

ИНТЕРЛЕЙКИН-33 И ФИБРОЗ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ

Учасова Е.Г.¹, Груздева О.В.^{1,2}, Дылева Ю.А.¹, Каретникова В.Н.^{1,2}

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

² ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Кемерово, Россия

Резюме. Интерлейкин-33 (IL-33) член семейства IL-1, который широко экспрессируется во всех типах клеток. IL-33 был идентифицирован как функциональный лиганд для рецепторного комплекса плазматической мембраны, который представляет собой гетеродимер, состоящий из связанного с мембраной рецептора ST2 (стимулирующий фактор роста). IL-33 участвует в развитии иммунного ответа с преимущественным высвобождением провоспалительных цитокинов Т-хелперов 2 типа. IL-33 широко экспрессируется в различных структурных клетках, таких как эпителиальные, эндотелиальные и клетки гладкой мускулатуры. Во время некроза из этих клеток (после повреждения ткани или повреждения клеток) экспрессия IL-33 увеличивается, и он высвобождается во внеклеточное пространство и действует как сигнал эндогенной опасности, отправляя предупреждающие сигналы на соседние клетки и ткани. В последнее время появилось много исследований, в которых показано, что IL-33 может участвовать в механизме развития и прогрессирования фиброза различных органов, но при этом оказывает противовоспалительное действие на механизмы развития других заболеваний. В данном обзоре будут обсуждаться биологические характеристики IL-33 и роль сигнального пути IL-33/ST2 в развитии фиброза.

Ключевые слова: интерлейкин-33, фиброз, стимулирующий фактор роста

INTERLEUKIN 33 AND FIBROSIS: PATHOGENESIS UPDATED

Uchasova E.G.^a, Gruzdeva O.V.^{a,b}, Dileva Yu.A.^a, Karetnikova V.N.^{a,b}

^a Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

^b Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Abstract. Interleukin 33 (IL-33) is a member of the IL-1 family, which is widely expressed on all types of cells. IL-33 was identified as a functional ligand for the plasma membrane receptor complex, which is a heterodimer consisting of a membrane bound ST2 receptor (growth stimulating factor). IL-33 is involved in the development of immune response with predominant release of pro-inflammatory T helper type 2 cytokines. IL-33 is widely expressed on various structure-forming cells, such as epithelial and smooth muscle cells. Increased expression of IL-33 is observed during necrosis of these cells (after tissue or cell damage), and it is released into extracellular space, and acts as an endogenous danger signal, sending a sort of warnings to neighboring cells and tissues. Recently, many studies have shown that IL-33 can participate in development and progression of fibrosis in various organs. However, it exerts anti-inflammatory effects upon development of other diseases. This review will discuss biological characteristics of IL-33 and a role of the IL-33/ST2 signaling pathway in the development of fibrosis.

Keywords: interleukin 33, fibrosis, growth-stimulating factor

Адрес для переписки:

Учасова Евгения Геннадьевна
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»
650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.
Тел.: 8 (3842) 64-05-53.
E-mail: evg.uchasova@yandex.ru

Address for correspondence:

Uchasova Evgenya G.
Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases
650002, Russian Federation, Kemerovo, Sosnovy bulvd, 6.
Phone: 7 (3842) 64-05-53.
E-mail: evg.uchasova@yandex.ru

Образец цитирования:

Е.Г. Учасова, О.В. Груздева, Ю.А. Дылева, В.Н. Каретникова «Интерлейкин-33 и фиброз: современный взгляд на патогенез» // Медицинская иммунология, 2018. Т. 20, № 4. С. 477-484.
doi: 10.15789/1563-0625-2018-4-477-484

© Учасова Е.Г. и соавт., 2018

For citation:

E.G. Uchasova, O.V. Gruzdeva, Yu.A. Dileva, V.N. Karetnikova "Interleukin 33 and fibrosis: pathogenesis updated", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2018, Vol. 20, no. 4, pp. 477-484.
doi: 10.15789/1563-0625-2018-4-477-484

DOI: 10.15789/1563-0625-2018-4-477-484

Введение

IL-33 является членом семейства IL-1 (IL-F11) и обладает двойной функцией, действуя как традиционный внеклеточный цитокин, а также как внутриклеточный ядерный фактор, регулирующий транскрипцию гена [6, 17]. IL-33 проявляет свои биологические эффекты при связывании со своим рецептором ST2 (стимулирующий фактор роста 2, также называемый ST2L, член семейства IL-1R и IL-1RAcP) на плазматической мембране клеток [7, 34]. Связывание IL-33 с ST2L активирует сигнальные пути MyD88 и NF-κB [34]. IL-33 можно классифицировать как “alarmin” (тревожный сигнал), так как он высвобождается во внеклеточное пространство во время повреждения клеток или тканей и действует как сигнал эндогенной опасности, отправляя предупреждающие сигналы на соседние клетки и ткани [23]. Во многих работах было показано, что IL-33 тесно связан с развитием заболеваний сердечно-сосудистой системы, дыхательных путей, аллергией, ревматоидным артритом и диабетом [31, 35, 50]. Повторные повреждения клеток, хроническое воспаление могут вызвать чрезмерное накопление внеклеточных матричных компонентов, что, в свою очередь, способствует образованию фиброзного рубца [48]. Кроме того, исследования показали, что экспрессия IL-33 и ST2 изменяется при фиброзе. **Цель данного обзора** — изучить роль IL-33 в механизме развития фиброза различных органов.

