

УДК 571.27

Роль интерлейкина-37 в патогенезе аллергических заболеваний

И. П. Шиловский, М. Е. Дынева, О. М. Курбачева, Д. А. Кудлай, М. Р. Хаитов*

Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Москва, 115522 Россия

*E-mail: mr.khaitov@nrcii.ru

Поступила в редакцию 20.05.2019

Принята к печати 16.10.2019

DOI: 10.32607/20758251-2019-11-4-54-64

РЕФЕРАТ Цитокины семейства интерлейкина-1 (IL-1) играют важную роль в реализации защитных функций врожденного иммунитета и являются ключевыми медиаторами, участвующими в патогенезе широкого круга заболеваний, прежде всего в иммунопатологиях, включая различные проявления аллергии. В семейство IL-1 входят более 11 белков, однако функции многих из них на сегодняшний день известны не до конца. В последнее время ведутся активные исследования биологических свойств интерлейкинов и находят новые члены семейства IL-1. В 2000 году несколькими независимыми группами ученых было сообщено об открытии нового интерлейкина данного семейства, который получил название IL-37, или по новой номенклатуре IL-1F7. IL-37 был отнесен к семейству IL-1 на основании его структурного сходства с другими членами данного семейства. Показано, что активность IL-37 изменяется при воспалительных заболеваниях, таких, как ревматоидный артрит, псориаз, а также при заболеваниях аллергической природы (аллергический ринит, бронхиальная астма и атопический дерматит). В отличие от большинства представителей семейства IL-1, IL-37 действует как негативный регулятор воспаления. Активация IL-37 приводит к супрессии воспаления, что выражается в подавлении воспалительных цитокинов и хемокинов и предотвращении инфильтрации провоспалительных клеток, главным образом, эозинофилов и нейтрофилов. Точные молекулярные и клеточные механизмы противовоспалительного действия IL-37 при развитии аллергических заболеваний (АЗ) на данный момент недостаточно раскрыты. В представленном обзоре обобщены и проанализированы экспериментальные данные о роли IL-37 в патогенезе АЗ, таких, как аллергический ринит, бронхиальная астма и атопический дерматит. **КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА** IL-37, бронхиальная астма, противовоспалительные цитокины, провоспалительные цитокины, экспрессия генов.

ВВЕДЕНИЕ

Развитие аллергических заболеваний (АЗ), таких, как бронхиальная астма, аллергический ринит, атопический дерматит, определяется многими факторами, среди которых генетическая предрасположенность [1], а также воздействие аллергенов, инфекций и других негативных факторов окружающей среды. В отдельных регионах мира, например в странах Евросоюза, заболеваемость АЗ достигает 30%; при этом прогнозируется рост до 50% в ближайшие 15 лет [2, 3]. Бронхиальная астма (БА) – гетерогенное заболевание, обычно характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей [2]. Отличительной особенностью аллергической БА (аБА), которая составляет около 70–80% всех случаев заболевания, является повышенный уровень аллерген-специфических IgE-антител в сыворотке крови [4, 5] и высокое содержание эозинофилов в крови, слизистых оболочках дыхательных путей и в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) [6]. Аллергический ринит (АР), характеризующийся

хроническим воспалением в верхних дыхательных путях [7], может существенно снижать качество жизни, влияя на сон и работоспособность пациентов [2]. Атопический дерматит (АтД) – многофакторное воспалительное заболевание кожи, которое отчасти может быть следствием генетически обусловленных нарушений барьерной функции кожи [8, 9]. По данным различных исследований, АтД, начавшийся в детстве, продолжает персистировать у взрослых в 40–60% случаев [10].

Таким образом, на фоне значительной распространенности АЗ разработка новых способов лечения и профилактики остается актуальной задачей биомедицины. Однако создание новых способов терапии невозможно без изучения молекулярных механизмов патогенеза заболевания.

Согласно современным представлениям [11–13], в развитии АЗ выделяют два этапа: этап сенсibilизации, сопровождающийся развитием гиперчувствительности к аллергену, и эффекторный этап,

сопровождается воспалением, травматизацией и ремоделированием тканей (bronхов при БА, кожных покровов при АтД и слизистой оболочки носа при АР). На этапе сенсибилизации происходит первичная встреча с аллергеном, который, попадая в организм через поврежденный эпителий, презентуется молекулами МНС-II на антигенпрезентирующих клетках (АПК). АПК мигрируют в региональные лимфоузлы и поляризуют нативные Th0-клетки в Th2-клетки, которые продуцируют ряд цитокинов: IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13, формирующих впоследствии основные проявления АЗ [14]. Этот процесс также способствует дифференцировке В-клеток в плазматические антителопродуцирующие клетки. Под действием IL-4 и IL-13 В-клетки переключаются с синтеза IgM-антител на синтез IgE-антител, которые во многом и опосредуют последующие аллергические реакции организма [11, 12].

На эффекторном этапе антитела класса IgE посредством рецепторов FcεRI и FcεRII взаимодействуют с тучными клетками и базофилами. При повторной встрече с аллергеном происходит его взаимодействие с поверхностными IgE-антителами, что приводит к дегрануляции указанных клеток и высвобождению провоспалительных медиаторов. Медиаторы, в свою очередь, привлекают провоспалительные клетки, вызывают расширение сосудов, способствуют образованию микротромбов с локальным повреждением тканей, а также оказывают спазмогенный эффект, приводя к сокращению гладкой мускулатуры, например бронхов, при БА. Параллельно Th2-клетки посредством хемокиновых рецепторов проникают в участок воспаления из кровеносных сосудов, где активируются аллергеном и продуцируют IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13. Цитокины IL-4, IL-9 и IL-13 способствуют гиперпродукции слизи бронхиальным эпителием (при БА) или слизистой носовой полости (при АР). IL-5 способствует привлечению эозинофилов в участок воспаления и их активации. Эозинофилы в свою очередь в ходе дегрануляции высвобождают медиаторы воспаления, приводящие к повреждению окружающих тканей [15–17].

Роль Th2-клеток и продуцируемых ими цитокинов в развитии АЗ к настоящему моменту хорошо изучена (см. обзоры [18–20]). В то же время появляются сведения об участии новых, относительно недавно открытых цитокинов в развитии АЗ. Доказано, что представитель семейства IL-1 – IL-33 вовлечен в развитие АЗ. IL-33, выделяемый эпителиальными клетками, активирует врожденные лимфоидные клетки типа 2 (нуоциты) – innate lymphoid cells 2 (ILC2), которые продуцируют значительное количество IL-5 и IL-13, тем самым усиливая про-аллергический Th2-иммунный ответ (см. обзоры [21–23]). В мировой научной литературе появляются сведения об участии в патогене-

зе АЗ другого, не так давно открытого представителя семейства IL-1 – IL-37, роли которого в развитии АЗ и посвящен данный обзор.

ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕНА IL-37

Интерлейкин-37 (IL-37) входит в семейство IL-1, представителями которого являются еще 10 цитокинов: IL-1α, IL-1β, IL-1Ra, IL-18, IL-36α, IL-36Ra, IL-36β, IL-36γ, IL-38, IL-33. Годом открытия IL-37 считается 2000 год, когда независимо друг от друга три коллектива исследователей методами *in silico* описали пять мРНК-транскриптов данного цитокина [24–26]. Изучение биологической функции гена IL-37 значительно осложнялось тем, что этот ген отсутствует у мышей, поэтому создание IL-37-дефектных мышей и последующее их сравнение с мышами дикого типа, имеющими функциональный IL-37, было невозможно [27]. В отличие от человека, IL-37 отсутствует у шимпанзе, хотя у других приматов идентифицирован функциональный ген этого цитокина [28].

IL-37 располагается в локусе 2q12-13 хромосомы 2, где находятся гены большинства цитокинов семейства IL-1 [29]. У мышей кластер генов *IL-1* располагается также в хромосоме 2 [30–32]. Оба локуса, человеческий и мышинный, достаточно сходны, за исключением участка, кодирующего ген *IL-37*, который отсутствует у мышей [27]. В то же время ген *IL-37* у приматов, например у горилл, располагается в хромосоме 2 [28].

