

ИМУНОЛОГИЧНОТО ЛИЦЕ НА ДЕТСКАТА АСТМА

Сн. Лазова¹, Цв. Великова², Г. Петрова¹, Е. Иванова-Тодорова², К. Тумангелова-Юзеир²,
Д. Кюркчиев² и П. Переновска¹

¹Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Александровска“ – София

²Лаборатория по клинична имунология, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ – София

IMMUNOLOGICAL FACE OF PEDIATRIC ASTHMA

Sn. Lazova¹, Ts. Velikova², G. Petrova¹, E. Ivanova-Todorova², K. Tumangelova-Yuzeir²,
D. Kyurkchiev² and P. Perenovska¹

¹Pediatric Clinic, University Hospital “Alexandrovskа” – Sofia

²Clinical Immunology Laboratory, University Hospital “St. Ivan Rilski” – Sofia

Резюме. Бронхиалната астма е едно от най-честите хронични заболявания в детска възраст. Характеризира се с имуномедирано хронично възпаление на дихателните пътища, в патогенезата на което играят роля множество клетки – Т-лимфоцити, мастоцити, базофили, IgE-продуциращи плазмаци, епителни клетки, фибробласти, гладкомускулни клетки на бронхите, както и голяма палитра от цитокини (IL-6, IL-8, IL-12, IL-4, IL-10, IL-13, IFN- γ , IL-17). В продължение на десетилетия се приема, че астмата е медирана от Th2 (Т-хелпърни тип 2) лимфоцити, продуциращи IL-4, който подпомага превключването на плазмациите към синтеза на IgE, както и IL-5 – необходим за развитие и диференциация на еозинофилите, и IL-13, който медира хиперреактивността на лигавиците чрез директно въздействие върху епителните и гладкомускулните клетки. Една „нова“ субпопулация от CD4 Тh-лимфоцити (Th17), която произвежда основно IL-17, показва критична роля в патогенезата на редица заболявания, вкл. и бронхиалната астма. Има данни, че повишеното ниво на IL-17 е независим рисков фактор за тежка астма, асоциира се с обостряне на астмата, намален отговор към терапията, натрупване на гранулоцити, продукция на фибротични медиатори и ремоделирането на дихателните пътища, както и изразена еозинофилия. Всяко допълнително познание, свързано с патогенезата на бронхиалната астма и ролята на определени биомаркери, е стъпка към ранно диагностициране, постигане и поддържане на контрол на заболяването и значително подобряване качеството на живот на децата.

Ключови думи: детска астма, биомаркери, цитокини, Th17 лимфоцити, витамин D

Summary. Asthma is one of the most common chronic diseases in childhood. It is characterized by immune-mediated chronic inflammation of the airways, in the pathogenesis of which numerous cells – T lymphocytes, mast cells, basophils, IgE-producing plasma cells, epithelial cells, fibroblasts, smooth muscle cells of bronchi, and large array of cytokines (IL-6, IL-8, IL-12, IL-4, IL-10, IL-13, IFN- γ , IL-17) play an important role. For decades it is accepted that asthma is mediated by Th2 (T Helper Type 2) lymphocytes expressing IL-4 that supports the switching to IgE synthesis; by IL-5 required for development and differentiation of eosinophils; and also by IL-13, which mediates mucosal hyper-responsiveness through direct effects on epithelial and smooth muscle cells. A „new“ subset of CD4 Th-lymphocytes (Th17), mainly producing IL-17 shows a critical role in the pathogenesis of many diseases including bronchial asthma. There is evidence that an increased level of IL-17 is an independent risk factor for severe asthma and is associated with exacerbation of asthma, decreased response to treatment, accumulation of granulocytes, and production of fibrotic mediators and remodeling of the airway with marked eosinophilia. Any additional knowledge related to the pathogenesis of asthma and the role of certain biomarkers is a step towards an early diagnosis, a possibility for fast achieving and maintaining control of the disease and significant improvement of quality of life of children.