Иммунобиология IL-33

Впервые IL-33 был обнаружен в 2003 году и назван ядерным фактором клеток высокого эндотелия венул из-за выполняемой им роли репрессора транскрипции [49]. В 2005 году Schmitz J. и соавт. идентифицировали IL-33 как член семейства IL-1 [41]. Ген человеческого IL-33 расположен на хромосоме 9p24.1, тогда как ген IL-33 мыши находится на хромосоме 19qC1. Они кодируют пептиды 270 и 266 кДа, соответствующие полноразмерным белкам-предшественникам массой 30 и 29,9 кДа каждый [11]. В условиях гомеостаза эндогенный IL-33 конститутивно экспрессируется в ядре клеток и может связываться с хроматином путем связывания гистонов H2A/H2B. Показано, что данный цитокин может функционировать как негистоновый хромосомный белок, вовлеченный в сборку нуклеопротеиновых комплексов, поддерживая и укрепляя структуру хроматина [41].

IL-33 широко экспрессируется в различных типах клеток, прежде всего в негемопоэтических, включая фибробласты, эндотелиальные клетки, адипоциты, бронхиальные и кишечные эпителиальные клетки [39, 48]. В гематопоэтических клетках, таких как активированные дендритные клетки и макрофаги, экспрессия IL-33 проходит на более низких уровнях [39, 48]. При апоптозе, некрозе клеток, клеточном стрессе или механи-

ческом повреждении тканей экспрессия увеличивается и IL-33 высвобождается во внеклеточное пространство [31]. После освобождения IL-33 целенаправленно воздействует на различные иммунные клетки, в том числе Т-клетки, базофилы, эозинофилы, тучные клетки, врожденные лимфоидные, дендритные клетки и макрофаги, запуская активацию воспаленного ответа [30, 31]. Было обнаружено, что повышенная экспрессия IL-33 наблюдается в эпителиальных клетках легких у пациентов с астмой [31, 38], а также в эпителиальных клетках дыхательных путей у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Кроме того, в последнее время появляются данные об усиленной экспрессии IL-33 в гепатоцитах при гепатите и в колоноцитах при остром колите [38]. Таким образом, IL-33 действует в качестве сигнала повреждения и оповещения после инфекции или травмы на соседние клетки и ткани, в связи с этим он может влиять на широкий спектр заболеваний.

Клеточные мишени IL-33

Th1 и Th2 CD4⁺ Т-клетки

Хорошо известно, что IL-4 является ключевым цитокином для дифференцировки клеток Th2 из CD4⁺Т-клеток. ST2 преимущественно экспрессируется на клетках Th2-типа. Наивные Т-клетки реагируют *in vivo* на IL-33 продуцированием Th2-ассоциированных цитокинов IL-4, IL-5 и IL-13 [30]. С другой стороны, ST2 не является существенным для дифференцировки Th2-типа клеток, как показано в исследованиях на ST2-дефицитных мышах (ST2^{-/-}), которые показали нормальное развитие Th2-клеток [18, 45]. У людей IL-33 усиливает продукцию не только цитокинов Th2-типа, но и цитокинов Th1-типа, например IFN γ , полученного из периферической крови, однако его продукция увеличивается незначительно. Кроме того, IL-33 действует как хемоаттрактант для Th2-, но не Th1-клеток [31, 39].

Тучные клетки, базофилы и эозинофилы

IL-33 является мощным индуктором провоспалительных медиаторов тучных клеток [16]. IL-33 стимулирует продуцирование провоспалительных цитокинов и хемокинов (IL-6, IL-1 β , TNF α , IL-8, IL-13, CCL1 и CXCL8) из тучных клеток человека [16] и синергирует с IgE для стимулирования производства цитокинов [10, 43]. Базофилы человека экспрессируют высокие уровни рецептора ST2 и реагируют на IL-33 с увеличением продуцирования IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13 и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) [44]. IL-33 синергически усиливает IgE-опосредованную декарбонизацию базофилов [44]. IL-33 индуцирует дегрануляцию эозинофилов и продуцирование IL-8 и супероксидного аниона [8], а также усиливает адгезию эозино-

филов путем стимулирования экспрессии CD11b независимо от IL-4, IL-5 и GM-CSF [8].

Макрофаги и дендритные клетки

IL-33 усиливает индуцированную LPS секрецию TNF α , IL-6 и IL-1 β в мышиных макрофагах [18]. При аллергическом воспалении дыхательных путей IL-33 усиливает опосредованную IL-13 поляризацию альтернативно активированных макрофагов и усиливает их продукцию CCL17 и CCL24 [18]. Также IL-33 способствует развитию дендритных клеток [31, 49]. Интересно, что стимулированные IL-33 дендритные клетки имели увеличенный уровень экспрессии главного комплекса гистосовместимости II типа (МНС-II) и корецепторной молекулы CD86, необходимых для взаимодействия с Т-лимфоцитами. Кроме того, они обладали более выраженной способностью активировать CD4⁺Т-лимфоциты, что проявлялось значительной продукцией IL-5 и IL-13 [39]. Таким образом, экспериментально было показано эффективное взаимодействие IL-33 и дендритных клеток с инициацией иммунного ответа в направлении Th2-типа.

