

УДК 616-001:355-051]-097.1/.3
DOI: 10.26435/UC.V014(33).479

С.С. Сабаев¹, Э.А. Майлян²

¹ФГБОУ ВПО «Северо-осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Владикавказ, Россия

²ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

ИСХОДНЫЕ УРОВНИ IL-17A У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ С ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПРИ РАНЕНИЯХ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Травма нижних конечностей служит одной из наиболее частых причин боевых потерь среди военнослужащих, а лечение больных с ранениями является трудоемким и дорогостоящим [1-3]. Необходимо отметить, что в современных условиях структура боевых травм сложна и всегда сочетает в себе несколько компонентов – множественность повреждений, переломы костей, кровопотеря и т.д. Установлено, что при ранениях нижних конечностей в 35-40% случаев повреждения мягких тканей сочетаются с переломами костей [2].

Тяжесть течения посттравматического процесса определяется комплексом факторов, к которым относят величину зоны поражения мягких тканей, массивность и характер повреждения костных структур, степень кровопотери, травматического шока, стресса, нарушения свертывания крови, дисметаболизма и т.д. Успешность лечения травмы и риск развития осложнений во многом зависят от иммунной реактивности организма [4, 5]. Более того, результаты последних исследований свидетельствуют о том, что иммунная дисфункция у пациентов после травмы является даже ключевым фактором, определяющим скорость заживления ран, риск развития инфекционных осложнений, сепсиса, синдрома полиорганной недостаточности и летального исхода [6].

В патогенезе формирования иммунных нарушений лежит так называемый механизм «стерильного воспаления», эффект которого направлен на ускорение очищения организма от отмирающих тканей и заживления ран [7]. Воспалительная реакция обычно протекает остро, эффективно устраняя причину, но в ряде случаев приобретает чрезмерный и опасный для жизни характер или может трансформироваться в хроническое течение. «Стерильное воспаление» рассматривается как проявление, в первую очередь, реакций врожденного иммунитета, вклю-

чающего этапы распознавания, выброса цитокинов, фагоцитоза лейкоцитами, с последующим заживлением [7].

В основе такого воспаления лежит массивное поступление в кровеносное русло образующихся при травме эндогенных факторов клеточного стресса DAMPs (damage-associated molecular patterns; молекулы, связанные с повреждением) и выброс значительного количества цитокинов [8, 9]. Бурная продукция провоспалительных цитокинов («цитокиновый шторм») отражает чрезмерную системную воспалительную реакцию организма человека и является, как правило, неотъемлемым признаком тяжелой травмы и критического состояния пациента, осложненного течения травматической болезни и летального исхода [6, 7, 10].

Исходя из вышеизложенного, считается, что иммуномодулирующая терапия является жизненно важной в лечении военнослужащих с боевыми травмами [5, 11]. Для совершенствования же методов коррекции иммунной системы необходимы дальнейшие исследования, направленные на углубление и совершенствование наших знаний об иммунологических нарушениях при травме, в том числе на поиск новых цитокинов и на расшифровку их роли в развитии системного воспалительного ответа [5, 12, 13].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Исследовать ассоциации исходных уровней интерлейкина-17А (IL-17A) у военнослужащих с последующим развитием осложненного течения ранений нижних конечностей с повреждениями костей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для анализа были отобраны результаты об-

следования 32 военнослужащих с ранениями костей нижних конечностей, давших информированное добровольное согласие. Все пациенты были мужчинами в возрасте от 19 до 40 лет (30,5±4,3 лет). При отборе пациентов исключали лиц, которые помимо ранений нижних конечностей имели повреждения другой локализации и ожоги, а также поступивших на лечение в сроки более 6 часов после боевой травмы. Контрольными данными служили результаты обследования 19 здоровых военнослужащих мужского пола, средний возраст которых составил 28,0±4,9 лет. Всем пострадавшим выполняли стандартные лечебно-профилактические мероприятия, включающие первичную хирургическую обработку и оперативное лечение.