Key words: childhood asthma, biomarkers, cytokines, Th17 lymphocytes, vitamin D

ВЪВЕДЕНИЕ

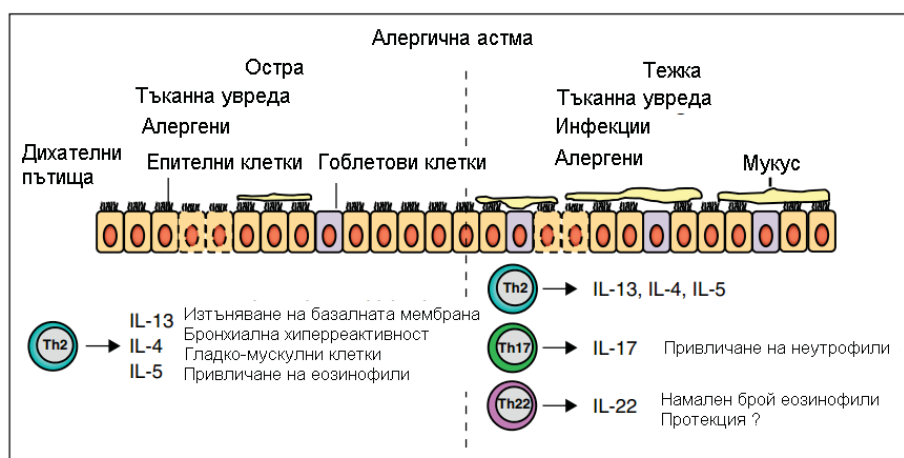
Алергичната астма е комплексно и хетерогенно заболяване, което се характеризира с интермитентна и обратима обструкция и хронично възпаление на дихателните пътища, бронхиална хиперреактивност и инфилтрация на дихателната субмукоза с лимфоцити и еозинофили [72]. През последните десетилетия голям брой епидемиологични проучвания установяват повишаване честотата на бронхиалната астма, главно за сметка на детската астма. Тя е едно от най-честите хронични заболявания в детска възраст, като засяга 8-10% от всички деца. Характеризира се с хронично възпаление на дихателните пътища, в патогенезата на което играят роля множество клетки – Т-лимфоцити, еозинофили, мастоцити, макрофаги, епителни клетки, фибробласти и гладкомускулни клетки на бронхите [3]. При това възпаление се отделят проинфламаторни и цитотоксични медиатори и цитокини. Това води до вариабилна, различно изразена и обратима – спонтанно или под влияние на лечението, дифузна обструкция, както и до повишение на бронхиалния отговор към различни специфични и неспецифични стимули. В около 80% от случаите бронхиалната астма се диагностицира преди 6-годишна възраст, което доказва ранното начало на заболяването, чийто естествен ход се манифестира с прогресиращ спад в показателите на дихателната функция – ФЕО1 (форсиран експираторен обем за 1 секунда) и постоянна бронхиална хиперреактивност (БХР), които най-вероятно са директно повлияни както от възпалителни, така и от структурни изменения [3].

Роля на Th17 лимфоцитите в патогенезата на астмата в детска възраст

Напредъкът в изследването на патогенетичните механизми през последните години доведе до идентифицирането на различни групи на астмата – фенотипове, ендотипове. Нещо повече – чрез проучване на различните подлежащи молекулярни механизми биха могли да се разкрият подходящи биомаркери за диагностика и проследяване на заболяването [14]. Тъй като различните типове астма са движени от различни подлежащи патофизиологични процеси, то очакването е, че при съответните групи пациенти ще могат да бъдат прилагани определени целеви терапевтични подходи.

Към момента се смята, че астмата е имуномедирано заболяване, в което вземат участие Т-лимфоцити, мастоцити, базофили, IgE-продуциращи плазмоцити и голяма палитра от цитокини (IL-6, IL-8, IL-12, IL-4, IL-10, IL-13, IFN- γ , IL-17 [69]). Патофизиологичният субстрат при астмата е хронично възпаление на дихателните пътища, водещо до ремоделирането им, метаплазия на мукусните клетки, повишена бронхиална реактивност (фиг. 1) [51].

Т-лимфоцитите и по-специално CD4+ Т-хелперните клетки (CD4 Th) са основни регулатори на имунните отговори при възпалителните заболявания. През 1986 г. Mosmann и Coffman представят концепцията за различните типове Т-хелперни клетки, базираща се на цитокиновата им продукция [49]. Според тяхната парадигма Th1-лимфоцитите, които активират макрофагите и



Фиг. 1. Патофизиологични механизми при алергична астма (модифицирана по Souwer, 2010, Current Opinion Immunology)

са високоефективни в изчистването на интрацелуларните патогени, се свързват с действието на IL-12 и IFN- γ [32]. За разлика от тях Th2-лимфоцитите, чиято диференциация е движена от IL-4, са важни за продукцията на антитела и за обезвреждането на екстрацелуларните организми [16, 46, 66]. Днес са описани множество Т-хелперни лимфоцитни субпопулации на база тяхната цитокинова секреция.

В продължение на десетилетия е прието, че **астмата е медирана от Th2** (Т-хелперни тип 2) лимфоцити, продуциращи **IL-4**, които подпомагат превключването на плазмоцитите към синтеза на IgE, IL-5 – необходим фактор за развитие и диференциация на еозинофилите, както и IL-13, който директно медира хиперреактивността на лигавиците чрез директно въздействие върху епителните и гладкомускулните клетки [70]. Описаните механизми са характерни за пациенти с астма с голям брой Th2 лимфоцити, която е най-добре изяснената до момента. Пациентите с този тип астма имат изразена еозинофилия и хиперреактивност, като добре се повлияват от инхалаторни кортикостероиди, за разлика от пациентите с нисък брой на Th2 лимфоцитите [14]. Наскоро получени данни показват обаче, че IL-13 може да бъде секретирани не само от Th2 лимфоцити, но и от клетки на вродения имунитет [56]. Преглеждайки проучванията за блокирането на Th2-цитокония профил с моноклонални антитела, се очертава тенденцията, че това ненапълно облекчава симптомите. Това налага необходимостта да се търсят други подходи при пациентите с нисък брой на Th2 лимфоцитите [14].