Размер гена *IL-37* человека составляет 3617 п.н., а его мРНК подвергается альтернативному сплайсингу, что приводит к образованию пяти различных изоформ IL-37 – а–е (рис. 1). Изоформы а, b и d содержат экзоны 4, 5 и 6; по всей видимости, биологические функции IL-37 связаны именно с этими экзонами [33].

IL-37a имеет уникальную N-концевую последовательность, которую кодирует экзон 3, стартовый для данной изоформы [31]. В четырех других изоформах IL-37 экзон 3 отсутствует, и трансляция белка начинается с экзона 1. Экзоны 4–6 кодируют предполагаемые 12 β-складок, которые затем формируют β-трилистник, структуру, характерную для всех представителей семейства IL-1 [34].

Изоформа IL-37b наиболее хорошо охарактеризована, она состоит из 218 аминокислотных остатков. N-Концевая последовательность, кодируемая двумя первыми экзонами, представляет собой продомен, который отщепляется в процессе созревания цитокина. Экзоны 4–6 выполняют ту же роль, что и в изоформе IL-37a. Таким образом, можно предположить, что изоформа IL-37b, как и IL-37a, имеет биологическое значение [33].

Изоформа IL-37c отличается от IL-37b отсутствием экзона 4, что не позволяет ей в процессе

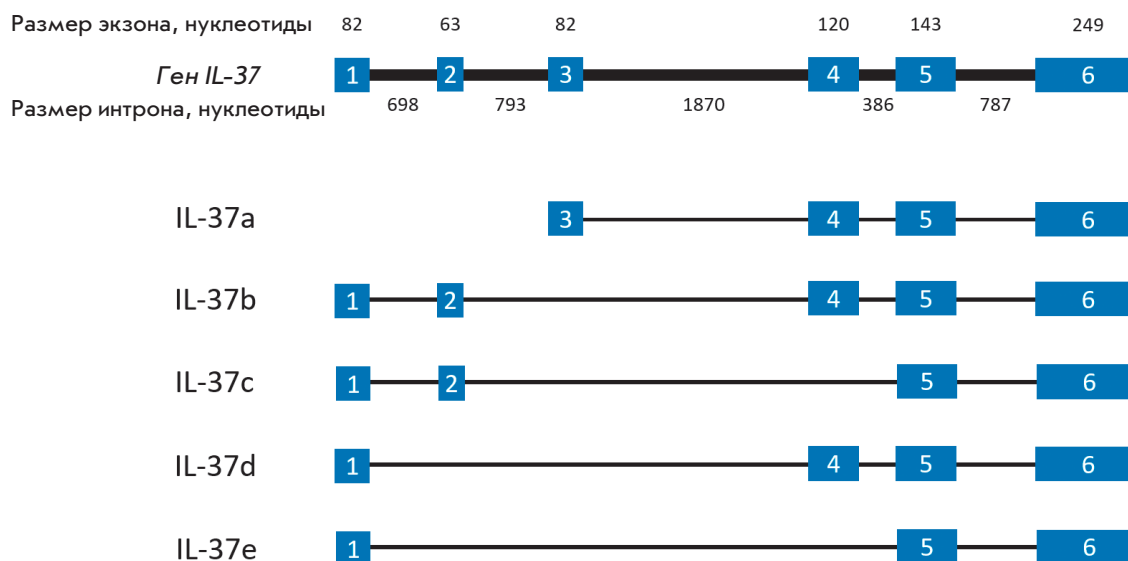


Рис. 1. Структура гена *IL-37* и его пяти альтернативных вариантов транскриптов

фолдинга формировать характерную структуру β-трилистника. Вследствие этого можно предполагать отсутствие у нее биологической функциональности. Это характерно и для изоформы *IL-37e*, которая также не содержит экзона 4. В изоформе *IL-37d*, в отличие от *IL-37b*, нет экзона 2, а значит, она может формировать β-трилистники и также быть функциональной формой цитокина [33].

Цитокины семейства *IL-1* синтезируются как молекулы-предшественники, содержащие пропептидный домен. Установлено, что главным ферментом, необходимым для процессинга молекул-предшественников в зрелые формы цитокинов и их последующей секреции, является каспаза-1 [35]. *IL-37b* также синтезируется в виде белка-предшественника, а после стимуляции клеток (например, *LPS*) переходит в зрелую форму [36]. Сайт расщепления каспазой-1 находится в последовательности, которую кодирует экзон 1. Следовательно, изоформы *b, c, d, e*, имеющие экзон 1, также содержат сайт расщепления каспазой-1. Изоформа *IL-37a* не содержит экзон 1, но имеет сайт расщепления каспазой-1, уникальная последовательность которого локализована в экзоне 3.

Наиболее эффективно белок расщепляет именно каспаза-1, в то время как каспаза-4 делает это гораздо медленнее; а другие каспазы не проявляют ферментативной активности по отношению к *IL-37* [37]. В отличие от *IL-33*, секреция *IL-37* не связана с гибелью клеток. По всей видимости, процессинг *IL-37* каспазами (и/или другими ферментами) не является необходимым для последующей его секреции, поскольку после активации клеток во внеклеточном пространстве детектировались как процессированная форма *IL-37*, так и его предшественник [38]. Однако стоит отметить, что у *IL-37*, как и у некоторых представителей семейства *IL-1* (*IL-1β* и *IL-33*), биологической

активностью обладают как процессированная форма, так и ее предшественник [37]. Кроме того, существует предположение, что неизвестные протеазы могут осуществлять процессинг секретированной зрелой формы *IL-37* во внеклеточном пространстве, увеличивая его активность [27]. Показано, что рекомбинантный процессированный белок *IL-37* (46–218 а.о.), лишенный 45 аминокислотных остатков с N-концевой части, проявлял в 20–30 раз большую биологическую активность, чем непроцессированный белок [39].

В различных тканях и органах обнаружены разные изоформы *IL-37*, причем в некоторых органах экспрессируется только одна изоформа. Так, например, в мозге экспрессируется только *IL-37a*, в почках – *IL-37b*, а *IL-37c* в сердце. Две изоформы *IL-37d* и *IL-37e* экспрессируются исключительно в костном мозге и семенниках [25, 26]. Зрелый *IL-37* и его проформа секретируются активированными макрофагами, дендритными клетками (ДК) и мононуклеарными клетками периферической крови (PBMС, peripheral blood mononuclear cell) [40]. *IL-37*, который секретируется этими клетками, оказывает свои биологические эффекты посредством уникального рецепторного комплекса.

РЕЦЕПТОРНЫЙ КОМПЛЕКС IL-37 И СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ

Рецепторный комплекс *IL-37* сходен с рецептором *IL-18* – еще одним представителем *IL-1*-семейства. *IL-18* является одним из основных провоспалительных цитокинов, выступающим в качестве патогенетического фактора в формировании ряда заболеваний [41, 42]. Рецепторный комплекс *IL-18* состоит из двух цепей: α (*IL-18Rα*) и β (*IL-18Rβ*), каждая из которых имеет TIR-домен [43]. При формировании комплекса *IL-18Rα/IL-18/IL-18Rβ* домены TIR сближаются, после чего фактор *MуD88* связывается с ними и индуцирует провоспалительный эффект [27] (рис. 2).

