



УДК 616.-9-002: 577.175.1

АБАТУРОВ А.Е.¹, ВОЛОСОВЕЦ А.П.², ЮЛИШ Е.И.³

¹ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»

²Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца

³Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

УЧАСТИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНОВОГО СЕМЕЙСТВА 1 В РАЗВИТИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ПРОЦЕССЕ. 2. РОЛЬ IL-1F1 (IL-1 α) И IL-1F2 (IL-1 β)

Резюме. В обзоре представлена характеристика IL-1F1 (IL-1 α) и IL-1F2 (IL-1 β), их рецепторов, механизмов действия и значения данных интерлейкинов в развитии воспалительной реакции.

Ключевые слова: воспаление, цитокины IL-1F1 (IL-1 α) и IL-1F2 (IL-1 β), инфекционный процесс.

Введение

В 1985 году от LPS-индуцированных макрофагов были изолированы два протеина с молекулярно-биологическими характеристиками IL-1, которые получили название IL-1 α и IL-1 β [4]. Согласно новой классификации, данные цитокины IL-1 α , IL-1 β получили обозначения IL-1F1 и IL-1F2 соответственно.

Синтез, процессинг и высвобождение IL-1F1 (IL-1 α) и IL-1F2 (IL-1 β)

IL-1F1 (IL-1 α) и IL-1F2 (IL-1 β) первично синтезируются как длинные проформы, состоящие из 271 (30,6 kDa) и 269 аминокислотных остатков (30,7 kDa) соответственно [2; 5].

Продуценты IL-1F1 (IL-1 α) и IL-1F2 (IL-1 β)

Основными продуцентами IL-1F1 (IL-1 α) и IL-1F2 (IL-1 β) являются макрофаги и моноциты. Проформа IL-1F1 (IL-1 α) конститутивно также присутствует в кератиноцитах кожи, клетках печени, легких, почек, тромбоцитах. Цитокин IL-1F2 (IL-1 β) является продуктом ограниченного числа клеток, таких как моноциты крови, тканевые макрофаги и дендритные клетки [7, 20].

Процессинг IL-1F2 (IL-1 β)

В отличие от IL-1F1 (IL-1 α) IL-1F2 (IL-1 β) не присутствует в клетках здоровых людей. Стимулирующими факторами синтеза про-IL-1F2 (IL-1 β) могут быть PAMP патогенов, цитокины (TNF, IL-18, IL-1 α , IL-1 β). Самоиндукции син-

теза IL-1F2 (IL-1 β) является частью механизма аутовоспаления. Молекула про-IL-1F2 (IL-1 β) сохраняется в цитоплазме клетки до тех пор, пока каспаза-1, активированная инфламмасомой, не вызовет его протеолитическое расщепление с образованием активной формы протеина с молекулярной массой 17 kDa, содержащего 113–271 аминокислотные остатки первичной молекулы [8, 9]. Однако показано, что в некоторых клетках, в частности микроглиоцитах, про-IL-1F2 (IL-1 β) может транслоцироваться в ядро, но его внутриядерные функции до настоящего времени остаются неизвестными [17]. Каспаза-1 расщепляет цитоплазматически расположенные молекулы про-IL-1F2 (IL-1 β) между Asp¹¹⁶ и Ala¹¹⁷ аминокислотными остатками [12]. Процессинг про-IL-1F2 (IL-1 β) может происходить и без участия каспазы-1. Так, было показано, что про-IL-1F2 (IL-1 β) является субстратом для таких ферментов нейтрофилов, как эластаза, протеиназа-3, химаза, гранзим А и катепсин G [3, 14].

Высвобождение IL-1F1 (IL-1 α)

Проформа IL-1F1 (IL-1 α) является активным цитокином, который свое основное действие оказывает внутри клетки. Однако при патологических состояниях про-IL-1F1 (IL-1 α) может транслоцироваться через цитоплазматическую мембрану и

© Абатуров А.Е., Волосовец А.П., Юлиш Е.И., 2014

© «Здоровье ребенка», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

активировать соседние клетки, несущие рецептор IL-1. При некротической гибели клеток, возникающей вследствие различных причин, происходит высвобождение про-IL-1F1 (IL-1 α) в экстрацеллюлярное пространство, и, выступая в роли DAMP, может индуцировать развитие «стерильного» воспаления [22, 27].