Една „нова“ субпопулация от CD4 Th-лимфоцити, която произвежда основно IL-17, и наречени **Th17 лимфоцити**, показва критична роля в патогенезата на редица заболявания, като бронхиална астма, болест на Крон, улцерозен колит [1, 2, 24], H. pylori-асоцииран гастрит, алергични ринит, конюнктивит и дерматит, хранителни алергии, муковисцидоза [52], ревматоиден артрит [54], експериментален автоимунен енцефалит, мултипла склероза, системен лупус, псориазис, отхвърляне на трансплантиран бъбрек, колоректален карцином и други [35, 69].

IL-17-медираното възпаление се характеризира с първоначално дразнене от патоген или алерген и последващо диференциране на IL-17-продуциращи клетки от наивни Т-лимфоцити.

Секретираните от Th17 лимфоцитите цитокини IL-17A, IL-17F, IL-22 и други индуцират клетките на лигавицата и имунните клетки на вродения имунитет да секретират голямо количество инфламаторни цитокини и хемокини, които привличат локално мастоцити, еозинофили, базофили и водят до усилен имунни отговори. Привлечените клетки от своя страна продуцират IL-25, който увеличава Th2 отговорите и съответно IL-5 и IL-13 секрецията. Те се секретират основно от Th2 патетови клетки, които са активирани посредством антиген-представящите клетки.

Освен във възникването на възпаление, Th17 клетките участват и във физиологични функции на организма. В мукозата на дихателните пътища, както и на червата, те са междинно звено между вродения и придобития имунитет, като играят съществена роля в защитата на организма срещу гъби и екстрацелуларни бактерии [45]. Th17 лимфоцитите осъществяват тези функции посредством активация на макрофаги и неутрофили [71]. Бързото инициране на остър възпалителен отговор с доминиращо участие на неутрофили е важно особено за епителните и мукозните повърхности. Патогени, които индуцират Th17 отговори, са основно – от грам-положителните – *Propionibacterium acnes*, и от грам-отрицателните – *Citrobacter rodentium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacteroides species*, *Borrelia species*, *Mycobacterium tuberculosis*, както и някои гъби като *Candida albicans* [35]. Th17 лимфоцитите подпомагат ефективните имунни отговори и контрола срещу бактериалните инфекции при *M. tuberculosis* чрез привличане и активиране на IFN γ – продуциращи CD4+ Т-клетки, а чрез привличане и активиране на неутрофили в дихателните пътища – срещу *Klebsiella pneumoniae*, *Bordetella pertussis* и др. В някои случаи Th17 се асоциират с неблагоприятен изход от инфекции, например при *Candida* и *Aspergillus* поради потискане на Th1 отговорите. От друга страна, IL-17 и поддържащият го IL-23, активирайки неутрофилите, водят до освобождаване на матриксни металопротеинази (например 9) и миелопероксидаза с последващо възпаление и **увреждане на тъканите**.

Тъй като рецепторът за IL-17 е широко разпространен върху различни видове клетки, се счита, че IL-17 фамилията цитокини са потенциални медиатори на възпалителни отговори в различни тъкани. Функционални проучвания върху оста IL-

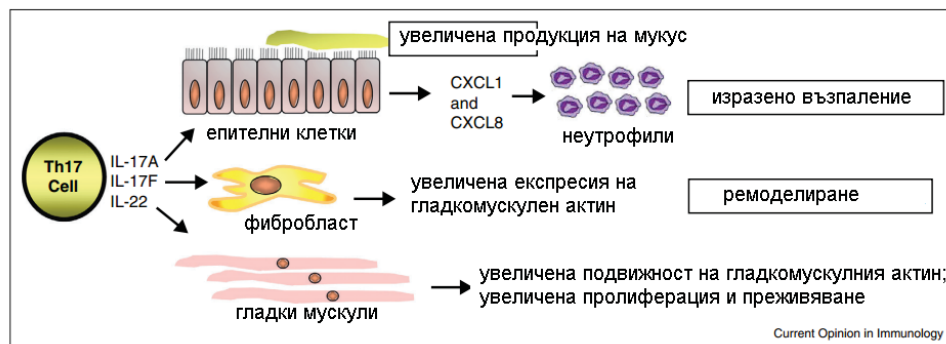
23/ IL-17, направени при животинки модели, както и от генетични изследвания при хора, показват ролята ѝ при хроничните възпалителни процеси на червата [1, 43]. Постепенно се разкриват нови механизми на острото възпаление в белия дроб, кожата и червата към „опасни“ сигнали [43, 55]. Незабавното активиране на каскадата IL-23/IL-17 води до привличане на неутрофили, които отделят кислородни радикали и други медиатори срещу микробната инвазия.