Рецепторный комплекс IL-33

Рецепторный комплекс IL-33 состоит из двух цепей: α -цепи, представленной одиночным рецептором ST2L семейства IL-1, и β -цепи, являющейся общей для рецепторов семейства (IL1-RAcP – IL-1 ассоциированный белок). Обе молекулы рецепторного комплекса для IL-33 имеют Toll/IL-1R (TIR)-домен [17, 33, 50], необходимый для передачи сигнала внутрь клетки (рис. 1).

В настоящее время известны 3 альтернативные сплайсинговые изоформы ST2: мембранно-связанный рецептор ST2L, секретируемая растворимая форма sST2 и вариант формы ST2V. ST2L является членом надсемейства TLR/IL-1R. Он содержит 3 внеклеточных домена IgG, один трансмембранный домен и внутриклеточный домен TIR [17, 31]. ST2L экспрессируется в основном на тучных клетках и на Th2-клетках. Считается, что он является единственным рецептором для идентификации его лиганда IL-33, который активируется посредством связывания с ST2L и затем образует комплекс с IL-1R вспомогательным белком (IL-1RAcP). Образование этого комплекса приводит к последовательной активации MyD88, который активирует сигнальные пути NF- κ B и MAPK, увеличивая экспрессию Th2-ассоциированных цитокинов (IL-4, IL-5 и IL-13) [34] (рис. 1). В sST2 отсутствуют трансмембранные и внутриклеточные области TIR, при этом уровни sST2 увеличиваются в сыворотке пациентов, страдающих различными воспалительными заболеваниями [10]. Он может действовать как рецептор-приманка для IL-33, отрицательно регулируя Th2-опосредованные иммунологические ответы [10, 18]. В отличие от ST2L и sST2,

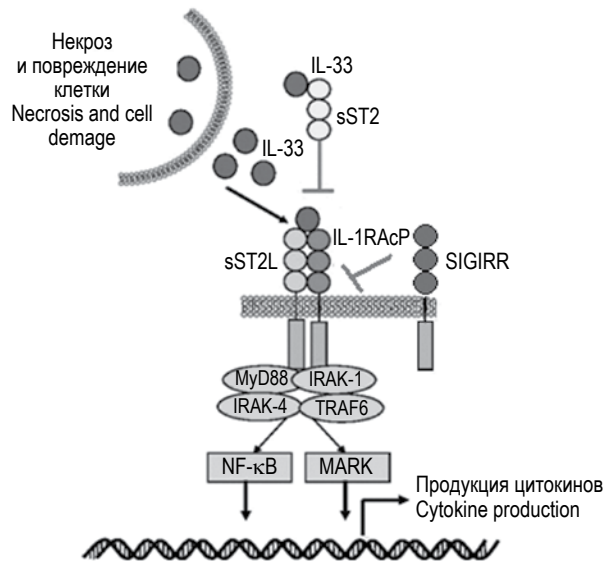


Рисунок 1. Сигнальный путь IL-33/ST2 (модифицировано из [32])

Figure 1. Signaling pathway of IL-33/ST2 (modified from [32])

ST2V широко распространен в желудке, тонком кишечнике и толстой кишке. Точная роль ST2V неизвестна [45, 49]. Другим членом семейства IL-1R, который взаимодействует с белками ST2, является SIGIRR. Он отрицательно регулирует IL-1R- и TLR-опосредованные иммунные ответы [18] и может образовывать комплекс вместе с ST2L для ингибирования IL-33/ST2 сигнального пути [14] (рис. 1). Более того, у SIGIRR^{-/-} мышей воспалительный ответ, индуцированный IL-33, усиливается [4].

IL-33 и фиброз

Фиброз – один из главных компонентов в прогрессировании большинства заболеваний. С момента доказательства роли фиброза в развитии дисфункции различных органов, особенно на конечных стадиях развития, процесс фиброза стали рассматривать в качестве перспективной терапевтической мишени. Однако, несмотря на огромное влияние фиброза на патогенез различных заболеваний, в настоящее время нет методов лечения, которые непосредственно влияют на механизмы фиброза [13]. Комплекс IL-33/ST2 связан с развитием широкого спектра фиброзных заболеваний, при этом как с положительными эффектами на одни заболевания, так отрицательными на другие.

IL-33 и фиброз сердца

Фиброз сердца является компонентом неадаптивной реакции желудочков сердца на патологическое ремоделирование миокарда [11, 13]. Считается, что взаимодействие миоцитов и фибробластов при биомеханической перегрузке приводит к пролиферации фибробластов и их отложению во внеклеточном матриксе, а затем к развитию гипертрофии желудочков серд-

ца и, как следствие, способствует повышению легочного и системного венозного давления, к одышке и периферическому отеку легких [3]. Кроме того, частой причиной смерти при сердечной недостаточности является летальная аритмия, являющаяся результатом фибротических изменений в миокарде желудочков или в проводящей системе сердца.

Хотя фиброз и образование рубцов подразумевают взаимодействие между кардиомиоцитами и фибробластами в поврежденном миокарде, клеточные и паракринные механизмы сигналинга остаются слабоопределенными. Доказательство того, что sST2 является биомаркером для биомеханического напряжения сердца, предполагает, что и система IL-33/ST2 может быть потенциальным патофизиологическим медиатором фиброза. В нескольких экспериментальных работах, выполненных на животных, было показано, что ген ST2 экспрессируется в костной ткани *in vitro* [17]. Эти данные повышают вероятность того, что ST2 участвует в росте или гомеостазе компонентов клеточного матрикса. Что касается сердечно-сосудистых заболеваний, было предложено возможное вовлечение sST2 в ремоделирование желудочков сердца.

