

УДК 616.126-002-022.7-097

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-2-120-131>

Роль комплекса IL-33/ST2 в модуляции иммунного ответа при инфекционном эндокардите (обзор литературы)

Асанов М.А.^{1,2}, Понасенко А.В.¹

¹ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ) Россия, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6

² Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН (ФИЦ УУХ СО РАН) Россия, 650000, г. Кемерово, Ленинградский пр., 10

РЕЗЮМЕ

Процесс воспаления, который сопровождает немалое количество патологических состояний организма, является одним из формирующих комплекс симптомов инфекционного эндокардита факторов. Компоненты иммунной системы, участвующие в воспалительном ответе, могут являться маркерами, определяющими развитие и прогноз заболевания, а также могут быть потенциальными терапевтическими мишенями. К таким компонентам относятся цитокины IL-33, sST2 и рецепторный комплекс IL-33/ST2, принимающие активное участие в модулировании воспалительной реакции. На настоящий момент роль этих биологически активных молекул достаточно хорошо описана для различных патологий, связанных с деструкцией тканей, в том числе и при сердечно-сосудистых заболеваниях, но не для патогенеза инфекционного эндокардита.

Данный обзор направлен на анализ имеющейся информации о патогенезе инфекционного эндокардита, роли IL-33 и ST2 в формировании воспалительного ответа при различных патологических процессах и экспрессии генов, кодирующих эти белки под воздействием различных факторов.

Ключевые слова: IL-33, ST2, интерлейкин, инфекционный эндокардит, сердечно-сосудистые заболевания, секреция белка, экспрессия гена.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2015-0011 «Патогенетическое обоснование разработки имплантатов для сердечно-сосудистой хирургии на основе биосовместимых материалов, с реализацией пациент-ориентированного подхода с использованием математического моделирования, тканевой инженерии и геномных предикторов».

Для цитирования: Асанов М.А., Понасенко А.В. Роль комплекса IL-33/ST2 в модуляции иммунного ответа при инфекционном эндокардите (обзор литературы). *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19 (2): 120–131. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-2-120-131>.

The role of IL-33/ST2 system in the modulation of the immune response in infective endocarditis (a literature review)

Asanov M.A.^{1,2}, Ponasenko A.V.¹

¹ *Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases
6, Sosnovy Blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation*

² *The Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry of SB RAS
10, Leningradsky Av., Kemerovo, 650000, Russian Federation*

ABSTRACT

An inflammatory process accompanied by a considerable number of pathological conditions in the body is one of the symptoms of infective endocarditis. The components of the immune system involved in the inflammatory response may serve as markers determining the development and prognosis of the disease and as potential therapeutic targets. These components include cytokines IL-33, sST2, and the IL-33/ST2 system, which are actively involved in the modulation of the inflammatory response. At present, the role of these biologically active molecules is well described for various pathologies associated with tissue destruction, including cardiovascular diseases, but not for the pathogenesis of infective endocarditis. This review is aimed at analyzing the available information on the pathogenesis of infective endocarditis, the role of IL-33 and ST2 in the formation of the inflammatory response in various pathological processes, and changes in the expression of the genes encoding these proteins under the influence of various factors.

Key words: IL-33, ST2, interleukin, infective endocarditis, cardiovascular diseases, protein secretion, gene expression.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. This work was supported by the comprehensive program of basic research of the SB RAS within the framework of the fundamental theme of the Research Institute of the Communist Party of the Soviet Socialist Republic No. 0546-2015-0011 “Pathogenetic substantiation of the development of implants for cardiovascular surgery based on biocompatible materials, with the implementation of a patient-oriented approach using mathematical modeling, tissue engineering, and genomic predictors».

For citation: Asanov M.A., Ponasenko A.V. The role of IL-33/ST2 system in the modulation of the immune response in infective endocarditis (a literature review). *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020; 19 (2): 120–131. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-2-120-131>.

ВВЕДЕНИЕ

Заболееваемость инфекционным эндокардитом (ИЭ) даже в экономически благополучных странах Западной Европы и США варьирует от 25 до 93 на 1 млн населения, и летальность от этого заболевания остается высокой – от 18 до 36% (по разным источникам) [1]. В Российской Федерации заболеваемость ИЭ составляет 3–10 случаев на 100 тыс. человек в год [2]. Несомненно, что ИЭ является гетерогенным заболеванием, характеризующимся широким спектром клинических проявлений, которые зависят как от этиологического агента, так и комплекса предрасполагающих факторов.

Основываясь на представлении об ИЭ как о системном заболевании, тяжесть которого в значитель-

ной степени определяется иммунопатологическими процессами, связанными с инвазией и элиминацией возбудителя, первоочередная задача при определении путей профилактики лежит в поиске ключевых иммунологических факторов, определяющих резистентность организма к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам. Компоненты иммунной системы, такие как цитокины, иммуноглобулины, компоненты комплемента и другие, являются активными участниками воспалительного ответа, индуцированного внедрением микробного агента. Ключевым путем инициации воспалительного ответа является активация NFκB- и MAPK-сигнальных путей, значимое участие в которой принимают патоген-ассоциированные молекулярные паттерны

(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) микроорганизмов и некоторые цитокины (например, фактор некроза опухоли альфа (TNF α) и интерлейкин (IL) 1).

Мы предполагаем, что одним из модификаторов риска развития ИЭ может служить трансмембранный рецептор ST2L (suppression of tumorigenicity 2 ligand). Белок ST2L является членом суперсемейства Toll/интерлейкин-1 – высококонсервативных внутриклеточных сигнальных доменов. Представители этого семейства инициируют врожденный иммунитет посредством активации транскрипционного фактора NF-каппа В (NF κ B), что приводит к образованию провоспалительных цитокинов. Однако установлено, что ST2L образует гетеродимерный комплекс для связывания IL-33 с IL-1R. Сигнальный комплекс IL-33/ST2 может стимулировать иммунные ответы как Т-хелперов 1-го типа (Th1), так и Т-хелперов 2-го типа (Th2) в зависимости от типа активированной клетки, микроокружения и сети цитокинов в поврежденной ткани [3]. В то же время в экспериментальных работах показано, что IL-33, являющийся членом семейства IL-1, может самостоятельно функционировать в качестве модулятора активности NF κ B-сигнального пути и канонического сигнала от комплекса Toll-like рецептор/IL-1R [4, 5].

Цель исследования – сбор имеющихся сведений о взаимосвязи комплекса IL-33/ST2 и полиморфизма генов, кодирующих его составляющие, изменении уровня их экспрессии и патогенезе инфекционного эндокардита.

СТРАТЕГИЯ ПОИСКА

В данный обзор включены данные релевантных статей, описывающих роль полиморфизма генов врожденного иммунного ответа и особенности их экспрессии у пациентов с инфекционным эндокардитом, опубликованных с января 2008 по январь 2018 г. и представленных в базе данных PubMed. Поисковые запросы задавались посредством следующих сочетаний слов: для русскоязычных публикаций – инфекционный эндокардит, экспрессия гена, интерлейкин, секреция белка, сердечно-сосудистые заболевания; для англоязычных публикаций – infective endocarditis, gene expression, interleukin, protein secretio, cardiovascular disease. Осуществлялся поиск публикаций, не найденных по поисковым запросам, по списками литературы в релевантных статьях.

ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ

Инфекционный эндокардит является одним из многофакторных заболеваний и занимает второе место среди причин развития приобретенных по-

роков сердца. Ключевым моментом формирования патологических изменений клапанного аппарата является инфицирование, обычно бактериальной этиологии, клапанных и подклапанных структур сердца, имеющее острое или подострое течение [6, 7]. Микробная колонизация возможна в поврежденных областях нативных клапанов сердца либо на структурах протезов. Имеется вероятность колонизации внутрисердечных имплантатов, инородных внутрисосудистых протезных материалов, использующихся при широком спектре лечебных хирургических мероприятий для коррекции сердечно-сосудистых патологий. Прогресс в консервативном и хирургическом лечении, появление новых групп риска и формирование резистентности микроорганизмов к широкому спектру антимикробных препаратов привели к появлению новых клинических проявлений ИЭ, что затрудняет своевременную диагностику и ухудшает прогноз заболевания.

Инфекционный эндокардит, не связанный с приемом внутривенных наркотических веществ, – заболевание, встречающееся как у мужчин, так и у женщин (однако частота встречаемости ИЭ у первых в 3 раза больше) и в любом возрасте (но риски возрастают у лиц, достигших 50 лет) [8].

На сегодняшний день известны более 120 возбудителей инфекционного эндокардита. Ведущими возбудителями являются грамположительные микроорганизмы [2]. Чаще всего это представители родов *Streptococcus* (*Str. viridans*, *Str. bovis* и др.), *Staphylococcus* (преимущественно *S. aureus*, *S. epidermidis*), *Enterococcus*. В отдельных случаях в качестве возбудителя могут выступать грибы и бактерии из группы НАСЕК (*Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* и *Kingella*) и другие грамотрицательные палочки, а иногда и кокки [9].

В норме эндотелий клапанного аппарата сердца устойчив к бактериальной колонизации в условиях периодической транзитной бактериемии [6]. Для развития ИЭ, не связанного с внутривенным введением наркотических средств, требуется ряд независимых друг от друга факторов: изменение поверхности сердечного клапана для получения подходящего места для бактериальной колонизации; устойчивая бактериемия с циркулирующим пулом высоковирулентных микроорганизмов; создание зараженной массы путем «захоронения» пролиферирующего микроорганизма в защитной матрице фибрина и тромбоцитов, наличие иммунодепрессивных состояний, включая угнетение иммунного ответа, связанное со стрессом (переохлаждение, неправильное и недостаточное питание, хронический психоэмоциональный стресс), генетическая предрасположенность, обу-

словленная мутационной изменчивостью генов белков различных классов [8].

В месте прикрепления бактериальной колонии воспалительная реакция может быть выражена до уровня формирования абсцесса с последующим разрушением створки клапана. Образование абсцессов является существенным осложнением при ИЭ, так как абсцессы могут проникать вглубь фиброзных колец и миокарда [10]. При распространении на протезе клапана сердца помимо деформации створчатого аппарата образуются фистулы, которые могут привести к полному отрыву протеза от фиброзного кольца. Предсердная поверхность створок митрального клапана и желудочковая поверхность створок аортального клапана относятся к местам повышенного риска прикрепления вегетаций, так как являются местами повышенного давления.

Воспалительный ответ при развитии ИЭ имеет системный характер и стимулирует развитие реакций как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа, начиная с острофазных белков, активации системы комплемента, повышения концентраций циркулирующих иммуноглобулинов всех классов, появлением в периферической крови макрофагов, синтеза различных типов циркулирующих антител [11]. Для контроля нарастающего инфекционного поражения организм-хозяин усиленно продуцирует опсонические антитела; криоглобулины; антитела, направленные на бактериальные белки теплового шока и макроглобулинов; комплементсвязывающие и агглютинирующие антитела. Антитела против компонентов клеточной поверхности снижают адгезию *C. albicans* к фибрину и тромбоцитам *in vitro* и уменьшают заболеваемость ИЭ *in vivo*. Недавние данные указывают на возможную роль вакцинации против фибриноген-связывающего фактора А для профилактики ИЭ в модельных исследованиях [12]. Однако эффективной вакцины для человека до сих пор не разработано.

Таким образом, патогенез ИЭ включает несколько факторов: патогенный микроорганизм, повреждение поверхности нативного клапана или наличие протеза клапана сердца, активность иммунного ответа, экзогенные и эндогенные факторы, в том числе индивидуальная восприимчивость к инфекции [13].

Несмотря на тот факт, что клиническая составляющая ИЭ изучена в достаточной мере, по поводу этиологии данного заболевания нет единого мнения [13]. Также недостаточно изученным является пусковой механизм развития патологического процесса с точки зрения активации иммунного ответа. Меняется информация о реакциях иммунного ответа, генах-маркерах и их экспрессии в процессе воспалительного ответа при ИЭ [14]. Некоторые исследова-

дователи [15] демонстрируют связь полиморфизма генов врожденного иммунного ответа с восприимчивостью к инвазии *S. aureus* и увеличением рисков развития инфекционного эндокардита нативных клапанов сердца.

ИНТЕРЛЕЙКИН-33

Интерлейкин-33, являющийся членом семейства провоспалительных цитокинов IL-1, поступает в цитоплазму и внеклеточное пространство при повреждении клетки. Секретируется в клетках эндотелия, эпителиальных клетках и фибробластах как при гомеостазе, так и при воспалении. Действует как сигнал тревоги (алармин активируемый), высвобождается при разрушении клетки или повреждении ткани для инициации иммунных клеток. Иницирует и активирует местные воспалительные реакции путем рекрутирования и активации клеток, имеющих ассоциированные с воспалением функции (эозинофилы, базофилы и нейтрофилы), стимулирует фиброгенез и ангиогенез, влияет на сосудистую проницаемость (в моделях *in vitro* и *in vivo*), а также участвует в восстановлении целостности слизистой оболочки и заживлении ран [15].

Ген *IL 33* локализован в хромосоме 9p24.1 протяженностью 42 835 оснований, взаимодействует с такими генами, как *IL1RL1*, *USP21*, *GATA3* и т.д. Постоянная экспрессия *IL 33* регистрируется в эпителиальных клетках различных видов, фибробластах, клетках гладкомышечной ткани и тучных клетках [17]. Экспрессия *IL 33* в макрофагах незначительна, но может быть активация противовоспалительными факторами – липополисахаридами клеточной стенки [18]. Полиморфный вариант данного гена с мутацией в сайте rs7044343 связан с модуляцией ишемической болезни сердца [19].

Отличает IL-33 от IL-1 и фактора роста фибробластов, с которыми этот интерлейкин имеет структурное сходство, наличие иммунорегуляторных свойств [20]. Являясь важным членом семейства IL-1, IL-33 оказывает плеiotропные эффекты в формировании реакций врожденного и адаптивного иммунного ответа, и его уровень строго коррелирует с уровнем воспаления в ткани [21]. В то же время он может регулировать ядерную транскрипцию генов белков – активаторов воспаления. Действует IL-33 как традиционный цитокин посредством активации NFκB через димерный комплекс ST2L/IL-1RAcP или как внутриклеточный активатор ядерного фактора путем транслокации в ядро, где он связывается с хроматином и модулирует экспрессию гена.

Может действовать как сигнал тревоги, когда он высвобождается после повреждения клеток или как

отрицательный регулятор транскрипции гена NFκB, когда действует внутриклеточно [3]. Синтезируется IL-33 в виде предшественника с молекулярной массой 30 кДа, после отщепления пропептида под действием фермента каспазы 1 превращается в зрелый белок массой 18 кДа. Форма предшественника обрабатывается ферментативно, а затем вызывает воспаление через распознающую сигнальную систему Toll-подобных рецепторов (Toll like receptors, TLRs), выступая в качестве алармина [22].