Высвобождение IL-1F2 (IL-1 β)

Подавляющее большинство молекул IL-1F2 (IL-1 β) в LPS-активированных моноцитах локализуется в цитоплазме, а определенная их часть находится в везикулах и защищена от расщепления трипсином. Эти везикулы впоследствии сливаются с лизосомами и формируют аутолизосому с протеолитическим расщеплением их содержимого. При ингибировании аутофагии происходит секреция IL-1 β во внеклеточную среду, а при активации аутофагии — ее снижение. IL-1F2 (IL-1 β) может высвобождаться из клетки при помощи микровезикул и экзосом. Также каспаза-1 вызывает образования пор (1,1–2,4 нм в диаметре) в цитоплазматической мембране. Эти каспаза-1-зависимые поры могут предоставлять канал, по которому IL-1F2 (IL-1 β) высвобождается во внеклеточное пространство [16].

Рецепторы IL-1F1 (IL-1 α) и IL-1F2 (IL-1 β)

Интерлейкины IL-1F1 (IL-1 α) и IL-1F2 (IL-1 β) взаимодействуют с двумя рецепторами, один из которых состоит из двух цепей IL-1R1 и IL-1R3, а второй — только из одной цепи IL-1R2. Активация IL-1R1 приводит к рекрутированию адаптерной молекулы MyD88, активации IRAK и последующему возбуждению фактора транскрипции NF- κ B, MAPK JNK (c-jun n-terminal kinase) и p38 [1]. Взаимодействие данных интерлейкинов с рецептором IL-1R2, у которого отмечается недостаток внутриклеточного домена, не сопровождается возбуждением внутриклеточных сигнальных путей [21]. В лиганд-рецепторных взаимоотношениях IL-1F1 (IL-1 α) и IL-1F2 (IL-1 β) принимает участие еще один протеин — естественный антагонист IL-1R1 — IL-1F3 (IL-1Ra), который продуцируется теми же клетками, что и IL-1F1 (IL-1 α) и IL-1F2 (IL-1 β). Идентифицированы четыре изоформы IL-1F3: три внутриклеточные (icIL-1Ra₁, icIL-1Ra₂, icIL-1Ra₃) и одна солютабная внеклеточная isoIL-1Ra.

Взаимодействие sIL-1Ra с IL-1R1 блокирует рецептор [9, 15].

Внутриклеточное действие IL-1F1 (IL-1 α)

Про-IL-1F1 (IL-1 α), как протеин, который содержит каноническую последовательность ядерной локализации, после синтеза транслоцируется в ядро клетки, где, взаимодействуя с гистоновыми ацетилазными ферментами, внутриядерным ингибитором роста и продукции коллагена некином, HAX-1 (HS1-associated protein X-1), внутриядерным IL-1RII, цитоспецифически модулирует транскрипцию различных генов (табл. 1). Так, гиперэкспрессия про-IL-1F1 (IL-1 α) в фибробластах индуцирует пролиферацию, в клетках эндотелиальной линии и клетках человеческой остеосаркомы (SaOS-2) обуславливает ингибирование пролиферации, а в клетках эмбриональной почечной линии (HEK-293) вызывает апоптоз [17]. Часть молекул про-IL-1F1 (IL-1 α) расщепляется кальпаином и остается в цитоплазме клетки; его высвобождение в экстрацеллюлярное пространство наблюдается при некротической гибели клетки [24].

Внеклеточное действие IL-1F1 (IL-1 α) и IL-1F2 (IL-1 β)

Экстрацеллюлярно расположенные IL-1F1 (IL-1 α) и IL-1F2 (IL-1 β), активируя рецептор IL-1R1/IL-1R3, обуславливают возбуждение факторов транскрипции NF- κ B, AP-1, которые индуцируют экспрессию mRNA сотен различных, в том числе и собственных, генов, в различных клетках — моноцитах, макрофагах, эпителиоцитах, эндотелиоцитах, хондроцитах, фибробластах. Стимулирование транскрипции генов происходит всего через 30 минут после воздействия IL-1F1 (IL-1 α) или IL-1F2 (IL-1 β), и активность генов *IL-1 α* , *IL-1 β* сохраняется на протяжении нескольких часов [26].