Через 3 дня после выполненной операции у пациентов производили забор крови (утром натощак). Полученную путем центрифугирования сыворотку исследовали на содержание цитокина IL-17A. Для этого использовали иммуноферментную тест-систему производства «eBiosciences» (San Diego, CA, США). Чувствительность набора реагентов составляла 0,5 пг/мл, а диапазон измерений – до 100,0 пг/мл. Выполнение методики производили согласно прилагающейся к набору инструкции. Учет результатов осуществляли при помощи иммуноферментного анализатора Elx 800 («Bio-tek instruments», США).

Для математической обработки полученных данных использовали пакет статистических программ «Medstat». Определяли медиану (Me), интерквартильный размах (Q1-Q3). При множественных сравнениях для трех независимых выборок применяли ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, а затем для парных сравнений – критерий Данна. Статистически значимыми отличия считались при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате клинико-лабораторного наблюдения в течение трех месяцев обследован-

ные пациенты с ранениями нижних конечностей были распределены в две группы. В первую группу вошли лица с благоприятным течением восстановительного периода. Вторую группу составили пациенты с осложнениями травматической болезни (инфекционные осложнения, нарушение консолидации переломов). Две выделенные группы пострадавших военнослужащих существенно не различались ($p > 0,05$) ни по возрасту, ни по наличию сопутствующей патологии. Однако по показателям IL-17A были установлены отличия как между вышеуказанными группами, так и при их сравнении с контрольной группой.

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что через 3 дня после ранения в общей группе военнослужащих было выявлено резкое повышение продукции IL-17A (26,8 [16,1-58,2] пг/мл против 2,2 [0,0-5,7] пг/мл в контроле; $p < 0,001$).

По отношению к результатам контрольной группы (см. табл.) у раненых с благоприятным и осложненным течением травматической болезни, содержание в сыворотке IL-17A было увеличено в 10,0 ($p < 0,01$) и 17,9 раза соответственно ($p < 0,001$). Необходимо обратить внимание на то, что развитию осложнений предшествовали значительно более высокие концентрации вышеуказанного цитокина, которые превышали аналогичные данные, полученные у пациентов группы сравнения, в 1,8 раза ($p < 0,05$).

IL-17 является одним из ключевых провоспалительных цитокинов, к которым также относят IL-1, IL-6 и TNF [14, 15]. Биологические эффекты IL-17 многообразны и большей частью направлены на формирование воспаления (стимуляция продукции TNF- α , IL-1, IL-6, IL8 и др., а также их рецепторов, хемокинов, простагландина E2 и т.д.) и противоинфекционной защиты (активация нейтрофилов, индукция антибактериальных пептидов β -дефензинов, липокалина-2 и т.д.). Являясь индуктором провоспалительных

Таблица.

Исходные (через 3 дня после операции) концентрации IL-17A в сыворотке крови у военнослужащих с развившимися в последующем осложнениями после огнестрельных переломов нижних конечностей (инфекционные осложнения, нарушение консолидации переломов)

Показатели	Значения IL-17A (пг/мл) в группах обследованных			P между группами
	Здоровые военнослужащие (группа 1, n=19)	Раненые с нормальным течением травматической болезни (группа 2, n=20)	Раненые с осложненным течением травматической болезни (группа 3, n=12)	
Медиана	2,2	21,9	39,3	1-2: <0,01
Интерквартильный размах, Q1-Q3	0,0 - 5,7	14,5 - 49,2	20,4 - 74,0	1-3: <0,001 2-3: <0,05

цитокинов, IL-17 сам находится под контролем ряда цитокинов. В частности, его синтез потенцируется такими провоспалительными интерлейкинами как IL-23, IL-1, IL-6 [14, 15].

Поэтому повышение секреции IL-17, как правило, сочетается с гиперпродукцией других провоспалительных цитокинов. Более того, он является одним из ключевых участников «цитокинового шторма» как при «стерильном воспалении», которое индуцируется молекулами DAMPs, так и при «инфекционном воспалении», причиной которого является выброс индукторов другого типа – PAMPs (pathogen-associated molecular patterns; молекулы, ассоциированные с инфекционными патогенами). В обоих случаях чрезмерная системная продукция IL-17 может играть уже не защитную роль, а иметь патологическое значение, что показано на примере инфекционного токсического шока [16]. Исходя из вышеизложенного, становится объяснимым факт более выраженной экспрессии IL-17 как предвестника инфекционных осложнений при травматической болезни.