Однако синтезированный IL-33 может и не проходить стадию созревания. В этом случае он действует как фактор ингибирования транскрипции благодаря наличию сигнала ядерной локализации в пропептиде. Функция репрессора транскрипции, не характерная для семейства цитокинов, реализуется через связи с поверхностью нуклеосомы в области кармана, образованного гистонами H2A и H2B [20]. Также IL-33 может выполнять функцию негистонового хромосомного белка, вовлекаемого в сборку нуклеопротеиновых комплексов, поддерживая и укрепляя структуру хроматина, что оказывает влияние на скорость экспрессии генов на этих участках хромосом. Экспрессируется IL-33 как иммунными клетками, например макрофагами и дендритными клетками, так и неиммунными – эндотелиальными и эпителиальными клетками, фибробластами [21]. В отличие от других членов семейства IL-1, в первую очередь IL-33 индуцирует иммунные ответы Th2 и поляризацию макрофагов через альтернативный путь активации (так называемые M2) [10]. Высвобождение во внеклеточное пространство происходит после повреждения ткани [23] и сопровождается инициацией Th2 и стимуляцией секреции ассоциированных цитокинов (IL-4, IL-5 и IL-13), а также активацией клеток врожденного иммунного ответа – тучных клеток и лимфоидных клеток врожденного иммунного ответа (innate lymphoid cells, ILCs).

Для активации ядерных факторов NFκB и MAPK по MyD88-зависимому сигнальному пути необходимо связывание IL-33 с рецептором плазматической мембраны [3], состоящему из белков-рецепторов ST2L (лиганд супрессора туморогенности 2) и IL-1RAcP (вспомогательный белок рецептора IL-1).

Помимо наиболее изученной роли в аутоиммунном ответе [24] IL-33 участвует в воспалительных процессах, сопровождающих различные раковые, легочные, кишечные, сердечно-сосудистые заболевания [25]. Имеются данные о его роли в патогенезе болезни Альцгеймера [26]. Однако, несмотря на очевидность иммуно-регуляторного влияния на течение ИЭ, участие IL-33 в патогенезе этого воспалительно-го заболевания не описано.

РЕПРЕССОР ТУМОРОГЕННОСТИ 2 (ST2)

Репрессор туморогенности 2 (suppression of tumorigenicity, ST2), известный как IL1RL1, T1, DER4 или Fit-1, является членом семейства интерлейкинов. Ген *IL1RL1* расположен на длинном плече хромосомы 2q12, содержит 11 экзонов. Может выполнять функции иммуномодулятора, потому экспрессируется и как рецептор, закрепленный на мембране, активируемый IL-33, и как растворимый вариант (sST2), который проявляет противовоспалительные свойства.

В результате альтернативного сплайсинга IL1RL1 ST2 может экспрессироваться в виде четырех функциональных изоформ: ST2L (мембран-связанная), sST2 (растворимая), ST2V – изоформа, подобная sST2, но не имеющая третьего внеклеточного домена иммуноглобулина [27], и ST2VL – с трансмембранным доменом. ST2L экспрессируется различными иммунными клетками (тучными, дендритными, моноцитами), избирательно на клетках Th2, но не на Th1-лимфоцитах [28].

Экспрессия ST2L выявлена на поверхности иммунных (Th2, естественных киллеров (NK)) и клеток миелоидного ряда: дендритных, моноцитов и гранулоцитов [29]. Установлено, что эффекты ST2L реализуются через отрицательный контроль IL-1RI и TLR4, заключающийся в блокировании адаптеров MyD88 и Mal. Такая блокировка приводит к ингибированию сигналинга TLR и способствует развитию иммунного ответа по Th2. Однако на сигнальные пути TLR3 контроль не распространяется и не затрагивает регуляторный фактор транскрипции интерферонов третьего типа (IRF3), что дает возможность дополнительно регулировать воспалительный ответ на инфицирование вирусами через активацию транскрипции интерферона (IFN) α и β, а также через другие интерферон-индуцированные гены.

В то же время sST2, связываясь с IL-33, приводит к блокированию сигнального пути по оси IL-33/ST2L [30], снижая противовоспалительные эффекты и устраняя тем самым кардиопротективные действие. Считается, что растворимая форма ST2 как рецептор-ловушка IL-33 играет критическую роль в нескольких аутоиммунных заболеваниях, включая системную красную волчанку, склероз и ревматоидный артрит [31, 32].

Являясь механически индуцированным белком кардиомиоцитов, sST2 в зависимости от уровня может предсказывать результат у пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ) или хронической сердечной недостаточностью, нарушить сердечную функцию и усугубить ремоделирование сердца как в ишемизированных, так и ишемизированных тканях.

Помимо роли IL-33/ST2L в качестве терапевтической мишени, sST2 идентифицирован как биомаркер ишемических заболеваний сердца у человека [33]. Показано, что введение гибридного белка sST2-Fc может быть полезным при лечении артрита, легочной эозинофилии, шоковой, печеночной и кишечной ишемической реперфузионной травмы [34, 35]. Установлено, что sST2 блокирует вызванную липополисахаридами (LPS) клеточных стенок грамотрицательных бактерий продукцию макрофагами провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, IL-12, и TNF α , но не влияет на продукцию IL-10. Выявлено, что генетические варианты, которые меняют внутриклеточную трансмембранную сигнализацию ST2, могут экспрессировать человеческий sST2, открывая новый путь иммунной и воспалительной регуляции [36].

Таким образом, в настоящее время доказано, что ST2 может регулировать воспалительный ответ на повреждение тканей в основном за счет модулирования сигналинга адаптеров MyD88 и Mal, что непосредственно связано с путем активации ядерного фактора NF κ B от TLR. Поскольку TLR являются основными рецепторами врожденного иммунного ответа, распознающими элементы клеточных стенок бактерий и связанных с этим механизмов активации воспаления при ответе на бактериальную инвазию, в том числе и для формирования условий для колонизации клапанных структур оппортунистическим комплексом микроорганизмов *Str. bovis* и *Str. equinus*, связанными с иммунным уклонением [37], то участие белка ST2 в патогенезе ИЭ представляется логичным. Однако этому направлению не уделено достаточного внимания.

РЕЦЕПТОРНЫЙ КОМПЛЕКС IL-33/ST2

Как упоминалось ранее, к одному из факторов активации сигнального пути ядерного фактора NF κ B, сопровождающегося стимуляцией иммунных ответов по Th1- или Th2-типу в зависимости от типа активированной клетки, микроокружения и содержания цитокинов в поврежденной ткани, относят комплекс IL-33/ST2L [3]. Отмечено, что в экспериментальных моделях развитие диабета 1-го типа, аутоиммунного энцефаломиелимита, молниеносного гепатита и рака молочной железы сопровождалось преимущественно иммунным ответом Th1/Th17. Но одновременно зарегистрирован и более высокий уровень продукции IL-33 [3]. Например, M. Milovanovic и соавт. предполагают, что IL-33 может способствовать развитию воспалительных аутореактивных иммунных реакций.

