

Т.И. КАГАНОВА, Д.В. ШЕВЫРЕВ

Самарский государственный медицинский университет

РЕВМАТОЛОГИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И ФАРМАКОТЕРАПИИ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА. ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ

В обзоре обобщены современные аспекты патогенеза ревматоидных заболеваний, в частности, ювенильного идиопатического артрита. Показана функциональная роль IL17, IL21, Th17-клеток, рассмотрено значение внутриклеточных сигнальных трансдукторов цитокинов Jak/STAT и Smad в развитии аутоиммунных заболеваний. Описаны перспективные направления фармакотерапии ревматоидных заболеваний.

Ключевые слова: *ревматоидные заболевания, ювенильный идиопатический артрит, Jak/STAT, Smad, цитокины, IL17, IL21, ROR γ t, малые ингибирующие молекулы.*

Шевырев Даниил Вадимович - ординатор кафедры педиатрии ИПО.

E-mail: dr.daniil25@mail.ru

Каганова Татьяна Ивановна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии ИПО. E-mail: t.kaganova2010@yandex.ru

T. I. KAGANOVA, D. V. SHEVYREV

Samara State Medical University

RHEUMATOLOGY: MODERN ASPECTS OF PATHOGENESIS AND PHARMACOTHERAPY OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS, STRATEGIC PATHWAYS

The review summarizes modern aspects of the pathogenesis of rheumatic diseases including JIA. The functional role of IL17, IL21, Th17-cells is demonstrated. The importance of intracellular signal transducers of cytokines Jak/STAT and Smad in the development of autoimmune disease is discussed. Promising directions of pharmacotherapy of rheumatoid diseases is described.

Keywords: *rheumatoid diseases, juvenile idiopathic arthritis, Jak/STAT, Smad, cytokines, IL17, IL21, ROR γ t, small inhibitory molecules*

Tatyana Kaganova – Doctor of Medicine, Professor, Head of the Pediatric Department.

E-mail: dr.daniil25@mail.ru

Daniil Shevyrev – Second-year medical resident of the Pediatric Chair, PEI.

E-mail: t.kaganova2010@yandex.ru

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) является самым распространенным аутоиммунным заболеванием детского возраста. В связи с тяжелым, часто прогрессирующим и системным течением этого заболевания его изучению придают особое значение.

В современном понимании ЮИА представляет собой хроническое воспалительное заболевание неизвестной этиологии с преимущественным поражением суставов, которое начинается до 16-летнего возраста и длится более 6-ти недель, при исключении другой суставной патологии [1]. В основе патогенеза ЮИА лежит нарушение механизмов аутоотолерантности и развитие самоподдерживающегося аутоиммунного воспалительного процесса [7, 5, 13].

Роль Th17 и IL17

Обнаружение в 2005 году (Harrington, Langrish, Park и соавт.) новой популяции Т-лимфоцитов – Th17 клеток повлекло за собой ряд революционных открытий в области иммунологии и ревматологии, которые существенно расширили понимание патогенеза аутоиммунных заболеваний. Исследования, проводимые на мышиных моделях, опровергли доминирующую теорию активации Th1-пути с участием IL12 и IFN γ и показали решающую значимость IL17 и IL23 в патогенезе ревматоидных заболеваний [29].

Th17 интенсивно изучали в последнее десятилетие, в результате удалось определить источники происхождения, пути дифференцировки и часть функциональных особенностей этих клеток, а также их