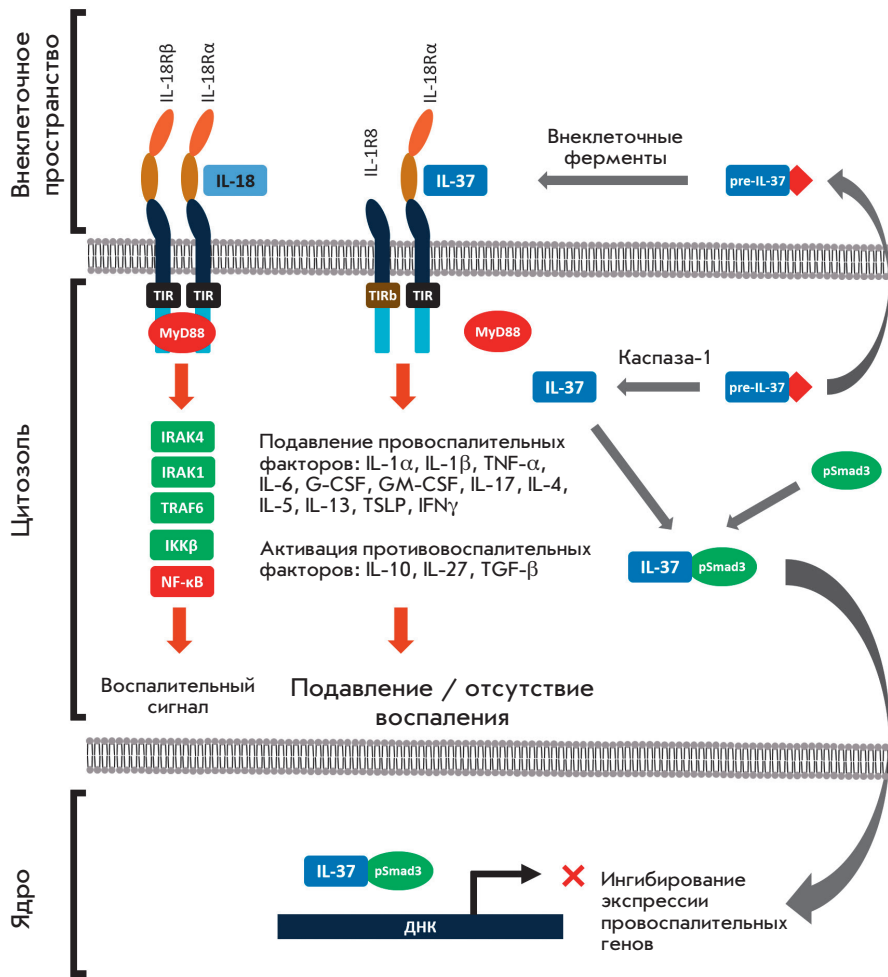


Рис. 2. Механизмы противовоспалительных эффектов IL-37. Провоспалительные свойства IL-18 проявляются при помощи рецепторного комплекса, состоящего из цепей IL-18Rα и IL-18Rβ. Домены TIR сближаются, после чего фактор MyD88 связывается с ними, что индуцирует провоспалительный эффект. IL-37 синтезируется в виде предшественника (pre-IL-37), который способен секретироваться во внеклеточное пространство, где процессируется до зрелой формы по неустановленному механизму. Зрелый IL-37 связывается с цепями IL-18Rα и IL-1R8 (вместо IL-18Rβ); при этом цепь IL-1R8 несет мутантный домен TIRb (вместо функционального TIR), что не позволяет вызывать MyD88-опосредованный воспалительный эффект [27]. Предшественник IL-37 способен также процессироваться внутриклеточно до зрелой формы посредством каспазы-1. В цитозоле IL-37 связывается с фосфорилированной формой фактора Smad3 (pSmad3). Комплекс IL-37/pSmad3, по всей видимости (не доказана способность комплекса связываться с ДНК), способен транслоцироваться в ядро и ингибировать транскрипцию провоспалительных генов

IL-37 также способен связываться с цепью IL-18Rα; после нокаута данной цепи IL-37 не мог оказывать противовоспалительный эффект [44], поэтому была предложена гипотеза, согласно которой IL-37b является конкурентным ингибитором IL-18 и тем самым предотвращает воспалительный эффект этого цитокина. Однако это предположение не подтвердилось [37, 45], после чего была предложена иная гипотеза – кроме IL-18Rα IL-37 может также связываться с каким-либо дополнительным рецептором, отличным от IL-18Rβ, что в итоге приводит к активации противовоспалительного пути. Вскоре установили, что дополнительным рецептором для IL-37 является IL-1R8 (SIGIRR). Показано, что комплекс IL-37-IL-1R8-IL-18Rα собирается на поверхности клеток и его присутствие необходимо для формирования дальнейшего противовоспалительного ответа [46]. Рецептор IL-1R8 состоит только из одного внеклеточного Ig-подобного домена с длинным «хвостом», погруженным в цитоплазму и имеющим мутантный TIR-домен [47]. Значимость IL-1R8 для противовоспалительного эффекта IL-37 доказана в опытах на мышах, дефектных по гену данной

цепи. У мышей с нокаутом IL-1R8 не происходило уменьшения воспаления в ответ на введение IL-37 [44, 48] (рис. 2). Указанные факты свидетельствуют о необходимости IL-1R8 и IL-18Rα для проявления противовоспалительных свойств IL-37.

Кроме того, IL-37 способен оказывать противовоспалительный эффект по IL-1R8/IL-18Rα-независимому пути [36]. Исследования, проведенные на клеточной линии A549 рака легкого человека, показали, что клетки A549 обладают меньшей чувствительностью к воспалительным факторам, когда IL-37 ассоциирован со Smad3. В то же время ингибирование Smad3 увеличивало продукцию воспалительных цитокинов. Эксперименты *in vivo*, проведенные на мышах IL-37tg⁻, выявили, что LPS-индуцированное воспаление легких усиливалось после подавления Smad3. Однако точный механизм взаимодействия IL-37 со Smad3 не установлен. Предполагается, что С-концевой домен IL-37 связывается со Smad3, фосфорилируется и проникает в ядро, где подавляет экспрессию провоспалительных генов [49] (рис. 2).

Таким образом, IL-37 проявляет противовоспалительные свойства во внеклеточных и внутриклеточ-

ных условиях. После внутриклеточного синтеза часть белка-предшественника процессируется каспазой-1 и посредством фактора Smad3 осуществляет негативную регуляцию провоспалительных генов. Другая часть белка-предшественника IL-37 секретируется во внеклеточное пространство, где он процессируется и оказывает противовоспалительный эффект путем конкурентного ингибирования провоспалительного IL-18 и активации противовоспалительного сигнального пути посредством рецепторов IL-1R8 и IL-18Ra.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ IL-37

В большинстве исследований, проведенных как *in vitro*, так и *in vivo*, изучали изоформу IL-37b, имеющую максимальный среди всех изоформ размер – 218 аминокислотных остатков. У мышей нет IL-37, однако есть функциональный рецепторный комплекс, с которым способен связываться IL-37 человека [27, 39, 48]. Учитывая это, биологическую роль этого цитокина изучали с использованием не только культуры клеток, но и лабораторных мышей.

В исследованиях *in vitro* рекомбинантный IL-37b снижал продукцию провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и TNF- α M1-макрофагами человека после их стимуляции LPS [39]. При этом подавление IL-37 моноклональными антителами приводило к обратному эффекту [50]. Кроме того, IL-37 уменьшает активацию провоспалительных клеток – нейтрофилов, и препятствует их миграции по градиенту хемокинов [51, 52]. Введение IL-37 уменьшает экспрессию IL-1 β в альвеолярных макрофагах мышей [48]. Кроме того, введение рекомбинантного IL-37 ингибирует пролиферацию Th17-клеток у мышей [53]. Таким образом, все эти данные указывают на выраженную противовоспалительную активность IL-37 в отношении эпителиальных клеток, макрофагов, нейтрофилов и мононуклеаров крови.

Биологическую роль IL-37 исследовали *in vivo* на так называемых IL-37tg-мышьях со встроенным геном, кодирующим IL-37b [49]. Этим мышьям вводили LPS, после чего оценивали продукцию ряда провоспалительных и противовоспалительных факторов. Оказалось, что LPS не индуцировал повышение уровней провоспалительных цитокинов: IL-6, IL-1 β , IL-17, IFN γ и др. у мышей дикого типа и IL-37tg, тогда как уровень противовоспалительных цитокинов, таких, как IL-10, увеличивался как у трансгенных мышей, так и у мышей дикого типа [36].