Преобладаването на неутрофилите в дихателните пътища се свързва с някои **заболявания** като астма, неспецифична бронхиална реактивност, хроничен бронхит, ХОББ, кистична фиброза, остър респираторен дистрес синдром. Има данни за участието на **Th17 субпопулация лимфоцити** и тясно свързаните с тях цитокини IL-17A и IL-17F в индуциране на муцинова продукция, хиперконтрактилитет на гладката мускулатура на дихателните пътища и възпаление, резистентно на терапия с кортикостероиди при миши модели [9, 40, 44]. Някои от механизмите на Th17 лимфоцитите в дихателните пътища са показани на фиг. 2.

За Th17 клетките е характерно, че секретират множество цитокини, чрез които извършват разнообразни функции: освен основния IL-17A (IL-17), още IL-17F, IL-22, IL-6 и TNF- α [13]. Семейството на IL-17 е представено от голяма гама цитокини – IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E (IL-25) и IL-17F [39]. Човешкият IL-17 е гликопротеин с молекулярно тегло 20 kDa. Неговата аминокиселинна последователност е близка до тази на мишия IL-17, който е идентифициран като антиген-8 – асоцииран с Т-цитотоксичните клетки [47]. Повечето автори съобщават за секреция на IL-17 само от Т-лимфоцити, преобладаващо паметови CD45RO+ клетки [59], но наскоро се появиха данни, че мо-

ноцити и макрофаги могат да секретират IL-17F [18]. IL-17 е плейотропен цитокин, който медира тъканното възпаление чрез индуциране на много проинфламаторни цитокини, хемокини, растежни фактори (като IL-6, TNF- α , GM-CSF, LIF) и адхезионни молекули [38]. Същевременно IL-17 усилва проинфламаторните отговори на цитокините IL-1 β и TNF- α [36]. Някои алвеоларни макрофаги [59], както от CD8+ Т-клетки, NK клетки, $\gamma\delta$ Т-клетки [26, 30, 60] могат също да продуцират IL-17 в дихателните пътища и по този начин да допринесат за алергичното възпаление в бронхиалната стена при астма.

Точните механизми на участие на Th17 в патогенезата на бронхиалната астма не са изучени, но е установена увеличена генна и протеинова експресия на IL-17 в белите дробове – в бронхоалвеоларен лаваж [34], серум, храчка. Има данни, че тежестта на бронхиалната хиперреактивност корелира с нивата на IL-17 [34]. Проучванията на Irvin et al. (2014) са в подкрепа на хипотезата, че пациентите с преобладаващо едновременно присъствие на Th2 и Th17 лимфоцити по-трудно се поддават на лечение, имат по-тежка бронхиална обструкция и хиперреактивност [9, 34]. Th17/IL-23 оста се включва и към увеличаване на Th2-медираното еозинофилно възпаление и хиперреактивност [9, 10, 40, 44]. Някои автори посочват, че повишеното ниво на IL-17 се асоциира с обостряне на астмата, с намален отговор към терапията, натрупване на гранулоцити, продукция на фибротични медиатори и ремоделиране на дихателните пътища [48], както и изразена еозинофилия [19, 23, 51]. Увеличеният серумен IL-17 е маркер и независим рисков фактор за тежка астма [6, 67]. IL-17 в храчка корелира с увеличен отговор към метахолин [12].



Фиг. 2. Th17 лимфоцити при астма (модифицирана по Newcomb, 2013, Current Opinion in Immunology)

При миши модели на астма е установено също така, че IL-17 може да бъде негативен регулатор за възникването на астма. Schnyder-Candrian et al. (2006) установяват, че ендогенният IL-17 е под контрола на IL-4 [57]. Въпреки че IL-17 участва в антигенната сенсibiliзация и възникването на астмата, в сенсibiliзираните мишки IL-17 намалява алергичните отговори чрез инхибиране на антиген-представящите клетки и хемокиновия синтез [57]. Едно от обясненията за този парадокс е участието на реципрочната на Th17 клетките T-регулаторна лимфоцитна субпопулация (Treg), която е потискаща и толерогенна субпопулация. T-регулаторните клетки в условията на активно възпаление и в присъствието на IL-23 промотират развитието на Th17 клетки и синтеза на IL-17A [65]. Произведеният IL-17 инхибира директно цитокините IL-4, IL-13 и IL-5 в белите дробове и регионалните лимфни възли, инхибира също така антиген-представящите клетки и хемоатрактанти и така намалява алергичните отговори [41].

Прави впечатление, че въпреки интензивната научна работа относно ролята на Th17 при различни заболявания и специално при някои респираторни, проучванията в детска възраст са ограничени. Това е обяснимо поради трудностите при вземане на биологични материали от деца наред с други ограничения. Така всяко проучване в областта би допълнило европейската и световната база данни.