роль в защите организма от патогенов и в развитии патологических процессов. Показано, что у человека дифференцировка Th17 происходит независимым от Th1 путём под влиянием IL23, IL6, IL1 β и TGF- β [6, 14, 30]. Зрелый Th17 лимфоцит является составной частью пула Т-клеток памяти и имеет фенотип CCR6⁺IL17A⁺IL17F⁺IFN γ ⁺IL22⁺ (в отличие от Th22 не экспрессирует хемокиновый рецептор CCR10) [29]. Популяция лимфоцитов Th17 продуцирует цитокины IL17, IL-22, IL-26, IFN γ и хемокин CCL-20. Важнейшим из них является IL17 [6], который был идентифицирован в 1993 году Р. Rouvier и соавт., задолго до открытия непосредственно Th17 клеток, и первоначально назывался CTLA-8 (cytotoxic T lymphocyte associated antigen 8). Семейство цитокинов IL17 включает в себя 6 членов: IL17A, IL17B, IL17C, IL17D, IL17E (или IL25) и IL17F. Члены семейства IL17 играют разнообразную биологическую роль. Th17-клетки продуцируют в основном два члена семейства IL17 – IL17A и IL17F, но функционально более активным является IL17A. Он играет решающую роль в аутоиммунном воспалении суставов и околоуставных тканей. У пациентов с ревматоидными заболеваниями IL17A в значительных количествах присутствует в воспаленных синовиальных тканях, но в небольших концентрациях определяется в периферической крови. В 2008 году К. Nistala et al. обнаружили высокий уровень Th17 и IL17A в суставах детей с ЮИА. Важным механизмом в патогенезе костно-хрящевой деструкции при аутоиммунном артрите является IL17A-индуцированная экспрессия RANKL (цитокин семейства TNF) синовиальными фибробластами и остеобластами, которая приводит к секреции остеокластогенных факторов, таких как TNF α и IL1 β [14]. Также IL-17A индуцирует секрецию целого ряда цитокинов, хемокинов, металлопротеиназ и других провоспалительных медиаторов и способствует привлечению нейтрофилов к органу-мишени [6].

Относительно роли TGF- β в развитии Th17 существуют противоречивые данные. Из 3-х изоформ, существующих в организме млекопитающих, TGF- β 1 играет наиболее важную роль в регуляции иммунной системы, он контролирует пролиферацию, дифференцировку и активацию Т-клеток. Этот фактор критически важен для дифференцировки Т-супрессоров (Treg), которые могут существенно подавлять аутоиммунное воспаление. Одновременно ряд авторов указывает на необходимость TGF- β в раз-

витии Th17 [26]. Исследования функции TGF- β в развитии ревматоидного артрита привели к неоднозначным результатам [20]. Ghoreschi et al. предполагают, что дифференцировка Th17 клеток может идти как в присутствии TGF- β , так и в условиях его относительного дефицита. Последний вариант, вероятно, играет важную роль в патогенезе ревматоидных заболеваний и происходит на фоне высокой концентрации провоспалительных цитокинов. В результате формируется агрессивная популяция Th17-хелперов, которые мигрируют в места воспаления и имеют некоторое сходство с Th1 (продукция IFN- γ) [27]. Клеточная линия Th17, развивающаяся при достаточной концентрации TGF- β , способна к экспрессии регуляторного IL9 и противовоспалительного IL10 [19]. На мышинных моделях показано, что клетки Th17, поляризованные в отсутствие TGF- β , определяют более тяжелое течение экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита [30, 19].

Гуморальные факторы

Важная роль в патогенезе ревматоидных заболеваний отводится поликлональной активации В-лимфоцитов, сопровождающейся продукцией аутоантител к модифицированному IgG, называемых ревматоидным фактором (РФ). Под влиянием PAD – фермента погибших лейкоцитов, появляющегося при длительном местном воспалении в суставе, происходит дезиминирование аргинина с образованием цитрулина [3]. На такую модификацию белков филлагрина и виментина отвечают антигенпрезентирующие клетки, что приводит к выработке Ат против суставных белков, содержащих цитруллин (АЦЦП, АМЦВ). Эти антитела стали важными маркерами в ранней диагностике РА и ЮИА и подходят для оценки прогноза развития заболевания на ранних стадиях [4, 11].

Одной из возможных причин поликлональной активации В-клеток может служить IL21. Это член семейства IL2, который продуцируется активированными CD4⁺ Т-клетками (в том числе Th17). IL21 проявляет плеiotропные эффекты: является фактором выживания CD4⁺ и CD8⁺ клеток, модулирует функции CTL [31]; важное значение он имеет в регуляции работы герминативных центров – IL21 определяет направление дифференцировки В-клеток, в высокой концентрации активированной T_{FH} (Т-фолликулярный хелпер) и угнетает T_{FR} (Т-фолликулярный супрессор), нарушая баланс T_{FR}/T_{FH}, способствует поликлональной активации В-клеток и развитию аутоиммунных за-