В эксперименте на ST2 $-/-$ мышах проводили поперечное сужение миокарда, что приводило к тяжелой гипертрофии миоцитов и к последующему интерстициальному сердечному фиброзу по сравнению с мышами дикого типа (ST2 $+/+$). Кроме того, после перегрузки давлением лечение с помощью рекомбинантного IL-33 уменьшало гипертрофию и фиброз и повышало выживаемость у мышей дикого типа, но не у ST2 $-/-$ мышей [39]. Кроме того, IL-33 индуцирует антигипертрофические эффекты, уменьшает апоптоз и инфаркт кардиомиоцитов, улучшает функцию желудочков, подавляя активность каспазы-3 и увеличивая экспрессию белков ингибиторов апоптоза [42]. Способность sST2 блокировать антигипертрофические эффекты IL-33 указывает на то, что sST2 функционирует как рецептор-приманка для IL-33 в миокарде [42]. Поэтому сигнальный путь IL-33/ST2, вероятно, играет защитную роль в регулировании ответа миокарда на биомеханическую перегрузку в растянутых сердечных фибробластах и кардиомиоцитах [42]. Zhu J. и Carver W. обнаружили, что IL-33 напрямую не ингибирует продукцию коллагена I и коллагена II, а скорее увеличивает экспрессию IL-6 и MCP-1 дозозависимым образом [51]. Эти данные свидетельствуют о ранее не признанной кардиопротективной роли для передачи сигналов IL-33/ST2 в перекрестных связях фибробластов-кардиомиоцитов во время биомеханической перегрузки.

В последнее время появляются клинические исследования, в которых sST2 предлагают использовать в лабораторной диагностике в каче-

стве биомаркера стресса и фиброза кардиомиоцитов [30] и уровень sST2 для стратификации риска пациентов в постинфарктном периоде [2, 8]. После острого инфаркта миокарда экспрессия sST2 быстро повышается в течение первых 4 недель и, в отличие от IL-33, ее уровни коррелируют с текущими процессами фиброза и воспаления [40]. Кроме того, было показано, что антагонисты минералокортикоидных рецепторов уменьшают сердечный фиброз путем модуляции передачи сигналов IL-33/ST2 и галектина-3 [29]. В совокупности эти результаты показывают, что IL-33/ST2 играет защитную роль в сердечном фиброзе, а sST2 отрицательно регулирует этот путь как рецептор-приманка для IL-33.

IL-33 и атеросклероз

Атеросклероз — это хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся образованием артериальных фиброзных бляшек и достаточно часто приводящее к развитию ИМ или инсульта. Клетки Th1- и Th2-пути являются ключевыми регуляторами этого заболевания, а регуляторные T-клетки действуют как важные регуляторы баланса Th1/Th2 [33, 34]. Было показано, что цитокины Th1-пути, такие как IL-12, IL-18 и IFN γ , способствуют развитию атеросклероза, тогда как Th2-цитокины IL-10, IL-5 и IL-13, напротив, имеют антиатерогенные эффекты. Первое исследование, связывающее IL-33 с атеросклерозом, показало, что IL-33 может играть защитную роль в развитии атеросклероза посредством индукции IL-5, что помогает контролировать баланс Th1/Th2 [5]. Miller A.M. и соавт. [29] также обнаружили, что IL-33 уменьшает атеросклеротические бляшки в аортальном синусе мышей. Кроме того, IL-33 увеличивает генерацию защитных аутоантител, специфичных для окисленного ЛПНП. Впоследствии McLaren J.E. и соавт. [28] показали, что IL-33 оказывает защитные эффекты при атеросклерозе, главным образом за счет уменьшения образования макрофагов, которые являются ключевой особенностью атеросклеротических бляшек. В различных экспериментах было показано, что IL-33 через свой рецептор может ингибировать экспрессию дезинтегина, металлопротеиназы 1, 4, 5 и тромбоспондина, которые могут играть роль в регуляции устойчивости атеросклеротической бляшки [2]. Более того, IL-33 индуцирует увеличение регуляторных T-клеток. У мышей с атеросклерозом уровень ST2L в клетках CD4 $^{+}$ был снижен, при этом уровни sST2 в сыворотке крови были увеличены по сравнению с контрольными мышами, что может быть причиной снижения регуляторных T-клеток при атеросклерозе [46]. Недавнее исследование Nasan A. и соавт. [15] не только подтверждает результаты предыдущих исследований, но и показывает, что снижение уровня IL-33 может увеличить риск развития атероскле-

роза. Таким образом, IL-33 является частью антиатерогенного ответа и может служить новым маркером для прогнозирования повышенного риска развития атеросклероза.

IL-33 и фиброз легких

Фиброз является общим итогом для многих видов заболеваний легких. Легочный фиброз может развиваться вследствие нескольких причин: отягощенная наследственность, аутоиммунные нарушения, вирусные инфекции, радиация и некоторые лекарственные средства. Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) является наиболее распространенным интерстициальным заболеванием легких. Средняя выживаемость людей с легочным фиброзом колеблется от 2 до 3 лет после постановки диагноза [47], при этом патогенез ИЛФ до конца не понят. Было выдвинуто предположение, что травмы легкого приводят к разрушению альвеолярных эпителиальных клеток, что может привести к дисрегуляции процессов восстановления, пролиферации и миграции фибробластов и их превращению в миофибробласты, в дальнейшем к чрезмерному осаждению коллагена в мезенхиму легких и альвеолярного пространства [47]. В целом считается, что ИЛФ необратимое заболевание, но в настоящее время имеется 2 препарата (пирфенидон и нинтадакиб), рекомендованных для лечения ИЛФ, однако влияние данных препаратов на протекание заболевания до сих пор является спорным [36].