Както при Th1 и Th2 лимфоцитите, Th17 клетките също нямат специфичен маркер на повърхността си. Коекспресията на хемокиновите рецептори CCR4 и CCR6 или експресията на CCR2 при отсъствие на CCR5 би могла да бъде полезна при имунофенотипизирането на човешките Th17 клетки [7, 8]. Някои паметови T-хелперни клетки продуцират и двата цитокина – IFN- γ и IL-17, като експресират и CXCR3 заедно с CCR4 и CCR6 [21]. Има данни за активиране на Th17 клетките на място в тъканите – наблюдавани са големи клетки в реактивни лимфни възли, подобни на плазмоцитите, които могат да продуцират IL-17 [25]. Kerzel et al. (2012) описват четирицветно флоуцитометрично изследване, включващо повърхностните маркери CD3, CD4, CD161, CCR6 (CD169). Чрез комбинираното им изследване могат да бъдат идентифицирани Th17 клетките в периферна кръв, които са положителни и по четирите изброени маркера [37].

Повечето данни в литературата сочат, че при особено тежка астма, възпалението на дихателните пътища не е движено само от Th2, но и от Th17 лимфоцити. Последните допринасят за голямата неутрофилна инфилтрация, както и за кортикостероидната резистентност. Без да се изключва хетерогенността на заболяването, разкриването на нови механизми би могло да подпомогне терапията именно на пациентите с най-тежки симптоми. От друга страна, таргетирането на Th17 клетките и техните цитокини трябва да бъде обмисляно с голямо внимание поради есенциалните им физиологични функции, които те изпълняват в организма [9, 51].

Th17 лимфоцити и витамин D при астма в детската възраст

Биологичните функции на витамин D надхвърлят известните – участие в калциево-фосфатната хомеостаза и костния метаболизъм. Рецептори за витамин D са намерени и върху много имунни клетки (активирани T- и B-лимфоцити, моноцити, антиген-представящи клетки и други) [5]. Скорошни данни показват, че витамин D има разнообразни цитокин-модулиращи ефекти, извършвани посредством различни имунни клетки [11]. Изследвания при миши и човешки клетъчни модели са единодушни, че витамин D има капацитет да инхибира T-клетъчната пролиферация и Th1-клетъчните отговори, а най-нови изследвания показват потискащата му способност върху Th17 отговорите [63]. Витамин D още редуцира диференциацията и експанзията на Th17 лимфоцитите при деца с астма [29]. Th17 лимфоцитите се свързват с по-тежко протичаща и рефрактерна на стероидно лечение астма. От друга страна, данните за потискането на Th2-отговорите от витамин D са противоречиви, но повечето проучвания показват, че терапията с витамин D намалява нивата на IL-4 в бронхоалвеоларната течност и Th2 възпалителните отговори *in vivo* при миши модели, блокиране миграцията на еозинофили и намаляване нивата на IL-5 [42].

Няколко големи проучвания при деца доказват асоциация между висока честота на дефицит (54%) или недостатъчност (86%) на витамин D при афроамериканска популация с астма. Други проучвания установяват, че ниските нива на витамин D се асоциират с намалена белодробна

функция при деца и възрастни [15, 20, 27]. При южно-американски деца на възраст между 6 и 14 години е установена обратнопропорционална корелация между нивата на витамин D, от една страна, и тоталните IgE с еозинофилния брой – от друга [17]. В други проучвания е установена витамин D недостатъчност при 35% от децата с лека до умерена по тежест астма. Нещо повече, тази недостатъчност се асоциира с намален ФЕО1 при подобни деца [18]. Според други автори прилагането на витамин D може да влоши астматичните симптоми повече, отколкото да ги подобри [68]. На база тези данни са правени и много проучвания със суплементация на витамина при деца и възрастни с атопия, алергичен ринит и астма с различни резултати [28, 33]. Всички изследвания са на база случай-контрола и показват, че асоциация има, но каква е връзката между недостатъчността на витамин D и астмата, все още не е установено еднозначно.

Има данни за **роля на витамин D** като регулатор на тежестта на астмата, намалявайки количеството на антиинфламаторните медиатори, необходими за поддържане на контрол на астмата [53]. Установени са корелации между дефицита на витамин D и тежестта на астмата, както и необходимостта от антиинфламаторни лекарства [61].

Нужни са допълнителни проучвания за ролята на витамин D, както в патофизиологичните механизми, така и като потенциална възможност за терапевтично повлияване на пациентите с бронхиална астма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целта на всеки лекар, обслужващ хронично болни пациенти, е да спре прогресията на заболяването, ако е възможно, да предотврати обострянятия и по този начин да се постигне и да се поддържа контрол на заболяването и значително да се подобри качеството на живот. Всяко допълнително познание, свързано с патогенезата на заболяването и ролята на определени биомаркери, е стъпка към достигането на тази цел.