Примечательно, что рецептор для IL-33 является гетеродимерным комплексом, состоящим из

мембрансвязанного белка ST2L и ко-рецептора IL-1RAcP. В основе эффекторной активации ответов по Th2-типу лежит феномен рецептора ST2L, который, несмотря на свою принадлежность к семейству TIR, не участвует в активации NF κ B. Индуцирование воспалительных реакций через рецепторный комплекс IL-33/ST2 происходит за счет проводящего сигнал ко-рецептора IL-1RAcP и зависит от типа клетки и микроокружения. Были описаны различные сигнальные пути, активированные IL-33, включая MyD88, IL-1R-ассоциированной киназы 4 (IRAK4) и TRAF6 [38]. С помощью нисходящего пути через адаптеры ST2, MyD88 и TRAF6 в конечном итоге возможна активация NF κ B и митоген-активируемых протеинкиназ, которые участвуют в контроле клеточной пролиферации и апоптоза [38].

Члены пути mTOR, такие как фосфоинозитид-3-киназа (PI3K), также могут быть активированы IL-33 в клетках Th2, макрофагах или эозинофилах [39], что позитивно коррелирует с экспрессией генов IL-33 и sST2 при инфаркте миокарда [40].

Сигнальный путь IL33/ST2L регулируется и другими механизмами, например механизмом альтернативного сплайсинга ко-рецептора IL-1RAcP, и отражается на выраженности воспалительного ответа, так как сигналинг зависит от функционального состояния обоих компонентов [41]. Важное значение IL-1RAcP имеет и для IL-1-индуцированной активации интерлейкин-1 рецептор-ассоциированной киназы (IRAK) и стресс-активируемой протеин-киназы (SAP kinases). Установлено, что рекомбинантный химерный белок sIL-1RAcP-Fc уменьшает секрецию IL-6 в тучных клетках, подвергшихся воздействию IL-33. В своей работе K. Hong и соавт. показали, что совместная инкубация sST2-Fc и sIL-1RAcP-Fc синергически ингибировала активность IL-33, что указывает на роль sIL-1RAcP в модулировании биологической активности IL-33 [41].

В то же время ST2-лигандсвязывающая цепь с компонентом для взаимодействия с IL-33 и растворимая форма ST2 обладают антагонистическими свойствами, что позволяет регулировать активацию воспалительного ответа в различных типах клеток и тканей. Однако предполагается, что существует дополнительный, помимо IL-1RAcP и ST2, рецепторный компонент, который может участвовать в регулировании биологической активности IL-33 [41]. Возможно, что таким компонентом, участвующим в процессе активации сигнального пути, является Ig-IL-1R-связанная молекула (SIGIR), взаимодействующая с IL-1RR (SIGIRR), членом семейства IL-1R, который регулирует передачу сигналов IL-18, IL-1 и IL-33. В Th-2 клетках, подвергшихся воздействию

IL-33, димеризация SIGIRR с ST2L негативно влияет на передачу сигнала IL-33/ST2 через непосредственное взаимодействие с промежуточным сигнальным звеном семейства IL-1R. Сборка IL-1R и IL1RAcP оказывает действие через внеклеточный домен IL-33 или путем его взаимодействия с MyD88, IRAK и TRAF6, мешающими нисходящей передаче сигналов [42].

РОЛЬ КОМПЛЕКСА IL-33/ST2 В ВОСПАЛИТЕЛЬНОМ ОТВЕТЕ

Как описывалось выше, комплекс IL-33/ST2 может оказывать как провоспалительные, так и противовоспалительные эффекты. Повышенный уровень растворимого ST2 может быть биомаркером стероидно-рефрактерной реакции «Трансплантат против хозяина» (РТПХ) и летальности. Увеличенный синтез IL-33 негемопозитическими клетками в желудочно-кишечном тракте у мышей после кондиционирования и у пациентов при РТПХ было показано в исследовании D.K. Reichenbach и соавт. [43]. Активация IL-33/ST2 проводилась на мышинных и человеческих аллореактивных Т-клетках, и показано, что концентрация sST2 повышалась по мере прогрессирования экспериментальной РТПХ. Блокировка IL-33/ST2-взаимодействий при трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток экзогенными инфузиями ST2-Fc характеризовалась снижением летальности при РТПХ. Данный факт указывает на то, что ST2 выступает в качестве рецептора-ловушки, модулирующего РТПХ.

Исследования показали и немаловажную роль IL-33 и ST2 в воспалительных процессах дыхательной системы. Например, уровень IL-33 коррелирует с тяжестью клинической астмы [43], так как при введении IL-33 повышается уровень цитокинов 2-го типа, которые мобилизуют эозинофилы и поляризуют макрофаги M2. Вероятно, такой же механизм присутствует и при увеличении концентрации IL-33 у пациентов с атопическим дерматитом, у которых уровень IL-33 в эпидермисе кожи достаточно высок [44].

Эндометриоз – это хроническое состояние, которое классифицируется по аномальному росту ткани эндометрия за пределами матки. Хотя патогенез этого заболевания остается неизвестным, отмечено, что у пациенток с эндометриозом наблюдается иммунная дисфункция. В своем исследовании J.E. Miller и соавт. [45] исследовали роль IL-33 как регулятора хронического воспаления, играющего критическую роль в патологии эндометриоза, с использованием образцов ткани пациентов, клеточных линий и в модели сингенной мыши. Обнаружено, что при эндометриозе в ткани наблюдается значительно более высокий уровень белка IL-33 по сравнению с эндо-

метрием здоровых фертильных органов. В сингенной мышинной модели эндометриоза инъекции IL-33 вызывали системное воспаление, что выражалось в увеличении провоспалительных цитокинов плазмы по сравнению с контрольной группой. Кроме того, эндометриотические поражения у обработанных IL-33 мышей были высокоvascularизированы и характеризовались повышенной пролиферацией. Авторы дали убедительные доказательства того, что IL-33 стимулирует воспаление, ангиогенез и пролиферацию в эндометрии.

Сигаретный дым побуждает эпителиальные клетки легких более интенсивно вырабатывать внутриклеточный IL-33, который высвобождается после повреждения клеток вирусной или бактериальной инфекцией. При этом снижается продуцирование ST2 с помощью врожденных клеток 2-го типа, но увеличивается экспрессия макрофагами и НК-клетками, что приводит к остановке продуцирования цитокинов 2-го типа с помощью IL2 и подавлению продуцирования IL-12 макрофагами [46].

Было показано, что экспрессия IL-33 и ST2 увеличивается в десневых тканях у пациентов с хроническим периодонтитом и при хронической обструктивной болезни легких, что делает их потенциальными терапевтическими мишенями. В отличие от этого IL-33 играет важную роль в терапии увеита, который является аутовоспалительным заболеванием, поражающим глаза. Лечение с использованием препаратов IL-33 уменьшало тяжесть экспериментального аутоиммунного увеита у мышей, что предполагает возможность использования рекомбинантного IL-33 для лечения аутоиммунного увеита и аутоиммунных заболеваний в целом [47].

В последние годы знания о роли IL-33, sST2 и комплекса IL-33/ST2 в патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний расширились, появились данные о связи этих белков с дисфункцией, фиброзом и ремоделированием миокарда. Благоприятные эффекты IL-33 реализуются через рецептор ST2L, тогда как при связывании IL-33 с sST2 происходит прерывание взаимодействия между ST2L, и антиремоделлирующие эффекты устраняются [48]. Помимо своей роли в ремоделировании миокарда система IL-33/ST2, предположительно, играет дополнительную роль в развитии и прогрессировании атеросклероза.

В то же время предполагается, что комплекс IL-33/ST2L может обладать терапевтическим потенциалом для благотворного регулирования реакции миокарда на перегрузку и травму [47]. Показано, что после перенесенного ИМ экспрессия sST2 быстро повышается в течение первых 4 нед, и в отличие от

IL-33 ее уровни коррелируют с текущими процессами фиброза и воспаления. Полученные данные свидетельствуют о дифференциальной регуляции IL33 и sST2. Терапевтическая модуляция ранней экспрессии sST2 может иметь большее значение для предотвращения неблагоприятного ремоделирования после ИМ [49].