Роль IL-37 изучали также на модели колита, индуцированного у мышей декстрансульфатом натрия. Оказалось, что у IL-37tg-мышьях тяжесть воспаления кишечника была значительно ниже: уменьшалась инфильтрация ободочной кишки всеми типами лейкоцитов, снижалась продукция воспалительных

цитокинов (IL-1 β , IL-17, TNF- α), увеличивалась продукция противовоспалительного IL-10. Адаптивный перенос клеток костного мозга от IL-37tg-мышья дикого типа приводил к значительному нивелированию признаков экспериментального колита. Это свидетельствует о противовоспалительном эффекте миеоидных клеток, экспрессирующих IL-37 [49] (см. обзор [27]).

Противовоспалительная роль IL-37 подтверждена и на других моделях: на экспериментальной модели ишемического повреждения сердца [54], острой почечной ишемии [55], локализованного повреждения спинного мозга [56], ожирения и диабета типа 2 у мышья [57, 58] (см. обзор [27]).

Подобную противовоспалительную активность IL-37 ряд авторов связывает с его способностью ослаблять процесс презентации антигенов и тем самым подавлять активацию Т-клеток. Это предположение подтверждается тем фактом, что ДК, выделенные из IL-37tg-мышья, имели пониженный уровень молекул CD40 и МНС класса II [59]. Кроме того, IL-37 повышает уровень Т-регуляторных клеток, которые подавляют воспаление за счет секреции противовоспалительного фактора TGF- β [49, 60].

Однако до сих пор остается неясным, каким образом IL-37 проявляет свой эффект: либо за счет внутриклеточной формы, либо путем связывания внеклеточного IL-37 со своим рецептором на поверхности клеток. При помощи антител, нейтрализующих внеклеточный IL-37, показано, что данный цитокин в отдельных случаях проявляет внеклеточную активность, так как его нейтрализация у IL-37tg-мышья приводила к повышению уровня провоспалительного IL-6 в сыворотке крови [38]. В других исследованиях, напротив, нейтрализация IL-37 в трансфицированных соответствующим трансгеном макрофагах мышья не влияла на продукцию ими IL-6. Этот факт говорит о том, что в клетках данного типа IL-37 функционирует скорее посредством внутриклеточных механизмов [38]. Также введение зрелого IL-37b или его предшественника в макрофаги M1 человека подавляло LPS-индуцированную экспрессию IL-1 β , IL-6, TNF- α , однако эффект практически отсутствовал на макрофагах M2, ДК и клетках РВМС [38, 39]. Однако введение IL-37 в клетки РВМС больных ревматоидным артритом снижало экспрессию провоспалительных цитокинов [53].

Таким образом, можно заключить, что в целом IL-37 является негативным регулятором воспалительного процесса, по всей видимости, за счет снижения экспрессии основных провоспалительных цитокинов, подавления созревания ДК и презентации ими антигена, а также за счет индукции IL-37 Т-регуляторных клеток и противовоспалительных цитокинов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ О РОЛИ IL-37 В ПАТОГЕНЕЗЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Наблюдения в клинической практике

Первые сведения о возможном участии IL-37 в патогенезе АЗ появились после того, как с помощью ИФА обнаружили повышение уровня экспрессии самой крупной изоформы – IL-37b в сыворотке крови при АтД. Более того, рост концентрации IL-37b прямо коррелировал с тяжестью симптомов заболевания. Изучение локальной экспрессии этого гена в биопсийном материале кожи иммуно-гистохимическим методом выявило рост экспрессии IL-37 в кератиноцитах эпидермиса и в некоторых стромальных клетках дермы, но не в лимфоцитах, инфильтрировавших ткань кожи. Таким образом, IL-37 у пациентов с АтД индуцировался как системно, так и локально, что может быть связано с активностью в коже другого представителя семейства IL-1 – IL-18, который активируется посредством TLR-сигналинга в ответ на инфекцию *Staphylococcus aureus*, патогена, который зачастую присутствует в больших количествах на коже больных АтД. Учитывая, что IL-18 является провоспалительным цитокином, одновременный рост экспрессии противовоспалительного IL-37 можно объяснить компенсаторной реакцией организма на чрезмерное воспаление при АтД [61] (табл. 1).

В исследовании, опубликованном Liu и соавт., наоборот, обнаружено значительное снижение активности IL-37 при АР [62]. В частности, наблюдалось значительное снижение концентрации IL-37 как в назальном лаваже пациентов с АР, так и в системном кровотоке. У 10 из 40 включенных в исследование детей с АР была диагностирована БА, при этом отсутствовали изменения системного и локального уровня IL-37. АР связан с дисрегуляцией баланса Th1/Th2-цитокинов, но снижение активности IL-37 у пациентов с АР происходит на фоне активации Th2-цитокинов (IL-4, -5 и -13) и подавления Th1-цитокинов (IL-12 и IFN γ). Выраженность таких проявлений АР, как уровень специфических IgE в сыворотке крови и эозинофилия, негативно коррелировала с активностью IL-37. В более детальном исследовании *in vitro* [62] стимуляция клеток РВМС, полученных от пациентов с АР, рекомбинантным IL-37 (rIL-37) приводила к подавлению продукции Th2-цитокинов, но не влияла на продукцию Th1-цитокинов и IL-10. Наоборот, продукция IL-37 клетками РВМС значительно снижалась после стимуляции рекомбинантными Th2-цитокинами, не изменялась после стимуляции Th1-цитокинами и активировалась в ответ на IL-10 [62]. Сходные результаты получены Li и соавт. [63]. Они подтвердили, что культивирование Т-клеток, выделенных из РВМС паци-

ентов с АР, в присутствии рекомбинантного IL-37 приводит к подавлению продукции IL-4, а также IL-17. Однако IL-37 не влиял на продукцию таких цитокинов, как IL-1b, IL-6 и IL-10, дендритными клетками, выделенными из РВМС этих же добровольцев, а также не изменял экспрессию ко-стимуляторных молекул CD80, CD40, HLA-DR и CD86 на их поверхности. Кроме того, присутствие в культуральной среде IL-37 не влияло на способность ДК активировать продукцию IL-4 и IL-17 Т-клетками. Это свидетельствует о роли IL-37 как регулятора врожденного, а не адаптивного иммунитета (табл. 1) [63]. Известно, что эозинофилы, выделяющие эозинофильный катионный белок (ЕСР) и другие провоспалительные факторы, принимают активное участие в повреждении эпителия дыхательных путей. В эозинофилах, выделенных из периферической крови детей с АР и обработанных IL-37, выявлено дозозависимое снижение ЕСР, что подтверждает противовоспалительную роль этого цитокина. Использование назальных стероидных препаратов – один из самых распространенных подходов в терапии этого заболевания. В этом исследовании четырехнедельный курс кортикостероидов приводил к двукратному снижению степени проявления симптомов АР и значительному росту экспрессии IL-37 на этом фоне. Таким образом, Liu и соавт. показали, что развитие симптомов АР связано с недостатком активности IL-37, а восстановление экспрессии IL-37 приводит к нивелированию проявлений заболевания (табл. 1) [62].

Изучено также изменение экспрессии IL-37 при аБА, где было показано значительное снижение продукции IL-37 стимулированными мононуклеарами периферической крови детей с аБА в сравнении со здоровыми добровольцами [50]. Показано также снижение уровня экспрессии ряда генов врожденной иммунной системы, в том числе и гена, кодирующего IL-37, у детей с аБА [64]. Этот эффект связывают с активностью Treg-клеток; количество которых повышено в крови детей с аБА. Более того, в экспериментах *in vitro* эти клетки были способны подавлять IL-5, IL-13 и IFN γ . У детей с неаллергической БА (нБА), несмотря на увеличенное количество Treg-клеток, отмечен существенный рост экспрессии IL-37, а также провоспалительных цитокинов IL-1b и IL-17, что связывают с иным функциональным состоянием Treg-клеток у детей с нБА. В отличие от Treg, выделенных у детей с аБА, Treg-клетки детей с нБА не были способны подавлять экспрессию провоспалительных цитокинов в экспериментах *in vitro* [64] (табл. 1).