болеваний [12,18]. Также IL21 является фактором выживания патогенных подмножеств Т-клеток и, таким образом, поддерживает аутоиммунное воспаление. На мышинных моделях показана роль IL21 в развитии болезни Крона, язвенного колита, СД 1 типа, СКВ-подобного синдрома [31]. На мышах было показано, что леченные антителами к IL21 значительно улучшают течение заболевания: уменьшаются клинические и гистологические признаки аутоиммунного воспаления (при AIA и CIA), снижается уровень mRNA-IL6 в клетках синовиальных тканей и сывороточные уровни IL6 и IgG1 [32]. Интересно, что IL21 вырабатывает 60% [6] Th17 и служит для них аутокринным фактором роста [16], через этот механизм он участвует в развитии ревматоидных заболеваний. Попытки обнаружить специальные клетки-продуценты IL21 не увенчались успехом. В течение этих исследований была обнаружена высокая пластичность CD4⁺-клеток, вырабатывающих IL21 – в зависимости от цитокинового микроокружения наблюдался переход Th1\Th2\Th17\Th_{reg}\T_{FH} [31].

Недавние генетические исследования показали значительную ассоциацию гена IL2/21 с предрасположенностью к ЮИА [22]. Также интерлейкин IL21 обнаруживается в высоких концентрациях в сыворотке пациентов с ранним РА (391,3пг/мл) по сравнению с пациентами с другими недифференцированными артритами (191,6пг/мл) – p = 0,08 [23].

Перспективы фармакотерапии

Молекулярные и генетические исследования последнего времени расширили представления о цитокин-опосредованной внутриклеточной передаче сигнала и механизмах активации транскрипции генов-мишеней цитокинов. Изучение организации внутриклеточных структур, обеспечивающих передачу цитокинового сигнала, представляет большой интерес для решения задач современной фармакотерапии, связанной с точечной блокировкой или активацией различных генов [3]. Хорошо изучен и широко описан в русскоязычной литературе сигнальный путь Jak/STAT. Он передает сигналы от внеклеточных молекул (цитокины, факторы роста) через соответствующие трансмембранные рецепторы к ядерным генам-мишеням [10]. Индукция сигнала начинается с аутокаталитического фосфорилирования Jak-киназ (Janus-associated family kinases), связанных с цитокиновым рецептором, запускаемого конформационными изменениями рецептора, которые происходят

в результате его взаимодействия с цитокином. Активированные Jak-киназы фосфорилируют цитоплазматические факторы STAT (Signal transducers and activators of transcription), присутствующие в цитоплазме в неактивной форме. Фосфорилированные STAT приобретают сродство друг к другу и димеризуются, затем перемещаются в ядро, где выступают в качестве транскрипционных факторов [15]. Выделяют несколько разновидностей STAT и Jak-киназ. В передаче сигналов от разных цитокинов принимают участие разные молекулы: охарактеризовано более 40 рецепторов цитокинов (как провоспалительных, так и противовоспалительных), которые используют для внутриклеточной сигнализации путь Jak/STAT. По современным представлениям, именно сигнальная система Jak/STAT является ключевым компонентом регуляции иммунитета и гемопоэза [10]. Проведение сигнала и транскрипция генов регулируется по принципу отрицательной обратной связи с помощью группы молекул SOCS (Suppressor of cytokine signaling). STAT активирует транскрипцию молекулы SOCS, которая связывается с J-киназами на внутриклеточной части домена цитокинового рецептора и блокирует его. В результате подавляется путь передачи сигнала и активация биологических функций цитокина [3]. Описанный сигнальный путь основной, но не единственный в обеспечении регуляции системы иммунитета. Важно отметить, что путь Jak/STAT связан, в основном, с цитокиновыми рецепторами I типа (лиганды: IL2,3,4,5,6,7,8,9,15,21) и II типа (лиганды: IL10,19,20,22, IFN α , β , γ). Основное значение в активации и пролиферации иммунокомпетентных клеток имеет Jak3, которая экспрессируется в В-, Т-лимфоцитах, NK-клетках и моноцитах и осуществляет передачу сигнала с цитокинового рецептора I типа. Необходимо отметить, что важнейшие провоспалительные цитокины, такие как TNF α , IL1 и IL17 взаимодействуют с рецепторами, не относящимися к рецепторам I/II типа, и их активность не связана с Jak-зависимой сигнализацией.