В одной из частей Фрамингемского исследования показано, что повышенный уровень sST2 в сыворотке крови связан с генетическими детерминантами и коррелирует с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний [50]. С участием 2 991 лица авторам удалось установить, что уровень sST2 обусловлен генетическими факторами в большей степени, чем клиническими и экологическими. В исследовании GWAS (Genome Wide Association Studies, Полногеномный поиск ассоциаций) продемонстрированы множественные ассоциации между однонуклеотидным полиморфизмом (single nucleotide polymorphism, SNP) в различных частях гена *IL1RL1* с концентрацией sST2. Пять вариантов миссенс-мутаций *IL1RL1* продемонстрировали корреляцию с более высоким уровнем sST2, находились в экзонах, кодирующих внутриклеточный домен ST2, который отсутствует в sST2.

В исследовании с включением лиц китайской популяции Хань определена связь между полиморфизмами генов сигнального пути IL-33/ST2 и ИМ [51]. Проведен анализ ассоциации «случай – контроль» с участием 490 пациентов с ИМ и 929 лиц группы контроля. Изучали связь SNP в генах *IL33*, *IL1RL1* и *IL1RAP* (rs11792633, rs1041973, rs4624606) и риском развития ИМ. На основании ассоциативного исследования сделан вывод о том, что в сигнальном тракте IL33/ST2 минорный аллель полиморфизма rs4624606 *IL-1RAP* является потенциальным независимым фактором риска развития ИМ.

Продемонстрирована роль IL-33 как алармина при активации ответа Th2-зависимого типа в развитии ожирения, вирусных инфекций, иммунологической недостаточности, кишечного воспаления и подавлении опухолевого роста [52], при цитомегаловирусной инфекции [53].

Таким образом, в работах многих авторов показано, что иммунный рецепторный комплекс IL33/ST2 включается одним из первых при патологических изменениях как при заболеваниях, связанных с повреждением ткани, так и в ответ на микробные инвазии. Функционирование комплекса играет важную роль не только для активации реакций врожденного иммунного ответа по эффекторному пути, но и в развитии воспалительного ответа по пути активации Th2, сопровождаемого уменьшением местного вос-

палительного ответа, что может быть связано с увеличением риска адгезии микроорганизмов на клапанном аппарате сердца и развитии инфекционного эндокардита.

Так как эффекты активации сигнального комплекса IL-33/ST2 разнонаправлены и зависят от многих внешних факторов, в том числе от ткани и микроокружения, его роль в модулировании воспалительного ответа неоспорима. В настоящее время отмечается недостаточное внимание исследователей к его роли при инфекционной патологии бактериальной природы.

ЭКСПРЕССИЯ МРНК И БЕЛКОВ IL-33/ST2 ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Еще на ранних этапах изучения иммунного ответа через комплекс IL33/ST2 [54], используя метод полимеразной цепной реакции в реальном времени (РТ-ПЦР), обнаружили, что ген *IL1RL1* активно экспрессируется в гематопозитических клеточных линиях. Он также активно экспрессировался именно в хелперных линиях Т-клеток в культуральных линиях лимфоцитов. Установлено, что клеточные линии мыши с лимфоцитами Th1 не экспрессируют мРНК ST2. Однако одна из клеточных линий Th2, D10, экспрессировала ST2L (трансмембранную форму) без стимуляции, тогда как совместная стимуляция PMA и A23187 индуцировала ST2 (растворимую форму) мРНК.

Эти результаты показывают, что ген *ST2* участвует в регуляции иммунной системы. Также IL-1 α , IL-1 β и антагонист рецептора не связывались с белком ST2L, что побудило авторов искать специфический лиганд ST2. В эксперименте рекомбинантный белок ST2 человека очищали и помечали FITC. В результате меченный белок ST2 человека, связанный с клетками RPMI8226, полученными из миеломы, был обнаружен среди различных линий В-клеток, что указывает на возможное участие ST2 во взаимодействии Т- и В-клеток.

Воспалительные цитокины, к которым относится комплекс IL-33/ST2, участвуют в регуляции адаптивных и неадаптивных изменений сердца. Поскольку сердечный фиброз во многом зависит от увеличения производства внеклеточного матрикса сердечными фибробластами, J. Zhu и соавт. [55] предположили, что IL-33 напрямую ингибирует профиброзную активность этих клеток. Однако концентрация IL-33 не влияла на экспрессию генов, кодирующих компоненты внеклеточного матрикса, или на пролиферацию (маркеры, типичные для фиброза). В модельном исследовании на мышах было продемонстрировано,

что IL-33 преимущественно продуцируется миокардиальными фибробластами, а не сердечными миоцитами. Также данное исследование показало, что при нокаутировании тотальной ST2 мышца более подвержена TAC-индуцированной сердечной гипертрофии.

В исследовании D. Shao и соавт. [56] было показано, что при удалении IL-33 нарушается биомеханически активная система, защищающая миокард от сердечных ремоделирующих событий, таких как гипертрофия кардиомиоцитов и сердечный фиброз при механическом стрессе.

При модуляции системы IL-33/ST2 при постинфарктной сердечной недостаточности у крыс уровень экспрессии мРНК при ИМ для IL-33 и sST2 были повышенными, но их кинетика была различной [49]. Экспрессия мРНК IL-33 была высокой сразу после острого ИМ и оставалась повышенной в течение первых 12 нед, что также сопровождалось увеличением экспрессии белка IL-33. Напротив, экспрессия мРНК sST2 показала ранний пик через 1 нед после острого ИМ, далее последовало резкое снижение в течение 4 нед. Хотя экспрессия sST2 показала ранний пик и положительную корреляцию с маркерами фиброза и воспаления, уровень экспрессии IL-33 оставался высоким в течение всего времени наблюдения и не коррелировал с этими маркерами [48].

Культивируя первичные кардиальные фибробласты человека и первичные сердечные миоциты человека, P.T. Veeraveedu и соавт. [57] измеряли уровень экспрессии мРНК, белка IL-33 и ST2 в клетках, а также рассматривали влияние на данные гены других цитокинов. Провоспалительные цитокины увеличивают экспрессию IL-33 в сердечных фибробластах сердца, сердечных миоцитах и сосудистых гладкомышечных клетках через пути NF-κB, MEK, что также доказывает его участие в воспалительных процессах сердечно-сосудистой системы. Кроме того, было показано, что IL-33 высвобождается во время некроза сердечных и гладкомышечных клеток человека.

В опытах *in vivo* нокадаун IL-33 в нормальных эндотелиальных клетках легочной артерии человека привел к индукции и экспрессии sST2. Это связано с действием IL-33 как ядерного супрессора для снижения экспрессии sST2 путем связывания с гомеобоксными областями и потенциального рекрутирования транскрипционных репрессорных белков. Исследование D. Shao и соавт. [56] показало, что при идиопатической легочной артериальной гипертензии происходит значительная потеря IL-33 без высвобождения из клеток.