Получено еще одно подтверждение снижения активности IL-37 при развитии БА у детей. Обнаружено значительное снижение экспрессии

IL-37 на уровне как мРНК, так и белкового продукта в сыворотке крови, а также в мокроте детей с контролируемой БА (всего 40 детей, из которых примерно у 70% астма имела аллергическую природу) по сравнению со здоровыми добровольцами. Кроме того, клетки, выделенные из мокроты больных астмой детей, при совместном культивировании с rIL-37 демонстрировали снижение продукции провоспалительных цитокинов IL-1b, IL-6 и TNF-α, что доказывает противовоспалительные свойства данного цитокина. Аналогично в CD4⁺ Т-клетках мокроты в присутствии IL-37 снижалась продукция IL-17,

что свидетельствует о способности IL-37 проявлять свой противовоспалительный эффект путем прямого воздействия на клетки (табл. 1). Эти данные свидетельствуют о том, что дефицит IL-37 при БА вносит вклад в развитие воспаления при этой патологии [65]. В сходном исследовании rIL-37 подавлял продукцию эпителиальными клетками, выделенными из мокроты детей с БА, другого провоспалительного фактора – TSLP (табл. 1) [66].

Обобщая результаты работ, посвященных изучению роли IL-37 в патогенезе АЗ, можно констатировать наличие у данного цитокина выраженных

Таблица 1. Роль IL-37 в аллергических заболеваниях. Клинические наблюдения

Патология	Дизайн исследования	Метод детекции	Результат	Ссылка
АтД	55 взрослых пациентов со средней и тяжелой формой АтД.	Определение IL-37b в сыворотке крови методом ИФА, локальной экспрессии в биопсийном материале кожи иммуно-гистохимическим методом.	Уровень IL-37 в сыворотке крови значительно выше у пациентов с АтД. Уровень IL-37 положительно коррелировал с тяжестью симптомов АтД.	[61]
АР	40 детей с АР (из них 10 с БА).	Определение IL-37b в сыворотке крови и назальном лаваже методом ИФА.	Снижение уровня IL-37b в сыворотке крови и назальном лаваже при АР. Уровни назальных Th2-цитокинов отрицательно коррелировали с локальной экспрессией IL-37b. Уровни ECP, IgE и эозинофилии в крови негативно коррелировали с уровнем сывороточного IL-37b. Интраназальное применение глюкокортикостероидного препарата приводило к индукции IL-37b и уменьшению симптомов АР.	[62]
аБА	21 ребенок с аБА.	Определение IL-37 методом ИФА в супернатантах стимулированных РВМС.	Продукция IL-37 клетками, стимулированными РВМС, у детей с аБА значительно снижена.	[50]
аБА и нБА	92 ребенка, из них 74 с аБА и 18 с нБА.	Уровень экспрессии IL-37 в стимулированных РВМС оценивали методом RT-PCR.	Экспрессия IL-37 повышена у пациентов с нБА, у которых также повышено количество нейтрофилов в крови, увеличена экспрессия провоспалительных цитокинов IL-1β и IL-17.	[64]
БА	40 детей с легкой и средней степенью тяжести БА.	Уровень экспрессии IL-37 в сыворотке крови и в мокроте оценивали методом ИФА и RT-PCR.	Экспрессия мРНК IL-37 в мокроте и его уровень в сыворотке крови значительно снижены у пациентов с БА. Культивирование клеток мокроты с rIL-37 приводило к подавлению продукции ими провоспалительных цитокинов TNF-α, IL-1β и IL-6 после стимуляции LPS. Стимулированные в присутствии IL-37 CD4 ⁺ Т-клетки мокроты снижали продукцию IL-17.	[65]
БА	40 детей с БА легкой и средней тяжести.	Инкубация клеток мокроты в присутствии IL-37.	В присутствии IL-37 продукция TSLP эпителиальными клетками мокроты значительно снижалась.	[66]
АР	32 взрослых пациента с АР.	Культивировали CD4 ⁺ Т-клетки, выделенные из РВМС с rIL-37.	После инкубации с IL-37 у пациентов с АР значительно снижалась продукция IL-17 и IL-4 CD4 ⁺ Т-клетками.	[63]

Примечания: АтД – атопический дерматит; АР – аллергический ринит; ИФА – иммуноферментный анализ; ECP – eosinophil cationic protein (эозинофильный катионный белок); РВМС – peripheral blood mononuclear cells (мононуклеары периферической крови); БА – бронхиальная астма; аБА – аллергическая бронхиальная астма; нБА – неаллергическая бронхиальная астма; RT-PCR – real-time polymerase chain reaction (полимеразная цепная реакция в реальном времени); rIL-37 – рекомбинантный интерлейкин-37.

противовоспалительных свойств, которые он проявляет путем прямого воздействия на эозинофилы, Т-клетки и эпителиальные клетки. В большинстве работ показано снижение как системной, так и локальной активности IL-37 при развитии таких АЗ, как аБА и АР. По всей видимости, низкая активность IL-37 способствует более выраженному течению Th2-опосредованной патологии. Однако в ряде исследований получены иные результаты, например, рост системной и локальной экспрессии IL-37 при развитии АтД. Возможная причина такого отличия связана с особенностью патогенеза АтД, в котором Th2-клетки играют ведущую роль на ранней стадии заболевания, а Th1-клетки – на поздней [67]. Кроме того, при нБА также показан рост системной и локальной активности IL-37. Бронхиальная астма – это гетерогенное заболевание; она может развиваться не только по проаллергическому Th2-зависимому пути, связанному с инфильтрацией в ткань легких эозинофилов, но и по Th17-зависимому пути, при котором в легких обнаруживаются и другие провоспалительные клетки – нейтрофилы. Учитывая гетерогенность патогенеза БА, высказывалось предположение о том, что IL-37 может играть различную роль при разных эндотипах БА. Это предположение подтвердили Raedler и соавт. [64], которые наблюдали снижение продукции IL-37 у детей с аБА; при нБА экспрессия IL-37 увеличивалась.

Такие противоречивые данные об изменении активности IL-37 свидетельствуют о гетерогенности молекулярных механизмов АЗ. Возможно, включение в подобные исследования пациентов с более точным фенотипированием позволит понять биологическую роль данного интерлейкина.

Исследования на животных

Исследования на лабораторных животных позволяют более детально оценить биологическую роль того или иного фактора, поскольку существует более широкий набор молекулярно-биологических инструментальных методов, недоступных в клинической практике. К подобному методологическому инструментарию можно отнести: использование нейтрализующих моноклональных антител, создание «нокаутных» мышей и применение rIL-37.