Настоящим прорывом в лечении ревматоидных заболеваний стала разработка малых ингибирующих молекул, конкурентно блокирующих различные факторы транскрипции. Эти препараты находятся на разных этапах исследований и имеют значительные преимущества в сравнении с ГИБП [8]. Это низкомолекулярные соединения, для которых становится возможным пероральный прием, они имеют меньший спектр побоч-

ных реакций и не так дороги в производстве [10]. Наибольший успех получил тофацитиниб – первый пероральный обратимый ингибитор Jak (большее сродство имеет к Jak3), разрешенный к применению в России с 2013 года. Высокая эффективность и безопасность этого препарата подтверждена сериями клинических и доклинических испытаний [9, 2]. Ингибирование Jak ассоциируется с подавлением сигнализации, опосредуемой провоспалительными цитокинами: IL2, 12, 21, косвенно IL23, что приводит к модуляции дифференцировки Th1/Th2, и что самое важное – «патогенных» Th17, а также блокируются IL6-зависимые реакции, играющие важную роль в развитии суставного воспаления [10, 9].

Разработка ингибиторов сигнальных молекул является ярким примером достижений «трансляционной» медицины в ревматологии в XXI в. [10]. В настоящее время изучается действие малых молекул, ингибирующих ключевые компоненты внутриклеточной передачи сигнала – Jak, STAT, Syk (spleen tyrosine kinase), MAPK (mitogen-activated protein kinase), NF-κB. Данные экспериментальных и клинических исследований показывают высокую эффективность блокаторов Syk (препарат фостаматиниб) – подавляется развитие эрозий, синовита и паннуса у мышей при CIA, а также наблюдается значительная положительная динамика у пациентов с РА с резистентностью к метотрексату [10]. Ингибиторы других внутриклеточных передатчиков оказались менее эффективны на данном этапе исследований. Возможно, это связано с избыточностью и взаимозаменяемостью, а также с плейотропностью действия внутриклеточных трансдукторов. Эти свойства придают цитоплазматическим сигнальным путям некоторое сходство с цитоклиновыми сетями.

Перспективными с точки зрения создания малых ингибиторных молекул представляются исследования, направленные на изучение цитоплазматических сигнальных путей, участвующих в дифференцировке Th17 клеток. Центральными цитокинами, вызывающими экспрессию IL17A T-клетками (Th17), являются TGF-β и IL6 [23]. Последние исследования показали важную роль кофакторов транскрипционной системы STAT3 – белков Smad2 и Smad3 в функционировании цитоплазматических передатчиков Th17-клеток. В работах Jeong-Hwan Yoon et al. определена противоположная роль Smad2 и Smad3 в STAT3-индуцированной транскрипции IL17A и RORγt Th17-

клетками. Активация рецептора TGF-β приводит к фосфорилированию кофактора: Smad2/pSmad2 внеклеточной сигнал-регулируемой киназой ERK (extracellular signal-regulated kinase) и его взаимодействию с белками STAT3 и p300. Образовавшийся триплет pSmad2-STAT3-p300 запускает транскрипцию генов, кодирующих синтез IL17 и RORγt. В отсутствии сигнала от TGF-β-рецептора нефосфорилированный Smad3 взаимодействует с белком STAT3 и белком-ингибитором STAT3 (Protein Inhibitor of Activated STAT3 – PIAS3). Триплет Smad3-STAT3-PIAS3 репрессирует гены, отвечающие за синтез IL17 и RORγt [24]. Вероятно, дальнейшее изучение системы кофакторов Smad и ее ингибиторов даст возможность влиять на дифференцировку Th17-клеток.