Эффекты IL-1F2 (IL-1 β)

IL-1F2 (IL-1 β) является одним из ключевых, проксимальных интерлейкинов, определяющих течение воспалительного процесса. В физиологических условиях концентрация в сыворотке крови IL-1F2 (IL-1 β) очень низкая. IL-1F2 (IL-1 β) стимулирует продукцию IL-1F1 (IL-1 α), IL-1F2 (IL-1 β), IL-1Ra, IL-2, IL-3, IL-6, IL-8, I κ B α , индуцибельной

Таблица 1. Влияние внутриядерного про-IL-1F1 (IL-1 α) на экспрессию генов [17]

Тип клетки	Эффект
Клетки эндотелиальной линии	Индукция экспрессии генов PAI-1 и коллагеназы
NIH-3T3, COS-7, клетки эндотелиальной линии	Индукция экспрессии генов IL-1F1 (IL-1 α), IL-6, IL-8, IFN- γ , TNF- α , CXCL2/MIP-2
HeLa, макрофаги, HEK-293	Индукция экспрессии гена IL-8
Фибробласты	Индукция экспрессии генов IL-6 и проколлагена

Примечания: COS-7 — клеточная линия почечных фибробластов африканской зеленой обезьяны; NIH-3T3 — клеточная линия мышинных фибробластов, HeLa — клеточная линия человеческих цервикальных эпителиоцитов.

нитрооксидсинтазы (iNOS), циклооксигеназы-2 (COX-2), молекул адгезии, интегринов, острофазовых белков, тканевых ремодулирующих ферментов (матриксных металлопротеиназ) и др. [26]. Под влиянием IL-1F2 (IL-1 β) активируется продукция многочисленными типами клеток хемокинов, в том числе MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1), MIP-2 и KC, которые являются мощными аттрактантами, привлекающими нейтрофилы в регион поражения. В последнее время установлено, что IL-1F2 (IL-1 β) в присутствии IL-6 является клю-

чевым индуктором дифференцирования наивных Т-лимфоцитов в IL-17-продуцирующие клетки (Th₁₇) [10]. Yeonseok Chung и соавт. [6] показали, что в наивных Т-лимфоцитах IL-1F2 (IL-1 β) индуцирует экспрессию фактора транскрипции IRF4 и ядерного рецептора ROR γ t (orphan retinoid nuclear receptor), которые предопределяют дифференциацию незрелых форм в Th₁₇-лимфоциты. Th₁₇-клетки продуцируют IL-17A, IL-17F. В свою очередь, IL-17A, IL-17F, воздействуя на различные типы клеток, индуцируют продукцию IL-6, нитро-

Таблица 2. Значение Th₁₇-ассоциированного ответа при различных инфекционных заболеваниях [23]

Патоген	Локализация инфекционного процесса	Th ₁₇ -ассоциированный ответ
1	2	3
Бактерии		
<i>Borrelia burgdorferi</i>	Суставы	Нейтрализация Th ₁₇ -ассоциированного ответа предотвращает артрит, вызванный <i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>Helicobacter pylori</i>	Слизистая оболочка желудка	Индукция фактора транскрипции STAT3, которая приводит к длительной экспрессии IL-17, способствует хронизации воспалительного процесса
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Легкие	Дефицит Th ₁₇ -ассоциированного ответа у мышей приводит к летальному исходу, введение экзогенного IL-17 восстанавливает защитный потенциал организма
<i>Salmonella typhimurium</i>	Слизистая оболочка кишечника	Дефицит IL-17 сопровождается недостаточным привлечением нейтрофилов в очаг повреждения
<i>Mycobacterium bovis</i>	Легкие	IL-17 индуцирует экспрессию CD4 на Т-лимфоцитах
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Легкие	Скорость бактериального клиренса не зависит от наличия дефицита IL-17RA
<i>Bordetella pertussis</i>	Легкие	Дефицит Th ₁₇ -ассоциированного ответа редуцирует протективный эффект вакцинации. Коклюшный токсин индуцирует Th ₁₇ -ответ
<i>Bacteroides fragilis</i>	Брюшная полость	IL-17 ассоциирован с формированием абсцессов
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	Периодонт	Тяжелый периодонтит сопровождается высоким уровнем концентрации IL-17, IL-17 предотвращает разрушение костной ткани у мышей
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Легкие	Тяжесть инфекции коррелирует с уровнем концентрации IL-17
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Легкие	Дефицит Th ₁₇ -ассоциированного ответа редуцирует привлечение нейтрофилов
<i>Citrobacter rodentium</i>	Слизистая оболочка кишечника	Дефицит Th ₁₇ -ассоциированного ответа сопровождается высоким риском летального исхода у мышей
<i>Listeria monocytogenes</i>	Печень	IL-17 оказывает протективное действие
<i>Escherichia coli</i>	Интраперитонеальная область	IL-17 оказывает протективное действие
<i>Staphylococcus aureus</i>	Легкие, кожа	Дефицит Th ₁₇ -ассоциированного ответа у людей и мышей предопределяет риск инфицирования и тяжесть заболевания
<i>Haemophilus influenzae</i>	Легкие	Дефицит Th ₁₇ -ассоциированного ответа предопределяет риск инфицирования
Вирусы		
Вирус гриппа	Генерализованная инфекция	У IL-10 дефицитных мышей Th ₁₇ -ассоциированный ответ носит протективный характер