Известно, что у мышей отсутствует ген, кодирующий IL-37, однако на поверхности клеток локализован рецепторный комплекс, способный активировать внутриклеточный сигнал при взаимодействии с IL-37 человека. В одной из первых работ [48] эффект rIL-37, полученного в клетках *E. coli*, изучали на модели аспергиллеза легких у мышей. Мышей парентерально сенсибилизировали грибом *Aspergillus fumigatus* с последующим интраназальным введе-

нием этого же патогена. За несколько часов до интраназальных провокаций мышам внутрибрюшинно вводили rIL-37 в широком диапазоне доз от 1 до 1000 нг/мышь. Оказалось, что IL-37 в дозах 100 и 1000 нг/мышь предотвращал повреждение респираторного тракта, что выражалось в подавлении инфильтрации легких нейтрофилами, Th2- и Th17-клетками, в нивелировании признаков ремоделирования бронхов, таких, как перибронхиальное отложение коллагена, метаплазия эпителия бронхов. Показано, что IL-37 снижал уровень экспрессии провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и IL-17A в ткани легких и активировал IL-10 [48]. Интраназальное введение рекомбинантного IL-37 человека в дозе 1 мкг/мышь приводило к подавлению уровня провоспалительных цитокинов IL-6, IL-12, IL-4, IL-5 и IL-13 в БАЛ мышей, проявления у которых БА были индуцированы OVA. Более того, снижение уровней этих интерлейкинов приводило к нивелированию проявлений экспериментальной БА; а именно, отмечалось существенное подавление эозинофилии легких, признаков ремоделирования бронхов, а также бронхиальной гиперреактивности. Биологический эффект IL-37 в этой модели БА мог проявляться за счет способности конкурентно связываться с рецептором IL-18R α к провоспалительному IL-18. Однако в дополнительных экспериментах с использованием животных с нокаутом генов рецепторов IL-18R α или SIGIRR показано, что положительные эффекты IL-37 утрачивались при инактивации указанных цепей рецептора. Это свидетельствует о том, что IL-37 активирует собственные противовоспалительные сигналы, а не является лишь конкурентным ингибитором IL-18 [50]. Сходные результаты получены на аналогичной OVA-индуцированной модели БА у мышей [68]. Интраназальное введение IL-37 в дозе 1 мкг значительно ослабляло проявления БА у мышей; в частности, происходило снижение гиперреактивности бронхов и воспаления в легких, что связывают с подавлением активности провоспалительных Th2-цитокинов IL-4, IL-6, IL-13 и активацией Th1-цитокина IFN γ (табл. 2) [68].

Более детализированное исследование молекулярных и клеточных механизмов противовоспалительного действия IL-37 проведено Lv J. и соавт. [69] на модели БА у мышей, индуцированной аллергеном клещей домашней пыли (HDM). В отличие от БА, индуцированной OVA, модель с использованием HDM более адекватна клинической ситуации у человека, так как применяется клинически значимый аллерген. Для введения HDM мышам на стадии как сенсибилизации, так и провокации использовали аэрозольный путь без внутрибрюшинной сенсибилизации. Интраназальное введение rIL-37 в дозе

0.2 мкг/мышь не приводило к подавлению признаков БА, тогда как введение IL-37 на стадии провокации значительно ослабляло проявления заболевания, такие, как эозинофильное воспаление в легких и гиперреактивность бронхов. Отмечается, что, в отличие от исследования Lunding и соавт. [50], IL-37 не влиял на дифференцировку Th2-клеток в легких и не супрессировал продукцию IL-4, IL-5, IL-13 и IL-17A. Более того, не выявлено влияния IL-37 на продукцию IgE-антител. Все это свидетельствует об отсутствии у IL-37 способности ингибировать активацию Т-клеток. Однако, несмотря на высокие уровни Th2-цитокинов, была выявлена существенная супрессия хемокина CCL11 после интраназальных введений IL-37. При развитии БА этот хемокин ответствен за привлечение эозинофилов в очаг воспаления – легкие, что объясняет способность IL-37 подавлять эозинофилию в легких. Главным источником CCL11 в легких являются фибробласты и клетки гладкой

мускулатуры дыхательных путей. Примечательно, что, в отличие от исследований *in vivo*, в экспериментах *in vitro* IL-37 не ингибировал продукцию CCL11 указанными клетками. Это объясняется тем, что на этих клетках рецептор для IL-37 представлен слабо, поэтому они нечувствительны к IL-37-опосредованным сигналам. По всей видимости, IL-37 оказывает непрямой эффект на продукцию CCL11 фибробластами и клетками гладкой мускулатуры дыхательных путей. Наибольшее количество копий рецептора выявлено на клетках трахеобронхиального эпителия. Для выявления таких непрямых эффектов в экспериментах *in vitro* клетки трахеобронхиального эпителия обрабатывали IL-37, после чего культивировали их совместно с фибробластами или клетками гладкой мускулатуры в присутствии индукторов CCL11 (IL-4 и IL-13). При таком дизайне эксперимента был установлен мощный эффект ингибирования продукции CCL11 фибробластами

Таблица 2. Роль IL-37 в аллергических заболеваниях. Исследования на лабораторных животных

Модель/вид животных	Экспериментальный протокол	Результат	Ссылка
Аспергиллез легких. Мыши C57BL/6.	Внутрибрюшинное введение rIL-37 в дозах 1000, 100, 10 и 1 нг/мышь до инфекции.	Снижение количества нейтрофилов в БАЛ. Супрессия NLRP3-инфламмосомы в легких. Снижение IL-1 β , IL-6 и IL-17A в ткани легких. Активация IL-10 в ткани легких. Нивелирование признаков ремоделирования бронхов (коллагеноз ткани легких и метаплазия бронхиального эпителия). Подавление инфильтрации легких Th2/Th17-клетками.	[48]
БА, индуцированная OVA. Мыши C57BL/6.	Интраназальное введение rIL-37 в дозе 1 мкг/мышь за 1 сут до аэрозольного введения OVA.	Снижение количества эозинофилов в БАЛ и ткани легких. Подавление гиперплазии эпителия бронхов, продукции слизи и гиперреактивности бронхов. Подавление провоспалительных цитокинов в БАЛ: IL-6, IL-12, IL-4, IL-5 и IL-13.	[50]
АР, индуцированный HDM. Мыши BALB/c.	Интраназальное введение rIL-37 в дозе 1 мкг/мышь на фоне интраназальных провокаций HDM.	Уменьшение назальной гиперреактивности в 3 раза. Снижение уровня аллерген-специфических антител класса IgE. Подавление инфильтрации эозинофилов в слизистую оболочку носовой полости. Супрессия провоспалительных цитокинов IL-4, IL-5, IL-13 и IL-17 в слизистой оболочке носовой полости и активация регуляторного IL-10.	[70]
БА, индуцированная OVA. Мыши BALB/c.	Интраназальное введение rIL-37 в дозе 1 мкг/мышь на фоне провокаций аллергеном.	Снижение гиперреактивности бронхов и инфильтрации легких провоспалительными клетками – лимфоцитами, нейтрофилами и эозинофилами. Подавление IL-4, IL-6 и IL-13 в ткани легких. Снижение пролиферации и миграции клеток гладкой мускулатуры дыхательных путей, эпителиально-мезенхимального перехода.	[68]
БА, индуцированная HDM. Мыши BALB/c.	Интраназальное введение rIL-37 в дозе 0.2 мкг/мышь на фоне сенсibilизации или интраназальных провокаций HDM.	Уменьшение количества эозинофилов в БАЛ и ткани легких, снижение гиперреактивности бронхов. IL-37 супрессировал IL-4/13-индуцированную продукцию CCL11 фибробластами и гладкомышечными клетками дыхательных путей.	[69]

Примечания: rIL-37 – рекомбинантный интерлейкин-37; БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж; БА – бронхиальная астма; OVA – ovalbumin allergen (аллерген овальбумин); HDM – house dust mite allergen (аллерген клещей домашней пыли).

и клетками гладкой мускулатуры в ответ на обработку клеток трахеобронхиального эпителия IL-37. Это указывает на не прямое влияние IL-37 на IL-4/IL-13-опосредованную продукцию CCL11, для которого необходим межклеточный контакт указанных типов клеток. Таким образом, на модели аБА у мышей Lv J. и соавт. [69] подтвердили положительные эффекты IL-37 и пролили свет на молекулярные и клеточные механизмы его противовоспалительных свойств. Экзогенный IL-37 активирует клетки трахеобронхиального эпителия, которые при контакте с фибробластами и клетками гладкой мускулатуры дыхательных путей подавляют продукцию ими хемокина CCL11, что в итоге приводит к ослаблению эозинофильного воспаления в легких и восстановлению функции дыхания [69].