Обзорът е изготвен по научен проект № 289/2015 г., Договор № 54/29.06.2015 г. към Медицински университет – София.

Библиография

1. Великова, Ц. Проучване на имунологични параметри, характеризиращи чревното възпаление, с оглед внедряване на нови показатели за диагноза и следене на клиничния ход при хроничните възпалителни чревни заболявания. Дис., 2014, МУ – София.
2. Великова, Ц., Алтънкова, И. Роля на Th17-лимфоцитната субпопулация при възпалителните чревни заболявания. – Годишник на БАКИ, 2014, 24-28.
3. Переновска, П. Мястото на антилевкотриените в лечението на бронхиалната обструкция, предизвикана от физическо усилие, при деца. – Наука пулмология, **6**, 2011, № 1, 42-46.
4. Петрова, Г. Муковисцидоза – старо заболяване, изискващо модерен мултидисциплинарен подход, част II. – Наука пулмология, **3**, 2008, № 3, 106-108.
5. Adams, J. et M. Hewison. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. – Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab., **4**, 2008, № 2, 80-90.
6. Agache, I. et al. Increased serum IL-17 is an independent risk factor for severe asthma. – Respiratory medicine, **104**, 2010, № 8, 1131-1137.
7. Annunziato, F. et al. Defining the human T helper 17 cell phenotype. – Trends in immunology, **33**, 2012, № 10, 505-512.
8. Annunziato, F. et al. The phenotype of human Th17 cells and their precursors, the cytokines that mediate their differentiation and the role of Th17 cells in inflammation. – International immunology, **20**, 2008, № 11, 1361-1368.
9. Aujla, S. J. et J. F. Alcorn. T(H)17 cells in asthma and inflammation. – Biochimica et biophysica acta, **1810**, 2008, № 11, 1066-1079.
10. Aujla, S. J., P. J. Dubin et J. K. Kolls. Interleukin-17 in pulmonary host defense. – Experimental lung research, **33**, 2007, № 10, 507-518.
11. Baeke, F. et al. The vitamin D analog, TX527, promotes a human CD4+CD25highCD127low regulatory T cell profile and induces a migratory signature specific for homing to sites of inflammation. – J. Immunol., **186**, 2010, №1, 132-142.
12. Barczyk, A, W. Pierzchala et E. Sozanska. Interleukin-17 in sputum correlates with airway hyperresponsiveness to methacholine. – Respiratory medicine, **97**, 2003, № 6, 726-733.
13. Bettelli, E., T. Korn et V. K. Kuchroo. Th17: the third member of the effector T cell trilogy. – Current opinion in immunology, **19**, 2007, №6, 652-657.
14. Bhakta, N. et D. Erle. IL-17 and “Th2-high” asthma: Adding fuel to the fire? – The Journal of allergy and clinical immunology, **134**, 2014, №5, 1187-1188.
15. Black, A. et al. Developmental regulation of Th17-cell capacity in human neonates. – European journal of immunology, **42**, 2012, №2, 311-319.