Следует отметить, что гиперсекреция IL-17 может предшествовать не только развитию тяжелых последствий в состоянии больного, вызванных инфекцией. Важно учитывать и то, что IL-17 является также остеокластогенным цитокином, обуславливающим активацию остеокластов и резорбцию костей [17]. Поэтому его чрезмерное образование может быть причиной

осложненной консолидации переломов. Доказательством этому может служить тот факт, что введение моноклональных анти-IL-17 антител при переломах усиливает экспрессию остеогенных маркеров и снижает окислительный стресс в месте повреждения, что в конечном итоге приводит к более быстрому заживлению ран и регенерации костной ткани [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, через 3 дня после ранения у военнослужащих с огнестрельными ранениями костей нижних конечностей установлено достоверное ($p < 0,001$) увеличение сывороточных концентраций IL-17A (26,8 [16,1-58,2] пг/мл против 2,2 [0,0-5,7] пг/мл в контроле). Степень увеличения уровней IL-17A в ранние сроки после ранения имеет ассоциацию с особенностями течения травматической болезни в последующем. У раненых с благоприятным течением травматической болезни исходные показатели IL-17A увеличены в 10,0 раза ($p < 0,01$), а при осложненной травме – в 17,9 раза ($p < 0,001$). Развитие осложнений предшествуют значительно более высокие концентрации IL-17A, чем при благоприятном течении травматической болезни ($p < 0,05$). Полученные результаты необходимо учитывать для прогноза развития осложнений при огнестрельных ранениях костей нижних конечностей и при проведении лечебно-профилактических мероприятий.

С.С. Сабиев¹, Э.А. Майлян²

¹ФГБОУ ВПО «Северо-осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Владикавказ, Россия
²ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

ИСХОДНЫЕ УРОВНИ IL-17A У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ С ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПРИ РАНЕНИЯХ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Иммунная дисфункция у военнослужащих при боевых ранениях является ключевым фактором, определяющим скорость заживления ран, риск развития инфекционных осложнений, сепсиса, синдрома полиорганной недостаточности и летального исхода. Поэтому иммуномодулирующая терапия является жизненно важной в лечении пациентов с боевыми травмами. Для совершенствования методов коррекции иммунной системы при травме необходимы исследования, направленные на поиск новых патогенетически важных цитокинов и расшифровку их роли в развитии системного воспалительного ответа как предикторов осложненного течения травматической болезни.

Цель работы – исследовать ассоциации исходных уровней интерлейкина-17A (IL-17A) у военнослужащих с последующим развитием осложненного течения ранений нижних конечностей с повреждениями костей.

Материал и методы. Обследовано 32 военнослу-

жащих мужчин с ранениями нижних конечностей с переломами костей. Возраст их составил от 19 до 40 лет (30,5±4,3 лет). Контрольными данными служили результаты обследования 19 здоровых военнослужащих мужского пола, средний возраст которых составил 28,0±4,9 лет. Концентрацию IL-17A исследовали у раненных лиц через 3 дня после операции методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Через 3 дня после ранения у военнослужащих с огнестрельными ранениями костей нижних конечностей установлено достоверное ($p < 0,001$) увеличение сывороточных концентраций IL-17A (26,8 [16,1-58,2] пг/мл против 2,2 [0,0-5,7] пг/мл в контроле). Степень увеличения уровней IL-17A в ранние сроки после ранения имеет ассоциацию с особенностями течения травматической болезни в последующем. У раненных с благоприятным течением травматической болезни исходные показатели IL-17A были увеличены в 10,0 раза (до 21,9 [14,5-49,2] пг/мл; $p < 0,01$), а при

осложненной травме – в 17,9 раза (до 39,3 [20,4-74,0] пг/мл; $p < 0,001$). Развитию осложнений предшествуют значительно более высокие концентрации IL-17A, чем при благоприятном течении травматической болезни ($p < 0,05$).

Закключение. Полученные результаты необходимо учитывать для прогноза развития осложнений при

огнестрельных ранениях костей нижних конечностей и при проведении лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: военнослужащие, ранения, нижние конечности, переломы, осложнения, интерлейкин 17A.