На модели АР у мышей выявлен сходный противовоспалительный эффект IL-37. Kim и соавт. [70] индуцировали АР у мышей путем внутрибрюшинных инъекций аллергена клещей домашней пыли (HDM) с последующей стадией интраназальных провокаций тем же аллергеном. В результате у животных развились признаки АР: повышенный уровень IgE, инфильтрация эозинофилами слизистой оболочки носовой полости, а также назальная гиперреактивность, выражавшаяся в повышенной частоте чиханий. При интраназальном введении rIL-37 (1 мкг/мышь) на фоне провокаций мышей аллергеном отмечено нивелирование всех этих признаков патологии. По всей видимости, ослабление проявлений АР у мышей связано со способностью IL-37 супрессировать активность провоспалительных цитокинов IL-4, IL-5, IL-13 и IL-17 и активировать регуляторный IL-10 (табл. 2) [70].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прошло почти 20 лет с тех пор, как был открыт IL-37. За это время накоплено множество экспериментальных доказательств наличия противовоспалительных свойств у данного цитокина. Анализ данных о роли IL-37 в АЗ подтвердил уникальную функцию IL-37 как противовоспалительного агента, что не характерно для других представителей семейства IL-1. Результаты исследований как с использованием клинического материала, полученного от больных АЗ, так и с использованием моделей АЗ на мышах показали, что активация IL-37 приводит к супрессии провоспалительных Th2-цитокинов (IL-4, IL-5 и IL-13), Th17-цитокина (IL-17A), хемокинов и транскрипционных факторов (CCL11, STAT3, NF- κ B и др.). Супрессия указанных цитокинов и факторов в итоге приводит к нивелированию воспаления, что выражается в уменьшении степени инфильтрации органов-мишеней (слизистой оболочки носа при АР и ткани легких при БА) провоспалительными клетками (нейтрофилами и эозинофилами) и снижении гиперреактивности дыхательных путей. Свои биологические свойства внеклеточная форма IL-37 проявляет посредством рецепторного комплекса, состоящего из цепей IL-18R α и IL-1R8; внутриклеточная форма IL-37 способна транслоцироваться в ядро и ингибировать экспрессию провоспалительных генов. Выявленные положительные эффекты IL-37 позволяют рассматривать его в качестве потенциального противовоспалительного агента для цитокиновой терапии АЗ. ●

Работа поддержана грантом РФФ № 19-15-00272.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Khaitov M.R., Akimov V.S. // Russ. Allergol. J. 2004. V. 3. P. 67–74.
2. Demoly P., Hellings P., Muraro A., Papadopoulos N.G., van Ree R. // Global Atlas of Allergy. 2014. P. 406.
3. Gudima G.O., Ilina N.I. // Immunologiya. 2014. V. 35. № 1. P. 48–50.
4. Kurbacheva O.M., Pavlova K.S. // Pract. Pulmonol. 2017. V. 2. P. 14–21.
5. Prosekova E.V., Derkach V.V., Shestovskaya T.N., Netesova S.Y., Ivanova Y.V., Shchegoleva O.V. // Immunologiya. 2010. V. 31. № 3. P. 140–143.
6. Global Initiative for Asthma. 2015. P. 1–132.
7. Kurbacheva O.M., Polner S.A., Smirnov D.S. // Meditsinsky Sov. 2015. V. 3. P. 84–91.
8. Schlapbach C., Simon D. // Allergy. 2014. V. 69. № 12. P. 1571–1581.
9. Elisyutina O.G., Fedenko E.S., Boldyreva M.N., Gudima G.O. // Immunologiya. 2015. V. 36. № 2. P. 122–128.
10. Kuvshinova E.D. // Clin. Pract. Pediatr. 2012. V. 6. № 7. P. 74–78.
11. Shilovskiy I.P., Sundukova M.S., Babakhin A.A., Gaisina A.R., Maerle A.V., Sergeev I.V., Nikolskiy A.A., Barvinckaya E.D., Kovchina V.I., Kudlay D.A., et al. // J. Immunol. Methods. 2019. V. 468. P. 10–19.
12. Shilovskiy I.P., Babakhin A.A., Shershakova N.N., Kamyshnikov O.Y., Sundukova M.S., Gaisina A.R., Laskin A.A., Bzok A.M., Ivanova A.S., Khaitov M.R. // Curr. Trends Immunol. 2015. V. 16. P. 79–91.
13. Shershakova N., Bashkatova E., Babakhin A., Andreev S., Nikonova A., Shilovskiy I., Kamyshnikov O., Bzok A., Elisyutina O., Fedenko E., et al. // PLoS One. 2015. V. 10. № 8. P. 1–15.
14. Fahy J.V. // Nat. Rev. Immunol. 2015. V. 15. P. 57–65.
15. Boyman O., Kaegi C., Akdis M., Bavbek S., Bossios A., Chatzipetrou A., Eiwegger T., Firinu D., Harr T., Knol E., et al. // Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol. 2015. V. 70. № 7. P. 727–754.
16. Hellings P.W., Fokkens W.J., Bachert C., Akdis C.A., Bieber T., Agache I., Canonica G.W., Gevaert P., Joos G., Lund V., et al. // Allergy. 2017. V. 72. № 9. P. 1297–1305.
17. Zhang L., Jiang L.L., Cao Z.W. // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2017. V. 21. № 20. P. 4501–4508.
18. Steinke J.W., Borish L. // Respir. Res. 2001. V. 2. № 2. P. 66–70.