Одной из причин развития ИЛФ является противоопухолевый препарат блеомицин. Во многих экспериментальных работах было показано, что блеомицин токсически действует на клетки легочной ткани, вызывая повреждение клеток, и стимулирует повышение экспрессии IL-33 [21, 24]. Так, Luzina I.G. и соавт. показали, что IL-33 является провоспалительным и профибротическим регулятором, который может потенцировать повреждение легких, вызванное блеомицином, путем стимуляции экспрессии нескольких цитокинов, таких как TGF- β , IL-6 и MCP-1 [24]. Также было показано, что экспрессия мРНК sST2 в легочной ткани блеомицин-индуцированного легочного фиброза была увеличена между 7 и 21 днями и достигла максимального уровня на 14-й день после лечения блеомицином, который статистически коррелирует с экспрессией мРНК TGF- β 1 [24]. Таким образом, увеличение sST2 может отражать развитие воспалительного процесса и иммунного ответа Th2-типа в фиброзной ткани легких [24]. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что IL-33, по-видимому, имеет провоспалительные и профибротические эффекты при легочном фиброзе, однако роль sST2 при легочном фиброзе пока не очень ясна.

IL-33 и фиброз печени

Различные острые или хронические стимуляции, такие как алкоголь, вирусная инфекция,

холестаза, наркотики, токсины и метаболические заболевания, являются наиболее распространенными причинами фиброза печени [12]. При постоянной стимуляции пациенты медленно прогрессируют до цирроза (состояние, характеризующееся искажением нормальной архитектуры, образованием перегородки и узелков, изменением кровотока, портальной гипертензией и гепатоцеллюлярной карциномой), что в конечном итоге приводит к печеночной недостаточности [20]. Ряд хронических травм печени может спровоцировать активацию звездчатых клеток печени (клетки Ито), которые играют центральную роль в патогенезе фиброза печени. Активированные клетки Ито не только выделяют цитокины и хемокины и взаимодействуют с иммунными клетками для активации иммунного ответа, но также способствуют ангиогенезу и регуляции окислительного стресса [20].

Белок IL-33 конститутивно экспрессируется в здоровой печени, при фиброзе печени у мыши и человека происходит увеличение уровня мРНК IL-33 и ST2. Кроме того, экспрессия белка IL-33 коррелирует с ST2 и экспрессией коллагена [26]. В нормальной печени основным источником IL-33 являются синусоидальные эндотелиальные клетки печени, но при фиброзе печени это в основном происходит за счет активированных звездчатых клеток печени. В эксперименте при стимуляции культивируемых клеток Ито провоспалительными цитокинами происходит увеличение экспрессии IL-33 [26]. В нескольких исследованиях на животных также подчеркивается роль IL-33 при тяжелом фиброзе печени. Так, McHedlidze T. и соавт. выявили, что IL-33 выделяется в ответ на хронический гепатоцеллюлярный стресс и что внеклеточный IL-33 через ST2-зависимый путь приводит к накоплению и активации врожденных лимфоидных клеток (ILC2) печени [27]. Активированные печеночные ILC2 продуцирует IL-13, который, в свою очередь, вызывает активацию и трансдифференцировку клеток Ито в зависимости от IL-4R α - и STAT6-зависимого фактора [26]. Более того, Li и соавт. [22] установили, что IL-33 повышен в сыворотке крови пациентов с атрезией желчевыводящих путей. Введение IL-33 мышам дикого типа заметно увеличивало пролиферацию холянгиоцитов и способствовало устойчивому росту клеток, что приводило к резкому и быстрому увеличению внепеченочных желчных протоков [22]. В связи с этим можно сказать, что сигнальный путь IL-33/ST2 имеет решающее значение для опосредованного фиброза печени.

IL-33 и фиброз кожи

IL-33 экспрессируется в дермальных эндотелиальных клетках и кератиноцитах, в свою оче-

редь ST2 слабо экспрессируется в эндотелиальных клетках и фибробластах [37]. Было показано, что введение IL-33 приводит к увеличению экспрессии mPNC IL-13 и развитию фиброза кожи. Ни у мышей с отсутствием IL-1RAcP (-/-) ни ST2 (-/-) не выявлено гистологических признаков воспаления или подкожного фиброза после лечения IL-33 [37]. Системный склероз представляет собой нарушение соединительной ткани, включая фиброз кожи или внутренних органов. У пациентов с системным склерозом происходит увеличение уровня IL-33 в сыворотке крови, при этом эти уровни коррелируют степенью склероза кожи [25]. Более того, Manetti M. и соавт. обнаружили, что у пациентов с ранним системным склерозом IL-33 отсутствовал в эндотелиальных клетках и эпидермисе, в то время как экспрессия ST2 значительно увеличивалась в эндотелиальных клетках, макрофагах, В-клетках, Т-клетках и активированных миофибробластах кожи. При повреждении эндотелиальных клеток IL-33 может быть мобилизован из эндотелиальных клеток, чтобы через ST2 стимулировать наработку иммунных клеток и фибробластов (миофибробластов) [25]. Эти данные показывают, что IL-33

может способствовать фиброзу кожи через рецептор ST2L.