Окончание табл. 2

1	2	3
Риновирус	Слизистая оболочка респираторного тракта	Уровень активности Th ₁₇ -лимфоцитов предопределяет скорость привлечения нейтрофилов к месту поражения
Вирус гепатита В	Печень	Хронический гепатит сопровождается усилением активности Th ₁₇ -ответа и снижением активности Th1-ассоциированного ответа
Вирус иммунодефицита человека	Генерализованная инфекция	Увеличенная продукция IL-17 характерна для ранней стадии ВИЧ-инфекции
Вирус простого герпеса 1	Роговица	У IL-17R-дефицитных мышей наблюдается менее выраженное поражение роговицы при той же активности репликации вируса
Вирус энцефаломииелита мышей	Головной мозг	IL-17 способствует персистенции вируса
Грибы		
<i>Candida albicans</i>	Генерализованная инфекция	У IL-17RA-дефицитных мышей существует повышенный риск развития генерализованной инфекции
	Слизистая оболочка пищеварительного тракта	Дефицитный Th ₁₇ -ассоциированный ответ сопровождается увеличением риска развития кандидоза у людей и мышей
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Слизистая оболочка носовой полости	Th ₁₇ -ассоциированный ответ сопряжен с тяжелым течением, IL-17 ингибирует Th1-ответ
	Легкие	Th ¹⁷ -ассоциированный ответ сопряжен с тяжелым течением
<i>Pneumocystis carinii</i>	Легкие	Нейтрализация IL-17 сопровождается ухудшением состояния
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Головной мозг	Дефицит Th ¹⁷ -ассоциированного ответа увеличивает риск летального исхода
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	Легкие	Th ¹⁷ -ассоциированный ответ носит протективный характер
Паразиты		
<i>Toxoplasma gondii</i>	Кишечник	IL-17 оказывает протективный эффект, но и способствует развитию процесса воспаления
	Головной мозг	Активность Th ₁₇ -ассоциированного ответа сопряжена с тяжестью воспаления ткани головного мозга
<i>Trypanosoma cruzi</i>	Генерализованная инфекция	Супрессия Th ₁₇ -лимфоцитов предопределяет более легкое течение заболевания
<i>Cryptosporidium parvum</i>	Кишечник	Th ₁₇ -ответ носит протективный характер
<i>Leishmania major</i>	Генерализованная инфекция	Ингибция Th ₁₇ -ассоциированного ответа IL-27 сопровождается более легким течением
<i>Schistosoma mansoni</i>	Печень	Ингибция Th ₁₇ -ассоциированного ответа способствует выздоровлению

оксидсинтазы-2, GM-CSF (granulocyte/macrophage colony-stimulatory factor), G-CSF (granulocyte colony-stimulatory factor), матричных металлопротеиназ, хемокинов, таких как IL-8, CXCL 1, CXCL 10, CCL 20. Именно через индукцию IL-17A, IL-17F IL-1F2 (IL-1β) обеспечивает рекрутирование и активацию нейтрофилов. Th₁₇-клетки активно влияют и на функционирование В-клеточной популяции. Они активно продуцируют IL-6, который способствует матурации В-клеток; IL-21, который является мощным фактором дифференциации В-лимфоцитов [19]. Th₁₇-клетки принимают активное участие в системе неспецифической защиты макроорганизма от

патогенных инфекционных агентов (табл. 2), но их выраженная и длительная активация может привести к развитию хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваний [19].

Таким образом, вызываемый IL-1F2 (IL-1β) каскад цитокиновой продукции обуславливает развитие нейтрофильно-макрофагального воспаления и может быть молекулярной основой развития аутоиммунных заболеваний [11, 26].