Таким образом, с одной стороны, IL-33 усиливает иммунные реакции и воспаление, зависящие от реак-

ций клеток иммунного ответа. С другой стороны, эффекты IL-33 связаны с индукцией иммунного ответа Th2-типа через его ST2 рецептор, кроме этого он является ядерным репрессорным фактором. В свою очередь, ST2 экспрессируется как в виде варианта ST2-мембранзависимого рецептора, активируемого IL-33, а также в виде растворимого варианта sST2, действующего как рецептор-ловушка и обладающего противовоспалительными свойствами. Несмотря на известное участие комплекса IL33/ST2 во многих патологических процессах, включая астму, ревматоидный артрит и воспалительные заболевания кишечника, а в последнее время рак и болезнь Альцгеймера, когнитивные расстройства и малярию [58], участие данного комплекса в воспалительном ответе при инфекционных заболеваниях не выяснено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопленные к настоящему моменту данные о IL-33, sST2 и рецепторного комплекса IL-33/ST2 в воспалительных и сердечно-сосудистых заболеваниях позволяют утверждать их значимую роль в воспалительном ответе при повреждении тканей, вирусной инфекции, но вопрос об участии в патогенезе инфекционного эндокардита обойден стороной. Как и все цитокины, IL-33 и ST2 более активно функционируют при малых концентрациях, и поэтому неизвестна их функциональность при изменении концентраций во время ИЭ, неизбежно сопровождающегося изменением локального цитокинового статуса и деструкцией тканей клапанного аппарата. Остается актуальной проблема количественной оценки экспрессии генов данных интерлейкинов при инфекционном поражении клапанов сердца.

ЛИТЕРАТУРА

1. Naghavi M. Mortality and causes of death collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 385 (9963): 117–171. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2.
2. Данилов А.И., Козлов Р.С., Козлов С.Н., Дехнич А.В. Практика ведения пациентов с инфекционным эндокардитом в Российской Федерации. *Антибиотики и химиотерапия*. 2017; 62 (1-2): 30–34. DOI: 10.24411/0235-2990-2017-00027.
3. Milovanovic M., Volarevic V., Radosavljevic G., Jovanovic I., Pejnovic N., Arsenijevic N., Lukic M.L. IL-33/ST2 axis in inflammation and immunopathology. *Immunologic Research*. 2012; 52 (1-2): 89–99. DOI: 10.1007/s12026-012-8283-9.
4. Liu X., Hammel M., He Y., Tainer J.A., Jeng U.S., Zhang L., Wang S., Wang X. Structural insights into the interaction of IL-33 with its receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2013; 110 (37): 14918–14923. DOI: 10.1073/pnas.1308651110.

5. Kakkar R., Lee R.T. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2008; 7 (10): 827–840. DOI: 10.1038/nrd2660.
6. Резник И.И., Идов Э.М., Кисляк С.В., Зайцев Л.Н., Беллина Е.С. Современный инфекционный эндокардит: клинико-морфологическая эволюция, взаимосвязь с антифосфолипидным синдромом. *Архив внутренней медицины.* 2013; 1 (9): 49–59. DOI: 10.20514/2226-6704-2013-0-1-49-59.
7. Стасев А.Н., Рутковская Н.В., Кокорин С.Г., Левадин Ю.В. Сальмонеллезный эндокардит митрального клапана: клиническое наблюдение. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2017; 6 (2): 123–126. DOI: 10.17802/2306-1278-2017-2-123-126. (2)
8. Понасенко А.В., Кутихин А.Г., Хуторная М.В., Южакин А.Е., Рутковская Н.В., Головкин А.С. Связь полиморфизмов гена *TREM-1* с инфекционным эндокардитом. *Инфекция и иммунитет.* 2015; 5 (4): 331–338. DOI: 10.15789/2220-7619-2015-4-331-338.
9. Рахматулина М.Р., Барышков К.В., Абудуев Н.К. Проявления гонококковой инфекции и тактика терапии заболевания с учетом антибиотикочувствительности *N. gonorrhoeae* в Архангельской области. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2014; 6: 100–106. DOI: 10.25208/0042-4609-2014-0-6-100-106.
10. Gaca J.G., Sheng S., Daneshmand M.A., O'Brien S., Rankin J.S., Brennan J.M., Hughes G.C., Glower D.D., Gammie J.S., Smith P.K. Outcomes for endocarditis surgery in North America: a simplified risk scoring system. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011; 141: 98–106. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.09.016.
11. Понасенко А.В., Головкин А.С., Григорьев Е.В. Значение системы комплемента и C5a субъединицы при формировании системного воспалительного ответа в послеоперационном периоде протезирования клапанов сердца пациентов с инфекционным эндокардитом. *Фундаментальные исследования.* 2014; 1 (10): 141–146.
12. Scully I.L., Timofeyeva Y., Keeney D., Matsuka Y.V., Severina E., McNeil L.K., Nanra J., Hu G., Liberator P.A., Jansen K.U., Anderson A.S. Demonstration of the preclinical correlate of protection for *Staphylococcus aureus* clumping factor A in a murine model of infection. *Vaccine.* 2015; 33 (41): 5452–5457. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.08.029.
13. Holland T.L., Baddour L.M., Bayer A.S., Hoen B., Miro J.M., Fowler V.G. Infective endocarditis. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2016; 2: 16059. DOI: 10.1038/nrdp.2016.59.
14. Golovkin A.S., Ponasenko A.V., Yuzhalin A.E., Salakhov R.R., Khutorная M.V., Kutikhin A.G., Rutkovskaya N.V., Savostyanova Y.Y., Barbarash L.S. An association between single nucleotide polymorphisms within TLR and TREM-1 genes and infective endocarditis. *Cytokine.* 2015; 71 (1): 16–21. DOI: 10.1016/j.cyto.2014.08.001.
15. Moreau K., Clemenceau A., Le Moing V., Messika-Zeitoun D., Andersen P.S., Bruun N.E., Skov R.L., Couzon F., Bouchiat C., Erpelding M.L., van Belkum A., Bossé Y., Duval X., Vandenesch F. Human genetic susceptibility to native valve *Staphylococcus aureus* endocarditis in patients with *S. aureus* bacteremia: Genome-Wide Association Study. *Front. Microbiol.* 2018; 9: 640. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00640.
16. Sponheim J., Pollheimer J., Olsen T., Balogh J., Hammarström C., Loos T., Kasprzycka M., Sørensen D.R., Nilsen H.R., Kuchler A.M., Vatn M.H., Haraldsen G. Inflammatory bowel disease-associated interleukin-33 is preferentially expressed in ulceration-associated myofibroblasts. *Am. J. Pathol.* 2010; 177 (6): 2804–2815. DOI: 10.2353/ajpath.2010.100378.
17. Liew F.Y., Pitman N.I., McInnes I.B. Disease-associated functions of IL-33: the new kid in the IL-1 family. *Nat. Rev. Immunol.* 2010; 10 (2): 103–110. DOI: 10.1038/nri2692.
18. Nile C.J., Barksby E., Jitprasertwong P., Preshaw P.M., Taylor J.J. Expression and regulation of interleukin-33 in human monocytes. *Immunology.* 2010; 130 (2): 172–180. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2009.03221.x.
19. Angeles-Martínez J., Posadas-Sánchez R., Llorente L., Alvarez-León E., Ramírez-Bello J., Villarreal-Molina T., Lima G., Cardoso-Saldaña G., Rodríguez-Pérez J.M., Pérez-Hernández N., Fragoso J.M., Posadas-Romero C., Vargas-Alarcón G. The rs7044343 polymorphism of the interleukin 33 gene is associated with decreased risk of developing premature coronary artery disease and central obesity, and could be involved in regulating the production of IL-33. *PLoS One.* 2017; 12 (1): e0168828. DOI: 10.1371/journal.pone.0168828.
20. Колобов В.В. Интерлейкин-33 – ключевой посредник в реализации иммунного ответа. *Цитокины и воспаление.* 2011; 10 (3): 5–9.
21. De la Fuente M., MacDonald T.T., Hermoso M.A. The IL-33/ST2 axis: Role in health and disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2015; 26 (6): 615–623. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2015.07.017.
22. Mann D.L. The emerging role of innate immunity in the heart and vascular system: for whom the cell-tolls. *Circ. Res.* 2011; 108 (9): 1133–1145. DOI: 10.1161/CIRCRESA-HA.110.226936.
23. Lott J.M., Sumpter T.L., Turnquist H.R. New dog and new tricks: evolving roles for IL-33 in type 2 immunity. *J. Leukoc. Biol.* 2015; 97 (6): 1037–1048. DOI: 10.1189/jlb.3RI1214-595R.
24. Verri W.A., Souto F.O., Vieira S.M., Almeida S.C.L., Fukuda S.Y., Xu D., Alves-Filho J.C., Cunha T.M., Guerrero A.T., Mattos-Guimaraes R.B., Oliveira F.R., Teixeira M.M., Silva J.S., McInnes I.B., Ferreira S.H., Louzada-Junior P., Liew F.Y., Cunha F.Q. IL-33 induces neutrophil migration in rheumatoid arthritis and is a target of anti-TNF therapy. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69 (9): 1697–1703. DOI: 10.1136/ard.2009.122655.
25. Cui G., Qi H., Gundersen M.D., Yang H., Christiansen I., Sørbye S.W., Goll R., Florholmen J. Dynamics of the IL-33/ST2 network in the progression of human colorectal adenoma to sporadic colorectal cancer. *Cancer Immunol. Immunother.* 2015; 64 (2): 181–190. DOI: 10.1007/s00262-014-1624-x.
26. Fu A.K., Hung K.W., Yuen M.Y., Zhou X., Mak D.S., Chan I.C., Cheung T.H., Zhang B., Fu W.Y., Liew F.Y., Ip N.Y. IL-33 ameliorates Alzheimer's disease-like pathology and cognitive decline. *PNAS.* 2016; 113 (19): e2705–2713. DOI: 10.1073/pnas.1604032113.
27. Theoharides T.C., Zhang B., Kempuraj D., Tagen M., Vasiadi M., Angelidou A., Alysandratos K.D., Kalogeromitros D., Asadi S., Stavrianeas N., Peterson E., Leeman S., Conti P.