S.S. Sabaev¹, E.A. Maylyan²

¹FSFEI HPE «Northen Ossetian State Academy of Medicine» Ministry of Health of Russia, Vladikavkaz, Russia

²SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

INITIAL IL-17A LEVELS IN SOLDERS WITH COMPLICATED LOWER EXTREMITIES INJURIES

Immune dysfunction in military personnel during combat injuries is a key factor, that determines wound healing rate, the risk of infectious complications, sepsis, multiple organ failure syndrome and death. Therefore, immunomodulatory therapy is important in treatment of patients with military injuries. Searching for the new important cytokines and deciphering their role in the development of systemic inflammatory response as predictors of the traumatic disease complications are important for improvement of immune system correction methods in case of injury.

The aim of the work was the study associations between the initial interleukin-17A (IL-17A) levels in soldiers and risk of lower extremities bone injuries complicated course development.

Material and methods. 32 military men with lower limb injuries with bone fractures were examined. Their age ranged from 19 to 40 years (30.5±4.3 years). The control data were the results of a survey of 19 healthy male military personnel with average age 28.0±4.9 years. The concentration of IL-17A was studied by enzyme-linked

immunosorbent assay in wounded individuals 3 days after surgery.

Results. 3 days after being wounded, military personnel with gunshot wounds to lower extremities bones had significant ($p < 0.001$) increase in IL-17A serum concentrations (26.8 [16.1-58.2] pg/ml against 2.2 [0.0-5.7] pg/ml in control). The degree of IL-17A levels increase in the early stages after injury has an association with the features of future traumatic disease course. In wounded persons with favorable course of traumatic disease, the initial IL-17A was increased 10.0 times (up to 21.9 [14.5-49.2] pg/ml; $p < 0.01$), but with complicated injury – 17.9 times (up to 39.3 [20.4-74.0] pg/ml; $p < 0.001$). Complications are preceded by significantly higher IL-17A concentrations in opposite to favorable course of traumatic disease ($p < 0.05$).

Conclusion. The obtained results must be taken into account for predicting complications of gunshot wounds of lower extremities bones and when conducting therapeutic and preventive actions.

Key words: soldiers, wounds, lower limbs, fractures, complications, interleukin 17A.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуманенко Е.К., Самохвалов И.М. Военно-полевая хирургия локальных войн и вооруженных конфликтов: Руководство для врачей. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2011. 672.
2. Козлов В.К., Чилилов А.М., Ахмедов Б.А. Современные представления об огнестрельных переломах конечностей: патогенетическое обоснование поиска новых направлений и технологий лечения раненых. Украинський журнал екстремальної медицини імені Г.О. Можаяєва. 2012; 4: 19-31.
3. Суворов В.В. Клинико-патогенетическое обоснование методики оценки тяжести состояния у пострадавших с тяжелой травмой в динамике травматической болезни: автореф. дис. ...канд. мед. наук. – СПб; 2005. 25.
4. Гуманенко Е.К., Козлов В.К. Политравма: травматическая болезнь, дисфункция иммунной системы. Современная стратегия лечения. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2008. 608.
5. Yao Y.M., Zhang H. Better therapy for combat injury. Mil. Med. Res. 2019; 6 (1): 23. doi: 10.1186/s40779-019-0214-9.
6. Thompson K.B., Krispinsky L.T., Stark R.J. Late immune consequences of combat trauma: a review of trauma-related immune dysfunction and potential therapies. Mil. Med. Res. 2019; 6: 11. doi: 10.1186/s40779-019-0202-0.
7. Потапнев М.П. Иммунные механизмы стерильного воспаления. Иммунология. 2015; 5: 312-318.