Также IL-1F2 (IL-1β) участвует в регуляции гемопоэза, температуры, аппетита, активности метаболизма костной ткани. IL-1F2 (IL-1β) является самым мощным известным эндогенным пирогеном [18].

IL-1F2 (IL-1 β) по аноректическому эффекту превосходит лептин в 1000 раз [2, 13]. Введение нескольких десятков наногрaмм IL-1F2 (IL-1 β) вызывает повышение температуры тела, нейтрофилез, тромбоцитоз и продукцию кортиколиберина, острофазовых белков. IL-1F2 (IL-1 β) секретируется преимущественно макрофагами и моноцитами. Попадая в кровеносное русло, IL-1F2 (IL-1 β) активирует рецепторы к IL-1 эндотелиоцитов, индуцируя продукцию IL-6. В свою очередь, IL-6 стимулирует синтез острофазовых белков гепатоцитами, увеличивает мобилизацию предшественников гранулоцитов и зрелых нейтрофилов из костного мозга, обуславливая развитие нейтрофильной реакции, активирует тромбоцитообразование. IL-1F2 (IL-1 β), достигая сосудистой сети гипоталамуса, индуцирует синтез циклооксигеназы-2, что приводит к повышению местной концентрации простагландина E₂, который, оказывая влияние на центр терморегуляции, способствует повышению температуры тела. Также IL-1F2 (IL-1 β) снижает эффективность действия эритропоэтина, обуславливая развитие анемии [8, 9].

Клинические проявления гипопро- и гиперпродукции IL-1F1 (IL-1 α), IL-1F2 (IL-1 β)

У IL-1F1 (IL-1 α)-дефицитных мышей наблюдается спонтанное развитие артрита, болезни, подобной псориазу, артериита, в то время как мыши с дефицитом продукции IL-1F2 (IL-1 β) склонны к возникновению инфекций, особенно вызываемых грамположительными бактериями (*Listeria monocytogenes* и *Staphylococcus aureus*) [25].

Проявления IL-1F2 (IL-1 β)-дефицитного возбуждения [25]:

а) нарушения состояния иммунитета:

- низкий уровень Th₁-ответа;
- низкая продукция IFN- γ ;

б) повышенная чувствительность к развитию инфекций, вызванных:

- *Staphylococcus aureus*;
- *Streptococcus pneumoniae*;
- *Listeria monocytogenes*;
- *Shigella flexneri*;
- *Salmonella typhimurium*;
- вирусом гриппа А;
- *Candida albicans*.

Длительная гиперпродукция IL-1F2 (IL-1 β) лежит в основе хронических воспалительных, аутоиммунных заболеваний и может способствовать канцерогенезу [10].

Значение IL-1F2 (IL-1 β) при инфекционных заболеваниях

Установлено, что IL-1F2 (IL-1 β) оказывает протективное действие при многих бактериальных, вирусных и грибковых инфекционных заболеваниях. Ингибирование активности IL-1F2 (IL-1 β) с использованием антагониста IL-1R (Kineret) сопрово-

ждается повышением восприимчивости к бактериальным инфекционным агентам.

Заключение

Цитокины IL-1F1 (IL-1 α) и IL-1F2 (IL-1 β) являются самыми мощными провоспалительными факторами, которые участвуют в развитии процесса воспаления всех органов и систем. IL-1F2 (IL-1 β), вызывая лихорадочную реакцию, активируя рекрутацию нейтрофилов в очаг воспаления, продукцию других провоспалительных цитокинов и хемокинов, экспозицию эндотелиальных адгезионных молекул и стимулируя специфический иммунный ответ, участвует в защите организма от инфекционных агентов.

