія відкриття Th17

Раніше Т-хелпери поділялися на дві основні лінії: Th1 та Th2. Вважалося, що Th1 відповідають за клітинний імунітет, а Th2 — за гуморальний. Однак низка досліджень виявила, що деякі автоімунні стани не можна пояснити лише участю Th1-клітин, попри їхню потужну продукцію інтерферону- γ (IFN- γ). У середині 2000-х років було відкрито Th17-клітини, як окрему субпопуляцію, що продукує інтерлейкін-17 (IL-17) і відіграє центральну роль в індукції запалення.

Диференціація Th17-клітин

Th17-клітини формуються з наївних CD4⁺ Т-клітин під впливом специфічних цитокінів мікрооточення. Основні сигнали, що індукують диференціацію Th17, включають:

- **TGF- β (Transforming Growth Factor-beta)** — базовий фактор, що сприяє розвитку Th17.
- **IL-6** — у присутності TGF- β направляє клітини в бік Th17, а не Treg.
- **IL-1 β та IL-23** — посилюють диференціацію та стабілізацію Th17-фенотипу.
- **STAT3** — транскрипційний фактор, критично важливий для розвитку Th17 через індукцію ROR γ t — головного регулятора Th17.

Цей процес тісно регульований, і порушення в балансі між Th17 та регуляторними Т-клітинами (Treg) може призвести до неконтрольованого запалення.

Цитокіновий профіль Th17

Основними ефекторними молекулами Th17 є:

- **IL-17A** — головний прозапальний цитокін, який стимулює продукцію хемокінів, цитокінів та матриксних металопротеїназ у клітинах-мішенях.
- **IL-17F** — подібний до IL-17A, але дещо слабший.
- **IL-22** — стимулює регенерацію епітелію, але також може спричинити патологічні зміни.
- **IL-21** — діє в аутокринний спосіб, посилюючи диференціацію Th17.
- **GM-CSF** — ключовий для ураження центральної нервової системи у моделях розсіяного склерозу.

Th17 і автоімунітет: механізми участі

1. Активація ендотелію та епітелію

IL-17A стимулює клітини, що вистилають бар'єрні тканини, до продукування хемокінів (CXCL1, CXCL2, CCL20), які залучають нейтрофіли й інші імунні клітини. Це сприяє формуванню мікрозапальних вогнищ.

2. Підсилення антиген-презентації

IL-17 сприяє експресії МНС II та ко-стимулюючих молекул, посилюючи активацію інших Т-клітин, що веде до самопідтримуваного запального циклу.

3. Індукція тканинного пошкодження

IL-17 індукує експресію металопротеїназ (MMPs), які руйнують позаклітинний матрикс і спричиняють ураження суглобів, шкіри, кишечника тощо.

4. Зворотній вплив на Treg

Th17 та Treg мають спільний шлях розвитку (через TGF- β), однак IL-6 зменшує розвиток Treg, сприяючи запальній відповіді.

Th17 у патогенезі конкретних аутоімунних захворювань

1. Розсіяний склероз (РС)

РС — це хронічне аутоімунне захворювання центральної нервової системи, яке характеризується демієлінізацією і дегенерацією нейронів. Дослідження на тваринній моделі (експериментальному аутоімунному енцефаломієліті, ЕАЕ) показали, що Th17 відіграють ключову роль у запуску цього процесу.

- Th17-клітини проникають через гематоенцефалічний бар'єр завдяки експресії CCR6 та залучають інші клітини запалення.
- IL-17A ушкоджує ендотелій судин мозку і спричиняє втрату мієліну.
- GM-CSF, що продукується Th17, активує мікроглію та макрофаги, посилюючи нейрозапалення.

У пацієнтів із РС часто виявляють підвищений рівень IL-17A у спинномозковій рідині та крові.

2. Ревматоїдний артрит (РА)

РА — системне запальне захворювання, що вражає синовіальні оболонки суглобів. Th17-клітини активно залучені до патогенезу:

- IL-17A стимулює продукцію MMPs у хондроцитах та синовіальних фібробластах, що призводить до деградації хряща.
- IL-17 індукує експресію RANKL, що стимулює остеокласти до руйнування кістки.
- В синовіальній рідині хворих на РА часто виявляють підвищені рівні IL-17, а також розширені популяції Th17.