- IL-33 augments substance p-induced VEGF secretion from human mast cells and is increased in psoriatic skin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010; 107 (9): 4448–4453. DOI: 10.1073/pnas.1000803107.
28. Queiroz G.A., Costa R.S., Alcantara-Neves N.M., Barreto M.L., Carneiro V.L., Figueredo C.A. IL33 and IL1RL1 variants are associated with asthma and atopy in a Brazilian population. *Int. J. Immunogenet.* 2017; 44 (2): 51–61. DOI: 10.1111/iji.12306. DOI: 10.1111/iji.12306.
29. Дылева Ю.А., Груздева О.В., Акбашева О.Е., Учасова Е.Г., Барбараш О.Л. Физиологическая и патофизиологическая роль стимулирующего фактора роста ST2. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017; 62 (10): 599–605. DOI: 10.18821/0869-2084-2017-62-10-599-605.
30. Sponheim J., Pollheimer J., Olsen T., Balogh J., Hammarstrom C., Loos T., Kasprzycka M., Sørensen D.R., Nilsson H.R., Kùchler A.M., Vatn M.H., Haraldsen G. Inflammatory bowel disease-associated interleukin-33 is preferentially expressed in ulceration-associated myofibroblasts. *Am. J. Pathol.* 2010; 177 (6): 2804–2815. DOI: 10.2353/ajpath.2010.100378.
31. Molofsky A.B., Savage A.K., Locksley R.M. Interleukin-33 in tissue homeostasis, injury, and inflammation. *Immunity*. 2015; 42 (6): 1005–1019. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.06.006.
32. Sawada H., Naito Y., Hirotsu S., Akahori H., Iwasaku T., Okuhara Y., Miki K., Eguchi A., Mitsuno M., Miyamoto Y., Ohyanagi M., Tsujino T., Masuyama T. Expression of interleukin-33 and ST2 in nonrheumatic aortic valve stenosis. *International Journal of Cardiology*. 2013; 168 (1): 529–630. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.12.059.
33. Demyanets S., Speidl W.S., Tentzeris I., Jarai R., Katsaros K.M., Farhan S., Krychtiuk K.A., Wonnerth A., Weiss T.W., Huber K., Wojta J. Soluble ST2 and interleukin-33 levels in coronary artery disease: relation to disease activity and adverse outcome. *PLoS One*. 2014; 9 (4): e95055. DOI: 10.1371/journal.pone.0095055.
34. Mok M.Y., Huang F.P., Ip W.K., Lo Y., Wong F.Y., Chan E.Y., Lam K.F., Xu D. Serum levels of IL-33 and soluble ST2 and their association with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2010; 49 (3): 520–527. DOI: 10.1093/rheumatology/kep402.
35. Hong Y.S., Moon S.J., Joo Y.B., Jeon C.H., Cho M.L., Ju J.H., Oh H.J., Heo Y.J., Park S.H., Kim H.Y., Min J.K. Measurement of interleukin-33 (IL-33) and IL-33 receptors (sST2 and ST2L) in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Korean Medical Science*. 2011; 26 (9): 1132–1139. DOI: 10.3346/jkms.2011.26.9.1132.
36. Demyanets S., Kaun C., Pentz R., Krychtiuk K., Rauscher S., Pfaffenberger S., Zuckermann A., Aliabadi A., Gröger M., Maurer G., Huber K., Wojta J. Components of the interleukin-33/ST2 system are differentially expressed and regulated in human cardiac cells and in cells of the cardiac vasculature. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2013; 60: 16–26. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2013.03.020.
37. Jans C., Boleij A. The road to infection: Host-microbe interactions defining the pathogenicity of *Streptococcus bovis*/ *Streptococcus equinus* complex members. *Front. Microbiol.* 2018; 9: 603. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00603.
38. Xu J., Zheng J., Song P., Zhou Y., Guan S. IL-33/ST2 pathway in a bleomycin-induced pulmonary fibrosis model. *Mol. Med. Rep.* 2016; 14 (2): 1704–1708. DOI: 10.3892/mmr.2016.5446.
39. Akimoto M., Hayashi J.-I., Nakae S., Saito H., Takenaga K. Interleukin-33 enhances programmed oncosis of ST2L-positive low-metastatic cells in the tumour microenvironment of lung cancer. *Cell Death Dis.* 2016; 7: e2057. DOI: 10.1038/cddis.2015.418.
40. Salmond R.J., Mirchandani A.S., Besnard A.G., Bain C.C., Thomson N.C., Liew F.Y. IL-33 induces innate lymphoid cell-mediated airway inflammation by activating mammalian target of rapamycin. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 130 (5): 1159–1166. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.05.018.
41. Hong K., Lee Y., Lee S., Hong S., Bae S., Hong J., Bae S., Hong J., Choi J., Jhun H., Kwak A., Kim E., Jo S., Kang T., Cho Y.S., Kim Y.G., Kim S. The inhibitory function of Fc-ST2 depends on cell type; IL-1RAcP and ST2 are necessary but insufficient for IL-33 activity. *Immunol. Res.* 2013; 56 (1): 122–130. DOI: 10.1007/s12026-013-8388-9.
42. Bulek K., Swaidani S., Qin J., Lu Y., Gulen M.F., Herjan T., Min B., Kastelein R.A., Aronica M., Kosz-Vnenchak M., Li X. The essential role of single Ig IL-1 receptor-related molecule/Toll IL-1R8 in regulation of Th2 immune response. *J. Immunol.* 2009; 182 (5): 2601–2609. DOI: 10.4049/jimmunol.0802729.
43. Reichenbach D.K., Schwarze V., Matta B.M., Tkachev V., Lieberknecht E., Liu Q., Koehn B.H., Pfeifer D., Taylor P.A., Prinz G., Dierbach H., Stickel N., Beck Y., Warnecke M., Junt T., Schmitt-Graeff A., Nakae S., Follo M., Wertheimer T., Schwab L., Devlin J., Watkins S.C., Duyster J., Ferrara J.L., Turnquist H.R., Zeiser R., Blazar B.R. The IL-33/ST2 axis augments effector T-cell responses during acute GVHD. *Blood*. 2015; 125 (20): 3183–3192. DOI: 10.1182/blood-2014-10-606830.
44. Imai Y., Yasuda K., Sakaguchi Y., Haneda T., Mizutani H., Yoshimoto T., Nakanishi K., Yamanishi K. Skin-specific expression of IL-33 activates group 2 innate lymphoid cells and elicits atopic dermatitis-like inflammation in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2013; 110 (34): 13921–13926. DOI: 10.1073/pnas.1307321110.
45. Miller J.E., Monsanto S.P., Ahn S.H., Khalaj K., Fazlebas A.T., Young S.L., Lessey B.A., Koti M., Tayade C. Interleukin-33 modulates inflammation in endometriosis. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 17903. DOI: 10.1038/s41598-017-18224-x.
46. Kearley J., Silver J.S., Sanden C., Liu Z., Berlin A.A., White N., Mori M., Pham T.H., Ward C.K., Criner G.J., Marchetti N., Mustelin T., Erjefalt J.S., Kolbeck R., Humbles A.A. Cigarette smoke silences innate lymphoid cell function and facilitates an exacerbated type I interleukin-33-dependent response to infection. *Immunity*. 2015; 42 (3): 566–579. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.02.011.
47. Barbour M., Allan D., Xu H., Pei C., Chen M., Niedbala W., Fukuda S.Y., Besnard A.G., Alves-Filho J.C., Tong X., Forrester J.V., Liew F.Y., Jiang H.R. IL-33 attenuates the development of experimental autoimmune uveitis. *Eur. J. Immunol.* 2014; (44): 3320–3329. DOI: 10.1002/eji.201444671.