Заключение

IL-33, новый член семейства IL-1, выполняет двойную роль в качестве цитокина и в качестве ядерного регулятора. В основном IL-33 действует как сигнальная молекула посредством связывания с ее мембранным рецептором ST2L и активирует последующую экспрессию гена. Недавние исследования показали, что IL-33 и ST2L аномально экспрессируются при различных заболеваниях. Несмотря на важные достижения, многие вопросы, касающиеся иммунологии IL-33, еще предстоит решить, включая его точные ядерные эффекты и процесс высвобождения IL-33 из клеток. С учетом различных эффектов IL-33 на любые разновидности фиброза, особенно его защитные эффекты при сердечном фиброзе и атеросклерозе, использовать IL-33 в качестве терапевтического препарата необходимо с осторожностью. Сигнальный путь IL-33/ST2 можно будет рассматривать как новую терапевтическую мишень для лечения множественных фиброзных заболеваний только тогда, когда механизмы его эффектов станут более понятны.

Список литературы / References

1. Ashlin T.G., Buckley M.L., Salter R.C., Johnson J.L., Kwan A.P., Ramji D.P. The anti-atherogenic cytokine interleukin-33 inhibits the expression of a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs-1, -4 and -5 in human macrophages: Requirement of extracellular signal-regulated kinase, c-Jun N-terminal kinase and phosphoinositide 3-kinase signaling pathways. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2014, Vol. 46, pp. 113-123.
2. Barbarash O., Gruzdeva O., Uchasova E., Dyleva Y., Belik E., Akbasheva O., Karetnikova V., Shilov A. Prognostic value of soluble ST2 during hospitalization for ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann. Lab. Med.*, 2016, Vol. 36, no. 4, pp. 313-319.
3. Baudino T.A., Carver W., Giles W., Borg T.K. Cardiac fibroblasts: friend or foe? *Am. J. Physiol.*, 2006, Vol. 291, pp. 1015-1026.
4. 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, Vol. 182, no. 5, pp. 2601-2609.
5. Cardilo-Reis L., Gruber S., Schreier S.M., Drechsler M., Papac-Milicevic N., Weber C., Wagner O., Stangl H., Soehnlein O., Binder C.J. Interleukin-13 protects from atherosclerosis and modulates plaque composition by skewing the macrophage phenotype. *EMBO Mol. Med.*, 2012, Vol. 4, pp. 1072-1086.
6. Carriere V., Roussel L., Ortega N., Lacorre D.A., Americh L., Aguilar L., Bouche G., Girard J.P. IL-33, the IL-1-like cytokine ligand for ST2 receptor, is a chromatin-associated nuclear factor *in vivo*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007, Vol. 104, pp. 282-287.
7. Chackerian A.A., Oldham E.R., Murphy E.E., Schmitz J., Pflanz S., Kastelein R.A. IL-1 receptor accessory protein and ST2 comprise the IL-33 receptor complex. *J. Immunol.*, 2007, Vol. 179, pp. 2551-2555.
8. Cherry W.B., Yoon J., Bartemes K.R., Iijima K., Kita H. A novel IL-1 family cytokine, IL-33, potently activates human eosinophils. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2008, Vol. 121, no. 6, pp. 1484-1490.
9. Daniels L.B., Bayes-Genis A. Using ST2 in cardiovascular patients: a review. *Future Cardiol.*, 2014, Vol. 10, no. 10, pp. 525-539.
10. Dieplinger B., Mueller T. Soluble ST2 in heart failure. *Clin. Chim. Acta.*, 2015, Vol. 443, pp. 57-70.
11. Diez J., Gonzalez A., Lopez B., Querejeta R. Mechanisms of disease: pathologic structural remodeling is more than adaptive hypertrophy in hypertensive heart disease. *Nature Clin. Pract. Cardiovasc. Med.*, 2005, Vol. 2, no. 4, pp. 209-216.
12. Friedman S.L. Liver fibrosis – from bench to bedside. *J. Hepatol.* 2003, Vol. 38, no. 1, pp. 38-53.
13. Gao Q., Li Y., Li M. The potential role of IL-33/ST2 signaling in fibrotic diseases. *J. Leukoc. Biol.*, 2015, Vol. 98, no. 1, pp. 15-22.
14. Garlanda C., Anders H.J., Mantovani A. TIR8/SIGIRR: an IL-1R/TLR family member with regulatory functions in inflammation and T cell polarization. *Trends Immunol.*, 2009, Vol. 30, no. 9, pp. 439-446.