Список литературы

1. Akira S., Uematsu S., Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity // *Cell*. — 2006. — Vol. 124, № 4. — P. 783-801.
2. Arend W.P., Palmer G., Gabay C. IL-1, IL-18, and IL-33 families of cytokines // *Immunol. Rev.* — 2008. — Vol. 223. — P. 20-38. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00624.x.
3. Caspase-1-independent activation of interleukin-1beta in neutrophilpredominant inflammation / M. Guma, L. Ronacher, R. Liu-Bryan, S. Takai, M. Karin, M. Corr // *Arthritis Rheum.* — 2009. — Vol. 60, № 12. — P. 3642-3650. doi: 10.1002/art.24959.
4. Cloning, sequence and expression of two distinct human interleukin-1 complementary DNAs / C.J. March, B. Mosley, A. Larsen, D.P. Cerretti, G. Braedt, V. Price, S. Gillis, C.S. Henney, S.R. Kronheim, K. Grabstein, P.J. Conlon, T.P. Hopp, D. Cosman // *Nature*. — 1985. — Vol. 315, № 6021. — P. 641-647.
5. Complete nucleotide sequence of the gene for human interleukin 1 / Y. Furutani, M. Notake, T. Fukui, M. Ohue, H., Nomura M. Yamada, S. Nakamura // *Nucleic Acids Res.* — 1986. — Vol. 14, № 8. — P. 3167-3179.
6. Critical regulation of early Th17 cell differentiation by interleukin-1 signaling / Y. Chung, S.H. Chang, G.J. Martinez, X.O. Yang, R. Nurieva, H.S. Kang, L. Ma, S.S. Watowich, A.M. Jetten, Q. Tian, C. Dong // *Immunity*. — 2009. — Vol. 30, № 4. — P. 576-587. doi: 10.1016/j.immuni.2009.02.007.
7. Differential requirement for the activation of the inflammasome for processing and release of IL-1beta in monocytes and macrophages / M.G. Netea, C.A. Nold-Petry, M.F. Nold, L.A. Joosten, B. Opitz, J.H. van der Meer, F.L. van de Veerdonk, G. Ferwerda, B. Heinhuis, I. Devesa, C.J. Funk, R.J. Mason, B.J. Kullberg, A. Rubartelli, J.W. van der Meer, C.A. Dinarello // *Blood*. — 2009. — Vol. 113, № 10. — P. 2324-2335. doi: 10.1182/blood-2008-03-146720.
8. Dinarello C.A. Biologic basis for interleukin-1 in disease // *Blood*. — 1996. — Vol. 87, № 6. — P. 2095-2147.
9. Dinarello C.A. Blocking IL-1 in systemic inflammation // *J. Exp. Med.* — 2005. — Vol. 201, № 9. — P. 1355-1359.
10. Dinarello C.A. Why not treat human cancer with interleukin-1 blockade? // *Cancer Metastasis Rev.* — 2010. — Vol. 29, № 2. — P. 317-329. doi: 10.1007/s10555-010-9229-0.
11. Gamero A.M., Oppenheim J.J. IL-1 can act as number one // *Immunity*. — 2006. — Vol. 24, № 1. — P. 16-17.
12. Hazuda D.J., Lee J.C., Young P.R. The kinetics of interleukin 1 secretion from activated monocytes. Differences between interleukin 1 alpha and interleukin 1 beta // *J. Biol. Chem.* — 1988. — Vol. 263, № 17. — P. 8473-8479.
13. 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 / J. Schmitz, A. Owyang, E. Oldham, Y. Song, E. Murphy, T.K. McClanahan, G. Zurawski, M. Moshrefi, J. Qin, X. Li, D.M. Gorman, J.F. Bazan, R.A. Kastelein // *Immunity*. — 2005. — Vol. 23, № 5. — P. 479-490.
14. Inflammatory arthritis in caspase 1 gene-deficient mice: Contribution of proteinase 3 to caspase 1-independent production of bioactive interleukin-1 beta / L.A. Joosten, M.G. Netea, G. Fantuzzi, M.I. Koenders, M.M. Helsen, H. Sparrer, C.T. Pham, J.W. van

der Meer, C.A. Dinarello, W.B. van den Berg // *Arthritis Rheum.* — 2009. — Vol. 60, № 12. — P. 3651-3662. doi: 10.1002/art.25006.

15. Jeru I., Amselem S. *Inflammasome et interleukine 1* // *La Revue de medecine interne.* — 2010. — Vol. 32, № 4. — P. 218-224. doi: 10.1016/j.revmed.2010.02.013.

16. Lopez-Castejon G., Brough D. *Understanding the mechanism of IL-1 β secretion* // *Cytokine Growth Factor Rev.* — 2011. — Vol. 22, № 4. — P. 189-195. doi: 10.1016/j.cytogfr.2011.10.001.

17. Luheshi N.M., Rothwell N.J., Brough D. *Dual functionality of interleukin-1 family cytokines: implications for anti-interleukin-1 therapy* // *Br. J. Pharmacol.* — 2009. — Vol. 157, № 8. — P. 1318-1329. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00331.x.