Терапия анти-IL17 моноклональными антителами показала мощную клиническую эффективность при псориазе, но не в лечении ревматических заболеваний или болезни Крона. Поиск альтернативных путей влияния на Th17-клетки может открыть более лучший способ торможения функционирования Th17-клеток, чем моноклональные Ат против IL17 [28]. Важнейшим транскрипционным фактором, влияющим на выработку IL17 Th17-лимфоцитами, является ядерный рецептор гормонов, ассоциированный с рецептором ретиноевой кислоты – ROR (Retinoic acid-related orphan receptors, RORs). Он представлен тремя подтипами – RORα, RORβ и RORγ. Последние исследования обнаружили критическую роль RORγt (изоформа RORγ) в регуляции дифференцировки Th17-клеток [23]. Установлено, что RORγt индуцируется во время дифференцировки антиген-стимулированных Th в направлении Th17 в ответ на IL-6 и TGFβ и требуется для проявления Th17-зависимых аутоиммунных заболеваний [6, 25]. Другие транскрипционные факторы, значимые в развитии Th17, не являются ядерными рецепторами гормонов и не имеют лиганд-связывающих доменов, поэтому не так привлекательны в качестве мишеней для лекарственной терапии. Уже синтезировано несколько малых ингибиторных молекул RORγt. Они проявили мощное подавляющее действие на Th17-клетки и показали хорошую терапевтическую эффективность на животных моделях аутоиммунных заболеваний [28]. Более того, эффекты этих соединений были ограничены в отношении других клеток и тканей [17]. Однако, необходимы дальнейшие исследования in vivo для определения иных влияний этих мо-

лекул и определения возможных побочных эффектов для человека.

Заключение

Успехи последнего десятилетия в области фундаментальной и клинической иммунологии значительно расширили представления о системе иммунобиологического надзора, углубили понимание патогенеза аутоиммунных заболеваний и канцерогенеза. Не меньшим прорывом, чем открытие и разработка в начале 2000-х годов генно-инженерных биологических препаратов, стало создание новых лекарственных средств – малых ингибиторных молекул, которые влияют на транскрипционный аппарат клетки и являются селективными иммуномодуляторами, действие которых направлено на основные звенья патогенеза аутоиммунных заболеваний. Главными преимуществами этих препаратов можно считать избирательность воздействия на организм, меньшую стоимость производства и возможность перорального применения.

Однако, для более тонкого понимания патогенеза и определения наиболее перспективных лекарственных средств необходимо дальнейшее изучение организации цитокиновых сетей, путей внутриклеточной передачи сигнала, устройства мембранного рецепторного аппарата лимфоцитов (например, PRR), функционирования различных популяций иммунных клеток (в т.ч. дендритных), а также роли симбиотической микрофлоры в работе иммунной системы. Необходимо интеграция и суммарная оценка накопленных знаний в области иммунологии и биохимии для построения комплексных математических моделей динамики биологических систем в норме и при различных аутоиммунных патологиях, что позволит более полно использовать ЭВМ для прогнозирования влияния различных факторов, а также создаст хорошие предпосылки для развития персонализированной медицины.

Список литературы

1. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения: учеб. М.: Веди. – 2007. – 368 с.
2. Бабаева А.Р., Калинина Е.В. Опыт применения тофацитиниба в лечении резистентного ревматоидного артрита // Современная ревматология. – 2015. – Т. 2. – С. 28-32.
3. Болевич С.Б., Синельникова Г.Г. Биотерапия иммуноопосредованных воспалительных заболеваний: руководство для врачей. М.: МИА. – 2012. – 128 с.

4. Воронина М.С., Шилкина Н.П. Возможности современной диагностики ревматоидного артрита // Цитокины и воспаление. – 2013. – Т. 12. – № 3 (3). – С. 13-15.

5. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Общая патофизиология с основами иммунологии: учеб. для вузов. – СПб.: Элби-СПб. – 2008. – 650 с.

6. Камышный А.М., Гриневиц И.В. Th17-клетки и их роль в развитии аутоиммунных заболеваний // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – Т. 13. – № 6 (5). – С. 81-85.

7. Кельцев В.А. Клиническая артрология: руководство для врачей. – Самара: Содружество. – 2008. – 616 с.

8. Михельс Х., Никишина И.П. Генно-инженерная биологическая терапия ювенильного артрита // Научно-практическая ревматология. – 2011. – Т. 1. – С. 78-93.

9. Насонов Е.Л. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб // Научно-практическая ревматология. – 2014. – Т. 2. – С. 209-221.

10. Насонов Е.Л., Денисов Л.Н. Новые аспекты фармакотерапии ревматоидного артрита: ингибиторы малых молекул // Научно-практическая ревматология. – 2012. – Т. 2. – С. 66-75.