16. Bottomly, K. A functional dichotomy in CD4+ T lymphocytes. – *Immunology Today*, **9**, 1988, №9, 268-274.
17. Brehm, J. M. et al. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. – *American journal of respiratory and critical care medicine*, **179**, 2009, №9, 765-771.
18. Brehm, J. M. et al. Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program study. – *The Journal of allergy and clinical immunology*, **126**, 2010, №1, 52-58.
19. Bullens, D. M. et al. IL-17 mRNA in sputum of asthmatic patients: linking T cell driven inflammation and granulocytic influx? – *Respiratory research*, **7**, 2006, 135.
20. Burns, J. S. et al. Low dietary nutrient intakes and respiratory health in adolescents. – *Chest*, **132**, 2007, №1, 238-245.
21. Cohen, C. J. et al. Human Th1 and Th17 cells exhibit epigenetic stability at signature cytokine and transcription factor loci. – *J Immunol*, **187**, 2011, №11, 5615-5626.
22. Di Stefano, A. et al. T helper type 17-related cytokine expression is increased in the bronchial mucosa of stable chronic obstructive pulmonary disease patients. – *Clinical and experimental immunology*, **157**, 2009, № 2, 316-324.
23. Doe, C. et al. Expression of the T helper 17-associated cytokines IL-17A and IL-17F in asthma and COPD. – *Chest*, **138**, 2010, № 5, 1140-1147.
24. Eastaff-Leung, N. et al. Regulatory Cells, Th17 Effector Cells and Cytokine Microenvironment in Inflammatory Bowel Disease and Coeliac Disease, in The Basil Hetzel Institute for Medical Research and the Department of Gastroenterology and Hepatology, The Queen Elizabeth Hospital. 2009, School of Medical Sciences, University of Adelaide: Adelaide. p. 236.
25. Evans HG, Gullick NJ, Kelly S, Pitzalis C, Lord GM, Kirkham BW, Taams LS. In vivo activated monocytes from the site of inflammation in humans specifically promote Th17 responses. – *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **106**, 2009, № 15, 6232-6237.
26. Ferretti, S. et al. IL-17, produced by lymphocytes and neutrophils, is necessary for lipopolysaccharide-induced airway neutrophilia: IL-15 as a possible trigger. – *J. Immunol.*, **170**, 2003, № 4, 2106-2112.
27. Freishtat, R. J. et al. High prevalence of vitamin D deficiency among inner-city African American youth with asthma in Washington, DC. – *J. Pediatr.*, **156**, 2010, № 6, 948-952.
28. Gale, C. R. et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. – *European journal of clinical nutrition*, **62**, 2008, № 1, 68-77.
29. Hamzaoui, A. et al. Vitamin D reduces the differentiation and expansion of Th17 cells in young asthmatic children. – *Immunobiology*, **219**, 2014, № 11, 873-879.
30. Happel, K. I. 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.*, **170**, 2003, № 9, 4432-4436.
31. Harrington, L. E., P. R. Mangan et C. T. Weaver. Expanding the effector CD4 T-cell repertoire: the Th17 lineage. – *Current opinion in immunology*, **18**, 2006, №3, 349-356.
32. Hsieh, C. S. 1993. Development of TH1 CD4+ T cells through IL-12 produced by Listeria-induced macrophages. – *Science*, **260**, 1993, № 5107, 547-549.
33. Hypponen, E. et al. 2004. Infant vitamin d supplementation and allergic conditions in adulthood: northern Finland birth cohort. – *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1037**, 1966, 84-95.
34. Irvin, C. et al. Increased frequency of dual-positive TH2/TH17 cells in bronchoalveolar lavage fluid characterizes a population of patients with severe asthma. – *J. Allerg. Clin. Immunol.*, **134**, 2014, № 5, 1175-1186.
35. Ivanov, I. I. et al. Specific microbiota direct the differentiation of IL-17-producing T-helper cells in the mucosa of the small intestine. – *Cell host & microbe*, **4**, 2008, № 4, 337-349.
36. Katz, Y. et al. Interleukin-17 enhances tumor necrosis factor alpha-induced synthesis of interleukins 1, 6, and 8 in skin and synovial fibroblasts: a possible role as a "fine-tuning cytokine" in inflammation processes. – *Arthritis Rheum.* **44**, 2001, № 9, 2176-2184.
37. Kerzel, S. et al. Th17 cell frequency in peripheral blood from children with allergic asthma correlates with the level of asthma control. – *J. Pediatr.*, **161**, 2012, № 6, 1172-1174.
38. Kolls, J. K. Th17 cells in mucosal immunity and tissue inflammation. – *Seminars in immunopathology*, **32**, 2010, № 1, 1-2.
39. Korn, T. et al. IL-17 and Th17 Cells. – *Annual review of immunology*, **27**, 2009, 485-517.
40. Kudo, M. et al. IL-17A produced by alpha-beta T cells drives airway hyper-responsiveness in mice and enhances mouse and human airway smooth muscle contraction. – *Nature Medicine*, **18**, 2012, № 4, 547-554.
41. Kuiper, S. et al. Association between first-degree familial predisposition of asthma and atopy (total IgE) in newborns. – *Clin. Exp. Allergy*, **36**, 2006, № 5, 594-601.
42. Lange, N. E. et al. Vitamin D, the immune system and asthma. – *Expert review of clinical immunology*, **5**, 2009, № 6, 693-702.
43. McGovern, J. L. et al. Ehrenstein MR. Th17 cells are restrained by Treg cells via the inhibition of interleukin-6 in patients with rheumatoid arthritis responding to anti-tumor necrosis factor antibody therapy. – *Arthritis and rheumatism*, **64**, 2012, № 10, 3129-3138.
44. McKinley, L. et al. TH17 cells mediate steroid-resistant airway inflammation and airway hyperresponsiveness in mice. – *J. Immunol.*, **181**, 2008, № 6, 4089-4097.
45. Milner, J. D. IL-17 producing cells in host defense and atopy. – *Current opinion in immunology*, **23**, 2011, № 6, 784-788.