18. Murakami N., Sakata Y., Watanabe T. *Central action sites of interleukin-1 beta for inducing fever in rabbits* // *J. Physiol.* — 1990. — Vol. 428. — P. 299-312.

19. Romagnani S. *Human Th17 cells* // *Arthritis Res Ther.* — 2008. — Vol. 10, № 2. — P. 206. doi: 10.1186/ar2392.

20. Sims J.E., Smith D.E. *The IL-1 family: regulators of immunity* // *Nat. Rev. Immunol.* — 2010. — Vol. 10, № 2. — P. 89-102. doi: 10.1038/nri2691.

21. Sims J.E. *IL-1 and IL-18 receptors, and their extended family* // *Curr. Opin. Immunol.* — 2002. — Vol. 14, № 1. — P. 117-122.

22. *Sterile inflammation of endothelial cell-derived apoptotic bodies is mediated by interleukin-1 α* / Y. Berda-Haddad,

S. Robert, P. Salers, L. Zekraoui, C. Farnarier, C.A. Dinarello, F. Dignat-George, G. Kaplanski // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2011. — Vol. 108, № 51. — P. 20684-20689. doi: 10.1073/pnas.1116848108.

23. *Th17 responses and host defense against microorganisms: an overview* / F.L. van de Veerdonk, M.S. Gresnigt, B.J. Kullberg, J.W.M. van der Meer, L.A.B. Joosten, M.G. Netea // *BMB.* — 2009. — Vol. 42, № 12. — P. 776-787.

24. *The precursor form of IL-1 α is an intracrine proinflammatory activator of transcription* / A. Werman, R. Werman-Venkert, R. White, J.K. Lee, B. Werman, Y. Krelin, E. Voronov, C.A. Dinarello, R.N. Apte // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2004. — Vol. 101, № 8. — P. 2434-2439.

25. *The role of IL-1 in the immune system* / S. Nakae, R. Horai, Y. Komiyama, A. Nambu, M. Asano, A. Nakane, Y. Iwakura // *The Cytokine Knockouts* / Ed. by G. Fantuzzi. — 2nd ed. — Humana Press, 2003. — P. 95-110.

26. Weber A., Wasiliew P., Kracht M. *Interleukin-1 (IL-1) Pathway* // *Sci. Signal.* — 2010. — Vol. 3, № 105. — P. cm.1.

27. Yazdi A.S., Drexler S.K. *Regulation of interleukin 1 α secretion by inflammasomes* // *Ann. Rheum. Dis.* — 2013. — Vol. 72, Suppl. 2. — P. ii96-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202252.

Получено 11.03.14 ■

Абатуров О.Є.¹, Волосовець О.П.², Юліш Є.І.³

¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»

²Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

³Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

УЧАСТЬ ІНТЕРЛЕЙКІНОВОГО СІМЕЙСТВА 1 У РОЗВИТКУ ЗАПАЛЬНОЇ РЕАКЦІЇ ПРИ ІНФЕКЦІЙНОМУ ПРОЦЕСІ. 2. РОЛЬ IL-1F1 (IL-1 α) І IL-1F2 (IL-1 β)

Резюме. В огляді надана характеристика IL-1F1 (IL-1 α) і IL-1F2 (IL-1 β), їх рецепторів, механізмів дії та значення даних інтерлейкінів у розвитку запальної реакції.

Ключові слова: запалення, цитокіни IL-1F1 (IL-1 α) і IL-1F2 (IL-1 β), інфекційний процес.

Abaturov A.Ye.¹, Volosovets A.P.², Yulish Ye.I.³

¹State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Healthcare of Ukraine»

²National Medical University named after A.A. Bogomolets, Kyiv

³Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Ukraine

THE PARTICIPATION OF INTERLEUKIN 1 FAMILY IN THE DEVELOPMENT OF THE INFLAMMATORY RESPONSE IN INFECTIOUS PROCESS. PART 2. ROLE OF IL-1F1 (IL-1 α) AND IL-1F2 (IL-1 β)

Summary. The review presents the characteristics of IL-1F1 (IL-1 α) and IL-1F2 (IL-1 β), their receptors, mechanisms of action and value of these interleukins in the development of inflammatory response.

Key words: inflammation, cytokines IL-1F1 (IL-1 α) and IL-1F2 (IL-1 β), infection process.