48. Pascual-Figal D.A., Januzzi J.L. The biology of ST2: the International ST2 Consensus Panel. *Am. J. Cardiol.* 2015; 115 (7): 3B–7B. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.01.034.
49. Sanchez-Mas J., Lax A., Asensio-López Mdel C., Fernandez-Del Palacio M.J., Caballero L., Santarelli G., Januzzi J.L., Pascual-Figal D.A. Modulation of IL-33/ST2 system in post-infarction heart failure: correlation with cardiac remodelling markers. *Eur. J. Clin. Invest.* 2014; 44 (7): 643–651. DOI: 10.1111/eci.12282.
50. Ho J.E., Chen W.Y., Chen M.H., Larson M.G., McCabe E.L., Cheng S., Ghorbani A., Coglianese E., Emilsson V., Johnson A.D., Walter S., Franceschini N., O'Donnell C.J.; CARDIOGRAM Consortium; CHARGE Inflammation Working Group, Dehghan A., Lu C., Levy D., Newton-Cheh C.; CHARGE Heart Failure Working Group, Lin H., Felix J.F., Schreiter E.R., Vasan R.S., Januzzi J.L., Lee R.T., Wang T.J. Common genetic variation at the IL1RL1 locus regulates IL-33/ST2 signaling. *J. Clin. Invest.* 2013; 123 (10): 4208–4218. DOI: 10.1172/JCI67119.
51. Yang J.H., Wu F.Q., Wen Q., Zhang W.C., Wang Y.E., Xiong X., Su Y.W., Cheng L.X. Association of IL33/ST2 signal pathway gene polymorphisms with myocardial infarction in a Chinese Han population. *J. Huazhong. Univ. Sci Technology Med. Sci.* 2015; 35 (1): 16–20. DOI: 10.1007/s11596-015-1382-9.
52. Schwartz C., O'Grady K., Lavelle E.C., Fallon P.G. Interleukin 33: an innate alarm for adaptive responses beyond Th2 immunity-emerging roles in obesity, intestinal inflammation, and cancer. *Eur. J. Immunol.* 2016; 46 (5): 1091–1100. DOI: 10.1002/eji.201545780.
53. Chen Y., Qian J. Increased serum levels of IL-33 and soluble ST2 in neonates with human cytomegalovirus infection. *J. Med. Virol.* 2018; 90 (8): 1383–1388. DOI: 10.1002/jmv.25187.
54. Yanagisawa K., Naito Y., Kuroiwa K., Arai T., Furukawa Y., Tomizuka H., Miura Y., Kasahara T., Tetsuka T., Tominaga S. The expression of ST2 gene in helper T cells and the binding of ST2 protein to myeloma-derived RPMI8226 cells. *The Journal of Biochemistry.* 1997; 121 (1): 95–103. DOI: 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a021577.
55. Zhu J., Carver W. Effects of interleukin-33 on cardiac fibroblast gene expression and activity. *Cytokine.* 2012; 58 (3): 368–379. DOI: 10.1016/j.cyto.2012.02.008.
56. Shao D., Perros F., Caramori G., Meng C., Dormuller P., Chou P.C., Church C., Papi A., Casolari P., Welsh D., Peacock A., Humbert M., Adcock I.M., Wort S.J. Nuclear IL-33 regulates soluble ST2 receptor and IL-6 expression in primary human arterial endothelial cells and is decreased in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2014; 451 (1): 8–14. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.06.111.
57. Veeraveedu P.T., Sanada S., Okuda K., Fu H.Y., Matsuzaki T., Araki R., Yamato M., Yasuda K., Sakata Y., Yoshimoto T., Minamino T. Ablation IL-33 gene exacerbate myocardial remodeling in mice with heart failure induced by mechanical stress. *Biochemical Pharmacology.* 2017; 138: 73–80. DOI: 10.1016/j.bcp.2017.04.022.
58. Reverchon F., Mortaud S., Sivoyon M., Maillet I., Lauge-ray A., Palomo J., Montécot C., Herzine A., Meme S., Meme W., Erard F., Ryffel B., Menuet A., Quesniaux V.F.J. Quesniaux IL-33 receptor ST2 regulates the cognitive impairments associated with experimental cerebral malaria. *PLoS Pathog.* 2017; 13 (4): e1006322. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006322.

Сведения об авторах

Асанов Максим Айдарович, мл. науч. сотрудник, НИИ КПССЗ; ФИЦ УУХ СО РАН, г. Кемерово. ORCID 0000-0002-0747-2495.

Понасенко Анастасия Валериевна, канд. мед. наук, зав. лабораторией, НИИ КПССЗ, г. Кемерово. ORCID 0000-0002-3002-2863.

(✉) **Асанов Максим Айдарович**, e-mail: asmaks988@gmail.com.

Поступила в редакцию 28.02.2019

Подписана в печать 25.12.2019