REFERENCES

1. Gumanenko E.K., Samohvalov I.M. Voenno-polevaja hirurgija lokal'nyh vojn i vooruzhennyh konfliktov: Rukovodstvo dlja vrachej [Field Surgery of Local Wars and Armed Conflict: A Guide for Physicians]. M.: GEOTAR-Media; 2011. 672. (in Russian)
2. Kozlov V.K., Chililov A.M., Ahmedov B.A. Sovremennye predstavlenija ob ognestrel'nyh perelomah konechnostej: patogeneticheskoe obosnovanie poiska novyh napravlenij i tehnologij lechenija ranenych [Modern ideas about gunshot fractures of the extremities: pathogenetic substantiation of the search for new directions and technologies for treating the wounded]. Ukraïns'kij zhurnal ekstremal'noi medicini imeni G.O. Mozhaeva. 2012; 4: 19-31. (in Russian)
3. Suvorov V.V. Kliniko-patogeneticheskoe obosnovanie metodiki ocenki tjazhesti sostojanija u postradavshih s tjazhelej travmoj v dinamike travmaticheskoj bolezni [Clinical and pathogenetic substantiation of the technique for assessing the severity of the condition in patients with severe trauma in the dynamics of a traumatic disease]: avtoref. dis. ...kand. med. nauk. – SPB; 2005. 25. (in Russian)
4. Gumanenko E.K., Kozlov V.K. Politravma: travmaticheskaja bolezn', disfunkcija immunoj sistemy. Sovremennaja strategija lechenija [Polytrauma: traumatic disease, dysfunction of the immune system. Modern treatment strategy]. M.: GJeOTAR-Media; 2008. 608. (in Russian)