15. Hasan A., Al-Ghimlas F., Warsame S., Al-Hubail A., Ahmad R., Bennakhi A., Al-Arouj M., Behbehani K., Dehbi M., Dermime S. IL-33 is negatively associated with the BMI and confers a protective lipid/metabolic profile in non-diabetic but not diabetic subjects. *BMC Immunol.*, 2014, Vol. 15, p. 19.
16. Iikura M., Suto H., Kajiwara N., Oboki K., Ohno T., Okayama Y., Saito H., Galli S.J., Nakae S. IL-33 can promote survival adhesion and cytokine production in human mast cells. *Lab. Invest.*, 2007, Vol. 87, pp. 971-978.
17. Kakkar R., Lee R.T. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2008, Vol. 7, no. 10, pp. 827-840.
18. Kurowska-Stolarska M., Stolarski B., Kewin P., Murphy G., Corrigan C.J., Ying S., Pitman N., Mirchandani A., Rana B., van Rooijen N., Shepherd M., McSharry C., McInnes I.B., Xu D., Liew F.Y. IL-33 amplifies the polarization of alternatively activated macrophages that contribute to airway inflammation. *J. Immunol.*, 2009, Vol. 183, no. 10, pp. 6469-6477.
19. Lax A., Sanchez-Mas J., Asensio-Lopez M.C., Fernandez-Del Palacio M.J., Caballero L., Garrido I.P., Pastor-Perez F.J., Januzzi J.L., Pascual-Figal D.A. Mineralocorticoid receptor antagonists modulate galectin-3 and interleukin-33/ST2 signaling in left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction. *JACC Heart Fail.*, 2015, Vol. 3, no. 1, pp. 50-58.
20. Lee U.E., Friedman S.L. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 2011, Vol. 25, no. 2, pp. 195-206.
21. Li D., Guabiraba R., Besnard A.G., Komai-Koma M., Jabir M.S., Zhang L., Graham G.J., Kurowska-Stolarska M., Liew F.Y., McSharry C., Xu D. IL-33 promotes ST2-dependent lung fibrosis by the induction of alternatively activated macrophages and innate lymphoid cells in mice. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2014, Vol. 134, no. 6, pp. 1422-1432.
22. Li J., Razumilava N., Gores G.J., Walters S., Mizuochi T., Mourya R., Bessho K., Wang Y.H., Glaser S.S., Shivakumar P., Bezerra J.A. Biliary repair and carcinogenesis are mediated by IL-33-dependent cholangiocyte proliferation. *J. Clin. Invest.*, 2014, Vol. 124, no. 7, pp. 3241-3251.
23. 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, Vol. 10, pp. 103-110.
24. Luzina I.G., Kopach P., Lockatell V., Kang P.H., Nagarsekar A., Burke A.P., Hasday J.D., Todd N.W., Atamas S.P. Interleukin-33 potentiates bleomycin-induced lung injury. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2013, Vol. 49, no. 6, pp. 999-1008.
25. Manetti M., Ibba-Manneschi L., Liakouli V., Guiducci S., Milia A.F., Benelli G., Marrelli A., Conforti M.L., Romano E., Giacomelli R., Matucci-Cerinic M., Cipriani P. The IL-1-like cytokine IL-33 and its receptor ST2 are abnormally expressed in the affected skin and visceral organs of patients with systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2010, Vol. 69, no. 3, pp. 598-605.
26. Marvie P., Lisbonne M., L'helgoual'h A., Rauch M., Turlin B., Preisser L., Bourd-Boittin K., Théret N., Gascan H., Piquet-Pellorce C., Samson M. Interleukin-33 over expression is associated with liver fibrosis in mice and humans. *J. Cell. Mol. Med.*, 2010, Vol. 14, no. 6B, pp. 1726-1739.
27. McHedlidze T., Waldner M., Zopf S., Walker J., Rankin A.L., Schuchmann M., Voehringer D., McKenzie A.N., Neurath M.F., Pflanz S., Wirtz S. Interleukin-33-dependent innate lymphoid cells mediate hepatic fibrosis. *Immunity*, 2013, Vol. 39, pp. 357-371.
28. McLaren J.E., Michael D.R., Salter R.C., Ashlin T.G., Calder C.J., Miller A.M., Liew F.Y., Ramji D.P. IL-33 reduces macrophage foam cell formation. *J. Immunol.*, 2010, Vol. 185, no. 2, pp. 1222-1229.
29. Miller A.M., Xu D., Asquith D.L., Denby L., Li Y., Sattar N., Baker A.H., McInnes I.B., Liew F.Y. IL-33 reduces the development of atherosclerosis. *J. Exp. Med.*, 2008, Vol. 205, no. 2, pp. 339-346.
30. Mirchandani A.S., Salmond R.J., Liew F.Y. Interleukin-33 and the function of innate lymphoid cells. *Trends Immunol.*, 2012, Vol. 33, pp. 389-396.
31. Oboki K., Nakae S., Matsumoto K., Saito H. IL-33 and airway inflammation. *Allergy, Asthma Immunol. Res.*, 2011, Vol. 3, no. 2, pp. 81-88.
32. Oboki K., Ohno T., Kajiwara N., Saito H., Nakae S. IL-33 and IL-33 receptors in host defense and diseases. *Allergology International*, 2010, Vol. 59, pp. 143-160.
33. Ohno T., Oboki K., Morita H., Kajiwara N., Arae K., Tanaka S., Ikeda M. Paracrine IL-33 stimulation enhances lipopolysaccharide-mediated macrophage activation. *PLoS ONE*, 2011, Vol. 6, no. 4, e18404. doi: 10.1371/journal.pone.0018404.
34. Palmer G., Lipsky B.P., Smithgall M.D., Meininger D., Siu S., Talabot-Ayer D., Gabay C., Smith D.E. The IL-1 receptor accessory protein (AcP) is required for IL-33 signaling and soluble AcP enhances the ability of soluble ST2 to inhibit IL-33. *Cytokine*, 2008, Vol. 42, pp. 358-364.
35. Pei C., Barbour M., Fairlie-Clarke K.J., Allan D., Mu R., Jiang H.R. Emerging role of interleukin-33 in autoimmune diseases. *Immunology*, 2014, Vol. 141, pp. 9-17.
36. Raghu G., Selman M. Nintedanib and pirfenidone. New antifibrotic treatments indicated for idiopathic pulmonary fibrosis offer hopes and raises questions. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2015, Vol. 191, no. 3, pp. 252-254.
37. Rankin A.L., Mumm J.B., Murphy E., Turner S., Yu N., McClanahan T.K., Bourne P.A., Pierce R.H., Kastelein R., Pflanz S. IL-33 induces IL-13-dependent cutaneous fibrosis. *J. Immunol.*, 2010, Vol. 184, no. 3, pp. 1526-1535.
38. Saluja R., Khan M., Church M.K., Maurer M. The role of IL-33 and mast cells in allergy and inflammation. *Clin. Transl. Allergy*, 2015, Vol. 5, p. 33.
39. Sanada S., Hakuno D., Higgins L.J., Schreiter E.R., McKenzie A.N., Lee R.T. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J. Clin. Invest.*, 2007, Vol. 117, pp. 1538-1549.