3. Псоріаз

Псоріаз — хронічне запальне захворювання шкіри, у патогенезі якого IL-17 та IL-22 відіграють ключову роль.

- Th17-клітини активуються в шкірі під дією DC-клітин, які продукують IL-23.
- IL-17 стимулює кератиноцити до продукції IL-1, IL-6, TNF- α і хемокінів, що призводить до гіперплазії епідермісу.
- IL-22 індукує гіперкератоз і акантоз — характерні гістологічні ознаки псоріазу.

Антагоністи IL-17 (секукукінумаб, іксекізумаб) уже схвалені для лікування псоріазу з високою ефективністю.

4. Запальні захворювання кишечника (ЗЗК)

До ЗЗК належать хвороба Крона та виразковий коліт. Хоча роль Th17 дещо контроверсійна в цих захворюваннях, їхній вплив визнається значним:

- У пацієнтів із ЗЗК спостерігають підвищену експресію IL-17, IL-22, IL-23 у слизовій оболонці кишечника.
- Th17-клітини стимулюють епітеліальні клітини до секреції прозапальних молекул.
- Деякі анти-IL-17 препарати (наприклад, секукукінумаб) виявились неефективними або навіть шкідливими у хворобі Крона, що свідчить про складну регуляторну роль IL-17 в кишці (наприклад, у підтриманні бар'єра).

5. Системний червоний вовчак (СЧВ)

У пацієнтів із СЧВ підвищені рівні IL-17 корелюють з активністю захворювання.

- Th17 сприяють дифузному запаленню, ураженню нирок (вовчаковому нефриту), шкіри та суглобів.
- У вовчакових моделях (NZB/W миші) блокада IL-17 покращує виживаність і зменшує ушкодження органів.

6. Аутоімунний тиреоїдит (Хашимото)

- У пацієнтів із тиреоїдитом Хашимото збільшена частка Th17-клітин у крові та щитоподібній залозі.
- IL-17 індукує експресію CXCL10, що залучає Т-клітини до тканини залози.

- Баланс Th17/Treg у хворих порушений, що сприяє аутоімунному запаленню.

7. Аутоімунний гепатит

У пацієнтів із аутоімунним ураженням печінки спостерігається:

- Підвищення рівня IL-17 у сироватці крові та печінковій тканині.
- Порушення співвідношення Th17/Treg, що корелює з активністю ураження.
- IL-17 сприяє залученню нейтрофілів до печінки, посилюючи фіброз.

8. Аутоімунний діабет 1 типу

Th17 беруть участь у руйнуванні β -клітин підшлункової залози:

- У мишей NOD підвищена експресія IL-17 у панкреатичній тканині перед розвитком гіперглікемії.
- Блокада IL-17 затримує розвиток діабету.
- Виявлено роль IL-21, що підтримує виживання Th17 у острівцях Лангерганса.

Th17 як біомаркер аутоімунної активності

Рівень IL-17A, IL-22 та IL-23 у плазмі та у тканинних біопсіях може бути використаний як **прогностичний та діагностичний біомаркер**:

- Кореляція з активністю РС, РА, СЧВ.
- Визначення відповіді на терапію (наприклад, секукукінумабом).
- Прогнозування ризику рецидиву.

Майбутні напрямки досліджень

1. **Таргетування пластичності Th17** — вивчення того, як зупинити перехід Th17 у агресивні Th1-подібні фенотипи.
2. **Регенеративна імунологія** — використання модифікованих Treg або інгібіторів Th17 в аутоімунній терапії.
3. **Персоналізована медицина** — стратифікація пацієнтів за активністю Th17/IL-17 для вибору відповідної терапії.
4. **Мікробіомна терапія** — пробіотики, фекальні трансплантати, постбіотики з модуляцією Th17.

Узагальнення патогенної ролі Th17-клітин

На основі численних досліджень стало зрозуміло, що Th17 — це **не просто “новий підтип” CD4⁺ Т-клітин**, а **центральний елемент патогенезу** багатьох аутоімунних і запальних захворювань.