11. Салугина С.О., Федоров Е.С., Александрова Е.Н. Частота определения и диагностическое значение антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и антител к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ) у детей с ранним ювенильным артритом // Научно-практическая ревматология. – 2008. – № 6 (5). – С. 75-79.

12. Сохоневич Н.А., Хазиахматова О.Г. Фенотипическая характеристика и функциональные особенности Т- и В-клеток иммунной памяти // Цитология. – 2015. – Т. 57 – № 5 (6). – С. 311-316.

13. Турцевич И.З., Новик Г.А. Th17-фенотип ювенильного идиопатического артрита // Педиатрическая фармакология. – 2015. – Т. 12. – С. 30-37.

14. Турцевич И.З., Новик Г.А. Роль Th-17 клеток в патогенезе энтезит-ассоциированного артрита и системного варианта ЮИА // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2014. – Т. 37.

15. Ярилин А. А. Иммунология: учебник. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2010. – 752 с.

16. Akira Suto, Daisuke Kashiwakuma, Shin-ichiro Kagami. Development and characterization of IL-21 – producing CD4+ T cells // The Journal of Experimental Medicine. – 2008. – № 205 (6). – P. 69-79.

17. Ding et al. Inhibition of ROR γ t activity and Th17 differentiation by a set of novel compounds // BMC Immunology. – 2015.

18. Ding Y., Li J., et al. Interleukin-21 promotes germinal center reaction by skewing the follicular regulatory T cell to follicular helper T cell balance in autoimmune BXD2 Mice // Arthritis Rheumatol. – 2014. – № 66 (9). – P. 2601-2612.

19. Ghoreschi K., Laurence A., Yang X. Generation of pathogenic Th-17 cells in the absence of TGF- β signaling // Nature. – 2010. – № 467. – P. 967-971.

20. Gonzalo-Gil E., Galindo-Izquierdo M. Role of transforming growth factor-beta (TGF)-beta in the physiopathology of rheumatoid arthritis // *Reumatol Clin.* – 2014. – № 10 (3). – P. 174-179.
21. Gottenberg Jacques E. In early RA, serum increase of IL-21 is associated with serum level of IL-6, autoantibody secretion, markers of B-Cell activation, and radiographic progression // *Arthritis and Rheum.* – 2010. – 62. – Suppl 10:1088.
22. Hinks A., Eyre S. Association of the AFB3 gene and IL2/IL21 gene region with juvenile idiopathic arthritis // *Genes and Immunity.* – 2010. – № 11. – P. 194-198.
23. Ivanov I. Transcriptional regulation of Th17 cell differentiation // *Semin. Immunol.* – 2007. – Vol. 19. – P. 409-417.
24. Jeong-Hwan Yoon, Katsuko Sudo. Phosphorylation status determines the opposing functions of Smad2/Smad3 as STAT3 cofactors in Th17 differentiation // *Nature communications.* – 2015. – 6. DOI: 10.1038/ncomms8600.
25. Jun R. Huh, Dan R. Littman. Small molecule inhibitors of ROR γ t: Targeting Th17 cells and other applications // *Eur J Immunol.* – 2012. – № 42 (9). – P. 2232-2237.
26. Korn T., Bettelli E., Oukka M. IL-17 and Th17 Cells // *Annu Rev Immunol.* – 2009. – № 27. – P. 485-517.
27. Lee Y.K., Turner H., Maynard C.L. Late developmental plasticity in the T helper 17 lineage // *Immunity.* – 2009. – № 30. – P. 92-107.
28. Lin H., Song P. Targeting Th17 cells with small molecules and small interference RNA // *Mediators of Inflammation.* – 2015. – Article ID 290657
29. Lubberts E. The IL-23–IL-17 axis in inflammatory arthritis // *Nature rheumatology.* – 2015. – № 11. – P. 415-430.
30. Robin D. Hatton. TGF-b in Th17 cell development: the truth is out there // *Immunity.* – 2011. – № 34 (3). – P. 288-290.
31. Sue M. Liu and Cecile King. IL-21–producing Th cells in immunity and autoimmunity // *The Journal of Immunology.* – 2013. – P. 3501-3506.
32. Young D. Blockade of the interleukin-21/interleukin-21 receptor pathway ameliorates disease in animal models of rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* – 2007. – Vol. 56. – P. 1152-1163.