40. Sánchez-Más J., Lax A., Asensio-López M.C., Fernandez-Del Palacio M.J., Caballero L., Santarelli G., Januzzi J.L., Pascual-Figal D.A. Modulation of IL-33/ST2 system in postinfarction heart failure: correlation with cardiac remodeling markers. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2014, Vol. 44, no. 7, pp. 643-651.
41. Schmitz J., Owyang A., Oldham E., Song Y., Murphy E., McClanahan T.K., Zurawski G., Moshrefi M., Qin J., Li X., Gorman D.M., Bazan J.F., Kastelein R.A. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity*, 2005, Vol. 23, pp. 479-490.
42. Seki K., Sanada S., Kudina A.Y., Steinhilber M.L., Handa V., Gannon J., Lee R.T. Interleukin-33 prevents apoptosis and improves survival after experimental myocardial infarction through ST2 signaling. *Circ. Heart Fail.*, 2009, Vol. 2, no. 6, pp. 684-691.
43. Silver M.R., Margulis A., Wood N., Goldman S.J., Kasaian M., Chaudhary D. IL-33 synergizes with IgE-dependent and IgE-independent agents to promote mast cell and basophil activation. *Inflamm. Res.*, 2010, Vol. 59, pp. 207-218.
44. Smithgall M.D., Comeau M.R., Yoon B.R., Kaufman D., Armitage R., Smith D.E. IL-33 amplifies both Th1 and Th2-type responses through its activity on human basophils, allergen-reactive Th2 cells, iNKT and NK cells. *Int. Immunol.*, 2008, Vol. 20, pp. 1019-1030.
45. Tago K., Noda T., Hayakawa M., Iwahana H., Yanagisawa K., Yashiro T., Tominaga S. Tissue distribution and subcellular localization of a variant form of the human ST2 gene product, ST2V. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2001, Vol. 285, no. 5, pp. 1377-1383.
46. Wasserman A., Ben-Shoshan J., Entin-Meer M., Maysel-Auslender S., Guzman-Gur H., Keren G. Interleukin-33 augments Treg cell levels: a flaw mechanism in atherosclerosis. *Isr. Med. Assoc. J.*, 2012, Vol. 14, no. 10, pp. 620-623.
47. Wollin L., Maillet I., Quesniaux V., Holweg A., Ryffel B. Antifibrotic and anti-inflammatory activity of the tyrosine kinase inhibitor nintedanib in experimental models of lung fibrosis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2014, Vol. 349, no. 2, pp. 209-220.
48. Wynn T.A. Common and unique mechanisms regulate fibrosis in various fibroproliferative diseases. *J. Clin. Invest.*, 2007, Vol. 117, pp. 524-529.
49. Xu H., Turnquist H.R., Hoffman R., Billia T.R. Role of the IL-33-ST2 axis in sepsis. *Mil. Med. Res.*, 2017, Vol. 4, p. 3.
50. Xu W.D., Zhang M., Zhang Y.J., Ye D.Q. IL-33 in rheumatoid arthritis: potential role in pathogenesis and therapy. *Hum. Immunol.*, 2013, Vol. 74, no. 9, pp. 1057-1060.
51. Zhu J., Carver W. Effects of interleukin-33 on cardiac fibroblast gene expression and activity. *Cytokine*, 2012, Vol. 58, no. 3, pp. 368-379.

Авторы:

Учасова Е.Г. — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

Груздева О.В. — д.м.н., заведующая лабораторией исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; доцент кафедры патологической физиологии, медицинской и клинической биохимии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Кемерово, Россия

Дылева Ю.А. — к.м.н., научный сотрудник лаборатории исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

Каретникова В.Н. — д.м.н., профессор, заведующая лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза отдела мультифокального атеросклероза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Кемерово, Россия

Authors:

Uchasova E.G., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory Research Homeostasis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Gruzdeva O.V., PhD, MD (Medicine), Head, Laboratory Research Homeostasis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Associate Professor, Department of Pathological Physiology, Medical and Clinical Biochemistry, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Dileva Yu.A., PhD (Medicine), Research Associate, Laboratory Research Homeostasis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Karetnikova V.N., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Pathophysiology Laboratory of Multifocal Atherosclerosis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Professor, Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Поступила 16.08.2017

Отправлена на доработку 25.09.2017

Принята к печати 25.10.2017

Received 16.08.2017

Revision received 25.09.2017

Accepted 25.10.2017