46. Min, B. et al. Basophils produce IL-4 and accumulate in tissues after infection with a Th2-inducing parasite. – *J. Experim. Med.*, **200**, 2004, № 4, 507-517.
47. Miossec, P. IL-17 and Th17 cells in human inflammatory diseases. – *Microbes and infection / Institut Pasteur*, **11**, 2009, № 5, 625-630.
48. Molet, S. et al. IL-17 is increased in asthmatic airways and induces human bronchial fibroblasts to produce cytokines. – *J. Allergy and Clinical Immunology*, **108**, 2001, № 3, 430-438.
49. Mosmann, T. R. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profile of lymphokine activities and secreted proteins. – *J. Immunol.*, 1986, №136, 2348-2357.
50. Nembrini, C., B. J. Marsland et M. Kopf. IL-17-producing T cells in lung immunity and inflammation. – *J. Allergy and clinical immunology*, **123**, 2009, № 5, 986-994; quiz 995-986.
51. Newcomb, D. C. et R. S. Peebles Jr. Th17-mediated inflammation in asthma. – *Current opinion in immunology*, **25**, 2013, № 6, 755-760.
52. Oboki, K. et al. Th17 and allergy. – *Allergol Int*, **57**, 2008, № 2, 121-134.
53. Payne, D, M. Hubbard et S. A. McKenzie. Corticosteroid unresponsiveness in asthma: Primary or acquired? – *Pediatric pulmonology*, **25**, 1998, № 1, 59-61.
54. Romagnani, S. Human Th17 cells. – *Arthritis research & therapy*, **10**, 2008, № 2, 206.
55. Sarra, M. et al. IL-23/IL-17 axis in IBD. – *Inflammatory bowel diseases*, **16**, 2010, № 10, 1808-1813.
56. Scanlon, S. T. A, N. McKenzie. Type 2 innate lymphoid cells: new players in asthma and allergy. – *Current opinion in immunology*, **24**, 2012, № 6, 707-712.
57. Schnyder-Candrian, S. et al. Interleukin-17 is a negative regulator of established allergic asthma. – *The Journal of experimental medicine*, **203**, 2006, № 12, 2715-2725.
58. Shin, M. S., N. Lee et I. Kang. Effector T-cell subsets in systemic lupus erythematosus: update focusing on Th17 cells. – *Current opinion in rheumatology*, **23**, 2011, № 5, 444-448.
59. Song, C. et al. IL-17-producing alveolar macrophages mediate allergic lung inflammation related to asthma. – *J Immunol*, **181**, 2008, № 9, 6117-6124.
60. Stark, M. A. et al. Phagocytosis of apoptotic neutrophils regulates granulopoiesis via IL-23 and IL-17. – *Immunity*, **22**, 2005, № 3, 285-294.
61. Sutherland, E. R. et al. Vitamin D levels, lung function, and steroid response in adult asthma. – *American journal of respiratory and critical care medicine*, **181**, 2010, № 7, 699-704.
62. Tan, H. L. et al. The Th17 pathway in cystic fibrosis lung disease. – *American journal of respiratory and critical care medicine*, **184**, 2011, № 2, 252-258.
63. Tang, J. et al. Calcitriol suppresses antiretinal autoimmunity through inhibitory effects on the Th17 effector response. – *J Immunol*, **182**, 2009, № 8, 4624-4632.
64. Tzartos, J. S. et al. Interleukin-17 production in central nervous system-infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis. – *The American journal of pathology*, **172**, 2008, № 1, 146-155.
65. Veldhoen, M. et B. Stockinger. TGFbeta1, a "Jack of all trades": the link with pro-inflammatory IL-17-producing T cells. – *Trends in immunology*, **27**, 2006, № 8, 358-361.
66. Voehringer, D. et al. Type 2 immunity is controlled by IL-4/IL-13 expression in hematopoietic non-eosinophil cells of the innate immune system. – *J. Experim. Med.*, **203**, 2006, № 6, 1435-1446.
67. Wang, Y. H. et al. A novel subset of CD4(+) T(H)2 memory/effector cells that produce inflammatory IL-17 cytokine and promote the exacerbation of chronic allergic asthma. – *J. Experim. Med.*, **207**, 2010, № 11, 2479-2491.
68. Wjst, M. The vitamin D slant on allergy. – *Pediatr Allergy Immunol*, **17**, 2006, № 7, 477-483.
69. Wong, C. K. et al. Proinflammatory cytokines (IL-17, IL-6, IL-18 and IL-12) and Th cytokines (IFN-gamma, IL-4, IL-10 and IL-13) in patients with allergic asthma. – *Clinical and experimental immunology*, **125**, 2001, № 2, 177-183.
70. Woodruff, P. G. et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. – *American journal of respiratory and critical care medicine*, **180**, 2009, № 5, 388-395.
71. Ye, P. et al. Requirement of Interleukin 17 Receptor Signaling for Lung Cxc Chemokine and Granulocyte Colony-Stimulating Factor Expression, Neutrophil Recruitment and Host Defense. – *Journal of Experimental Medicine*, **194**, 2011, № 4, 519-528.
72. Yssel, H. et H. Groux. Characterization of T cell subpopulations involved in the pathogenesis of asthma and allergic diseases. – *International archives of allergy and immunology*, **121**, 2000, № 1, 10-18.

✉ Адрес за кореспонденция:

Д-р Сн. Лазова
Клиника по педиатрия
УМБАЛ "Александровска"
Медицински университет
ул. "Св. Г. Софийски" № 1
1431 София