8. Григорьев Е.В., Матвеева В.Г., Шукевич Д.Л., Радивилко А.С., Великанова Е.А., Ханова М.Ю. Индуцированная иммуносупрессия в критических состояниях: диагностические возможности в клинической практике. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (1): 18-29. doi: 10.20538/1682-0363-2019-1-18-29.
9. Патерностер Д., Наги А. Иммуномодуляция, иммуностимуляция и экстракорпоральная гемокоррекция при сепсисе: возможности применения данных технологий в кардиохирургии. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2019; 16 (2): 96-106. doi: 10.21292/2078-5658-2019-16-2-96-106.
10. Lord J.M., Midwinter M.J., Chen Y.F., Belli A., Brohi K., Kovacs E.J., Koenderman L., Kubes P., Lilford R.J. The systemic immune response to trauma: an overview of pathophysiology and treatment. *Lancet*. 2014; 384 (9952): 1455-1465. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60687-5.
11. Neunaber C., Zeckey C., Andruszkow H., Frink M., Mommensen P., Krettek C., Hildebrand F. Immunomodulation in polytrauma and polymicrobial sepsis - where do we stand? *Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov*. 2011; 5 (1): 17-25.
12. Li Z.G., Scott M.J., Brzóška T., Sundd P., Li Y.H., Billiar T.R. Lung epithelial cell-derived IL-25 negatively regulates LPS-induced exosome release from macrophages. *Mil. Med. Res*. 2018; 5: 24. doi: 10.1186/s40779-018-0173-6.
13. Jiao Y., Li Z., Loughran P.A., Fan E.K., Scott M.J., Li Y. Frontline science: macrophage-derived exosomes promote neutrophil necroptosis following hemorrhagic shock. *J. Leukoc. Biol*. 2018; 103 (2): 175-183.
14. Gaffen S.L., Jain R., Garg A.V., Cua D.J. The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. *Nat. Rev. Immunol*. 2014; 14 (9): 585-600.
15. Ginaldi L., Martinis M.De. Osteoimmunology and Beyond. *Curr. Med. Chem*. 2016; 23 (33): 3754-3774.
16. Szabo P.A., Goswami A., Mazzuca D.M., Kim K., O'Gorman D.B., Hess D.A., Welch I.D., Young H.A., Singh B., McCormick J.K., Haeryfar S.M. Rapid and Rigorous IL-17A Production by a Distinct Subpopulation of Effector Memory T Lymphocytes Constitutes a Novel Mechanism of Toxic Shock Syndrome Immunopathology. *J. Immunol*. 2017; 198 (7): 2805-2818. doi: 10.4049/jimmunol.1601366.
17. Поворознюк В.В., Резниченко Н.А., Майлян Э.А. Роль иммунных факторов в патогенезе постменопаузального остеопороза. *Проблемы остеологии*. 2013; 16 (3): 3-7.
18. Dixit M., Singh K.B., Prakash R., Singh D. Functional block of IL-17 cytokine promotes bone healing by augmenting FOXO1 and ATF4 activity in cortical bone defect model. *Osteoporos Int*. 2017; 28 (7): 2207-2220. doi: 10.1007/s00198-017-4012-5.
5. Yao Y.M., Zhang H. Better therapy for combat injury. *Mil. Med. Res*. 2019; 6 (1): 23. doi: 10.1186/s40779-019-0214-9.
6. Thompson K.B., Krispinsky L.T., Stark R.J. Late immune consequences of combat trauma: a review of trauma-related immune dysfunction and potential therapies. *Mil. Med. Res*. 2019; 6: 11. doi: 10.1186/s40779-019-0202-0.
7. Potapnev M.P. Immunnye mehanizmy steril'nogo vospaleniya [Immune mechanisms of sterile inflammation]. *Immunologiya*. 2015; 5: 312-318. (in Russian)
8. Grigor'ev E.V., Matveeva V.G., Shukevich D.L., Radivilko A.S., Velikanova E.A., Hanova M.Ju. Inducirovannaja immunosupressija v kriticheskikh sostojanijah: diagnosticheskie vozmozhnosti v klinicheskoy praktike [Induced immunosuppression in critical conditions: diagnostic possibilities in clinical practice]. *Bjulleten' sibirskoj mediciny*. 2019; 18 (1): 18-29. doi: 10.20538/1682-0363-2019-1-18-29. (in Russian)
9. Paternoster D., Nagi A. Immunomoduljacija, immunostimuljacija i jekstrakorporal'naja gemokorrekcija pri sepsise: vozmozhnosti primenenija dannyh tehnologij v kardiohirurgii [Immunomodulation, immunostimulation and extracorporeal hemocorrection in sepsis: the possibility of using these technologies in cardiac surgery]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2019; 16 (2): 96-106. doi: 10.21292/2078-5658-2019-16-2-96-106. (in Russian)
10. Lord J.M., Midwinter M.J., Chen Y.F., Belli A., Brohi K., Kovacs E.J., Koenderman L., Kubes P., Lilford R.J. The systemic immune response to trauma: an overview of pathophysiology and treatment. *Lancet*. 2014; 384 (9952): 1455-1465. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60687-5.
11. Neunaber C., Zeckey C., Andruszkow H., Frink M., Mommensen P., Krettek C., Hildebrand F. Immunomodulation in polytrauma and polymicrobial sepsis - where do we stand? *Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov*. 2011; 5 (1): 17-25.
12. Li Z.G., Scott M.J., Brzóška T., Sundd P., Li Y.H., Billiar T.R. Lung epithelial cell-derived IL-25 negatively regulates LPS-induced exosome release from macrophages. *Mil. Med. Res*. 2018; 5: 24. doi: 10.1186/s40779-018-0173-6.
13. Jiao Y., Li Z., Loughran P.A., Fan E.K., Scott M.J., Li Y. Frontline science: macrophage-derived exosomes promote neutrophil necroptosis following hemorrhagic shock. *J. Leukoc. Biol*. 2018; 103 (2): 175-183.
14. Gaffen S.L., Jain R., Garg A.V., Cua D.J. The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. *Nat. Rev. Immunol*. 2014; 14 (9): 585-600.
15. Ginaldi L., Martinis M.De. Osteoimmunology and Beyond. *Curr. Med. Chem*. 2016; 23 (33): 3754-3774.
16. Szabo P.A., Goswami A., Mazzuca D.M., Kim K., O'Gorman D.B., Hess D.A., Welch I.D., Young H.A., Singh B., McCormick J.K., Haeryfar S.M. Rapid and Rigorous IL-17A Production by a Distinct Subpopulation of Effector Memory T Lymphocytes Constitutes a Novel Mechanism of Toxic Shock Syndrome Immunopathology. *J. Immunol*. 2017; 198 (7): 2805-2818. doi: 10.4049/jimmunol.1601366.
17. Povoroznjuk V.V., Reznichenko N.A., Maylyan E.A. Rol' immunnyh faktorov v patogeneze postmenopauzal'nogo osteoporoza [The role of immune factors in the postmenopausal osteoporosis pathogenesis]. *Problemy osteologii*. 2013; 16 (3): 3-7. (in Russian)
18. Dixit M., Singh K.B., Prakash R., Singh D. Functional block of IL-17 cytokine promotes bone healing by augmenting FOXO1 and ATF4 activity in cortical bone defect model. *Osteoporos Int*. 2017; 28 (7): 2207-2220. doi: 10.1007/s00198-017-4012-5.