Ключові ознаки Th17 у патогенезі:

1. **Висока прозапальна потенція** — за рахунок IL-17A/F, IL-22, GM-CSF.
2. **Тканинна інвазивність** — здатність до міграції в органи-мішені (мозок, суглоби, кишечник).
3. **Аутоагресивність** — запуск цитокінових каскадів, активація макрофагів, нейтрофілів.
4. **Пластичність** — перехід у Th1-подібний фенотип з посиленням запалення.
5. **Дисбаланс із Treg** — порушення імунної толерантності.

Th17 як терапевтична мішень

Поява імунотаргетних препаратів, що впливають на Th17/IL-17/IL-23 шлях, означає **перехід від загального імуносупресивного підходу до точкової імуномодуляції**. Це нова парадигма в лікуванні аутоімунних захворювань.

1. Ефективність лікування

- **Псоріаз, анкілозивний спондилоартрит** — ефективність інгібіторів IL-17 та IL-23 доведена у великих клінічних дослідженнях.
- **Ревматоїдний артрит** — IL-17-блокатори менш ефективні, але досі вивчаються як ад'ювантна терапія.
- **Розсіяний склероз, СЧВ** — випробування тривають, перспективи є.

2. Проблеми

- **Гетерогенність хвороб:** не всі пацієнти однаково реагують на Th17-таргетну терапію.
- **Інфекційні ризики:** IL-17 важливий у захисті проти грибів (*Candida*), тому інгібітори можуть викликати кандидоз.
- **Непередбачуваність в окремих хворобах** (наприклад, погіршення при хворобі Крона).

3. Комбіновані підходи

Майбутнє — за **мультитаргетними стратегіями**:

- IL-17 + IL-23 блокада
- Th17-пригнічення + Treg-активація
- Модуляція мікробіоти для відновлення балансу Th17/Treg

Th17 у фундаментальній імунології

Th17-клітини — приклад **фенотипової пластичності, епігенетичного контролю і тканинної спеціалізації**:

- Вони існують як **патогенні** (у запаленні) та **непатогенні** (в гомеостазі, наприклад, у шкірі та кишці).
- Під дією довкілля (цитокіни, мікробіота, метаболіти) Th17 набувають різних функціональних властивостей.
- Вони є моделлю вивчення **антигенної специфічності та імунної пам'яті** в CD4⁺-системі.

Висновки

1. Th17 – це субпопуляція CD4⁺ Т-хелперів, яка продукує IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22. Їх диференціація відбувається під дією IL-6, TGF-β, IL-23 та транскрипційного фактора RORγt. Th17 залучені в захисті проти грибів і позаклітинних бактерій, але також є ключовими у патогенезі аутоімунних захворювань.
2. Th17-клітини беруть активну участь у розвитку псоріазу (через IL-17 та IL-22), розсіяного склерозу (ЕАЕ-модель), ревматоїдного артриту (IL-17A індукує руйнування хряща) та системного червоного вовчака. У кожному випадку Th17 сприяють запаленню, активації фібробластів, остеокластів і дисфункції імунної регуляції.
3. Th17 також грають роль у цукровому діабеті 1 типу, аутоімунному гепатиті. Їх дисбаланс з Трег (регуляторними Т-клітинами) — одна з причин втрати імунної толерантності. Сучасні препарати (інгібітори IL-17, IL-23) уже використовуються в клініці для корекції Th17-опосередкованих захворювань.
4. Th17 — ключові в патогенезі аутоімунних хвороб. Їх здатність до тканинної інвазії, цитокінової агресії та пластичності робить їх перспективною мішенню для терапії. Сучасні препарати таргетують IL-17, IL-23, мікробіоту та Трег/Th17 вісь. Персоналізовані підходи відкривають нові можливості в лікуванні пацієнтів.

Ухвалили:

1. Ухвалити проведений викладачами Федорович У.М. та Гопаненко О.О. науковий семінар взяти до відома.
2. Матеріали наукового семінару при потребі використовувати в роботі.

Голова



Гопаненко О.О.

Секретар



Засанська Г. М.