19. Ngoc P.I., Gold D., Tzianabos A., Weiss S.T., Celedón J.C. // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2005. V. 5. № 2. P. 161–166.
20. Maggi E. // *Immunotechnology.* 1998. V. 3. № 4. P. 233–244.
21. Ohno T., Morita H., Arae K., Matsumoto K., Nakae S. // *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* 2012. V. 67. № 10. P. 1203–1214.
22. Saluja R., Khan M., Church M.K., Maurer M. // *Clin. Transl. Allergy.* 2015. P. 1–8.
23. Khaitov M.R., Gaisina A.R., Shilovskiy I.P., Smirnov V.V., Ramenskaia G.V., Nikonova A.A., Khaitov R.M. // *Biochem.* 2018. V. 83. № 1. P. 13–25.
24. Kumar S., McDonnell P., Lehr R., Tierney L., Tzimas M., Griswold D., Capper E., Tal-Singer R., Wells G.I., Doyle M.L., et al. // *J. Biol. Chem.* 2000. V. 275. № 14. P. 10308–10314.
25. Busfield S.J., Comrack C.A., Yu G., Chickering T.W., Smutko J.S., Zhou H., Leiby K.R., Holmgren L.M., Gearing D.P., Pan Y. // *Genomics.* 2000. V. 66. № 2. P. 213–216.
26. Pan G., Risser P., Mao W., Baldwin D.T., Zhong A.W., Filvaroff E., Yansura D., Lewis L., Eigenbrot C., Henzel W.J., et al. // *Cytokine.* 2001. V. 13. № 1. P. 1–7.
27. Dinarello C.A., Nold-Petry C., Nold M., Fujita M., Li S., Kim S., Bufler P. // *Eur. J. Immunol.* 2016. V. 46. № 5. P. 1067–1081.
28. Newman T.L., Tuzun E., Morrison V.A., Hayden K.E., Ventura M., McGrath S.D., Rocchi M., Eichler E.E. // *Genome Res.* 2005. V. 15. № 10. P. 1344–1356.
29. Sharaf N., Nicklin M., di Giovine F. // *Cytokine.* 2014. V. 68. № 1. P. 16–22.
30. Kumar S., McDonnell P.C., Lehr R., Tierney L., Tzimas M.N., Griswold D.E., Capper E.A., Tal-Singer R., Wells G.I., Doyle M.L., et al. // *J. Biol. Chem.* 2000. V. 275. № 14. P. 10308–10314.
31. Smith D.E., Renshaw B.R., Ketchum R.R., Kubin M., Garka K.E., Sims J.E. // *J. Biol. Chem.* 2000. V. 275. № 2. P. 1169–1175.
32. Taylor S.L., Renshaw B.R., Garka K.E., Smith D.E., Sims J.E. // *Genomics.* 2002. V. 79. № 5. P. 726–733.
33. Boraschi D., Lucchesi D., Hainzl S., Leitner M., Maier E., Mangelberger D., Oostingh G.J., Pfaller T., Pixner C., Posselt G., et al. // *Eur. Cytokine Netw.* 2011. V. 22. № 3. P. 127–147.
34. Murzin A.G., Lesk A.M., Chothia C. // *J. Mol. Biol.* 1992. V. 223. № 2. P. 531.
35. Keller M., Rüegg A., Werner S., Beer H.D. // *Cell.* 2008. V. 132. № 5. P. 818–831.
36. Sharma S., Kulk N., Nold M.F., Graf R., Kim S.-H., Reinhardt D., Dinarello C.A., Bufler P. // *J. Immunol.* 2008. V. 180. № 8. P. 5477–5482.
37. Kumar S., Hanning C.R., Brigham-Burke M.R., Rieman D.J., Lehr R., Khandekar S., Kirkpatrick R.B., Scott G.F., Lee J.C., Lynch F.J., et al. // *Cytokine.* 2002. V. 18. P. 61–71.
38. Bulau A.-M., Nold M.F., Li S., Nold-Petry C.A., Fink M., Mansell A., Schwerdt T., Hong J., Rubartelli A., Dinarello C.A., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014. V. 111. № 7. P. 2650–2655.
39. Li S., Neff C.P., Barber K., Hong J., Luo Y., Azam T., Palmer B.E., Fujita M., Garlanda C., Mantovani A., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2015. V. 112. № 8. P. 2497–2502.
40. Rudloff I., Cho S.X., Lao J.C., Ngo D., McKenzie M., Nold-Petry C.A., Nold M.F. // *J. Leukoc. Biol.* 2017. V. 101. № 4. P. 901–911.
41. Dinarello C.A. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999. V. 103. № 1. P. 11–24.
42. Pirozhkov S.V., Litvitskiy P.F. // *Immunologiya.* 2018. V. 39. № 2–3. P. 158–165.
43. Nakanishi K., Yoshimoto T., Tsutsui H., Okamura H. // *Annu. Rev. Immunol.* 2001. V. 19. P. 423–474.
44. Nold-Petry C.A., Lo C.Y., Rudloff I., Elgass K.D., Li S., Gantier M.P., Lotz-Havla A.S., Gersting S.W., Cho S.X., Lao J.C., et al. // *Nat. Immunol.* 2015. V. 16. № 4. P. 354–365.
45. Costelloe C., Watson M., Murphy A., McQuillan K., Loscher C., Armstrong M.E., Garlanda C., Mantovani A., O'Neill L.A.J., Mills K.H.G., et al. // *J. Neurochem.* 2008. V. 105. № 5. P. 1960–1969.
46. Lunding L., Webering S., Vock C., Schröder A., Raedler D., Schaub B., Fehrenbach H., Wegmann M. // *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016. V. 13. P. 95–96.
47. Riva F., Bonavita E., Barbati E., Muzio M., Mantovani A., Garlanda C. // *Front. Immunol.* 2012. V. 3. № 322. P. 1–13.
48. Moretti S., Bozza S., Oikonomou V., Renga G., Casagrande A., Iannitti R.G., Puccetti M., Garlanda C., Kim S., Li S., et al. // *PLoS Pathog.* 2014. V. 10. № 11. P. 1–12.
49. Nold M.F., Nold-Petry C.A., Zepp J.A., Palmer B.E., Bufler P., Dinarello C.A. // *Nat. Immunol.* 2010. V. 11. № 11. P. 1014–1022.
50. Lunding L., Webering S., Vock C., Schröder A., Raedler D., Schaub B., Fehrenbach H., Wegmann M. // *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* 2015. V. 70. № 4. P. 366–373.
51. Sakai N., van Sweringen H.L., Belizaire R.M., Quillin R.C., Schuster R., Blanchard J., Burns J.M., Tevar A.D., Edwards M.J., Lentsch A.B. // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2012. V. 27. № 10. P. 1609–1616.
52. Wu B., Meng K., Ji Q., Cheng M., Yu K., Zhao X., Tony H., Liu Y., Zhou Y., Chang C., et al. // *Clin. Exp. Immunol.* 2014. V. 176. № 3. P. 438–451.
53. Ye L., Jiang B., Deng J., Du J., Xiong W., Guan Y., Wen Z., Huang K., Huang Z. // *J. Immunol.* 2015. V. 194. № 11. P. 5110–5119.
54. Yousif N.G., Li J., Yousif F., Ao L., Nold M.F., Nold-Petry C., Fullerton D.A., Dinarello C.A., Meng X. // *Circulation.* 2011. V. Suppl 21. P. 124.
55. Yang Y., Zhang Z.-X., Lian D., Haig A., Bhattacharjee R.N., Jevnikar A.M. // *Kidney Int.* 2015. V. 87. № 2. P. 396–408.
56. Coll-Miró M., Francos-Quijorna I., Santos-Nogueira E., Torres-Espin A., Bufler P., Dinarello C.A., López-Vales R. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2016. V. 113. № 5. P. 1411–1416.
57. Ballak D.B., van Diepen J.A., Moschen A.R., Jansen H.J., Hijmans A., Groenhof G.J., Leenders F., Bufler P., Boekschoten M.V., Muller M., et al. // *Nat. Commun.* 2014. V. 5. № 4711. P. 1–12.
58. Ballak D.B., Li S., Johnson L.C., Stienstra R., van Diepen J.D.R., Seals D.R., Dinarello C.A. // *Gerontologist.* 2017. V. 55. № 2. P. 62.
59. Luo Y., Cai X., Liu S., Wang S., Nold-Petry C.A., Nold M.F., Bufler P., Norris D., Dinarello C.A., Fujita M. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014. V. 111. № 42. P. 15178–15183.
60. Shuai X., Wei-min L., Tong Y., Dong N., Sheng Z., Yao Y. // *Sci. Rep.* 2015. V. 28. № 5. P. 14478.
61. Fujita H., Inoue Y., Seto K., Komitsu N., Aihara M. // *J. Dermatol. Sci.* 2013. V. 69. P. 173–175.
62. Liu W., Deng L., Chen Y., Sun C., Wang J., Zhou L., Li H., Luo R. // *Mediators Inflamm.* 2014. V. 2014. P. 1–13.
63. Li C., Shen Y., Wang J., Ma Z.X., Ke X., Wang Z.H., Hong S.L., Hu G.H. // *Int. Immunopharmacol.* 2018. V. 60. P. 152–159.
64. Raedler D., Ballenberger N., Klucker E., Bock A., Otto R., Prazeres Da Costa O., Holst O., Illig T., Buch T., von Mutius E., et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015. V. 135. № 1. P. 81–91.
65. Charrad R., Berraïes A., Hamdi B., Ammar J., Hamzaoui K., Hamzaoui A. // *Immunobiology.* 2016. V. 221. № 2. P. 182–187.
66. Berraïes A., Hamdi B., Ammar J., Hamzaoui K., Hamzaoui A. // *Immunol. Lett.* 2016. V. 178. P. 1–7.
67. Akdis M. // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2010. V. 10. № 5. P. 443–451.
68. Huang N., Liu K., Liu J., Gao X., Zeng Z., Zhang Y., Chen J. // *Int. Immunopharmacol.* 2018. V. 55. P. 198–204.
69. Lv J., Xiong Y., Li W., Cui X., Cheng X., Leng Q., He R. // *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* 2018. V. 73. № 8. P. 1642–1652.
70. Kim D.H., Kim S.W., Kang J. // *Iranian J. Allergy, Asthma Immunol.* 2017. V. 16. № 5. P. 404–417.