

В. В. Білько, І. П. Кайдашев СИСТЕМА IL-33/ST2 РЕГУЛЮЄ ЗАПАЛЕННЯ ПРИ БРОНХОЛЕГЕНЕВІЙ ПАТОЛОГІЇ

Українська медична стоматологічна академія

СИСТЕМА IL-33/ST2 РЕГУЛИРУЕТ ВОСПАЛЕНИЕ ПРИ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ

В. В. Билько, И. П. Кайдашев

Резюме

Бронхолегочная патология представляет собой актуальную проблему современной пульмонологии. Все большее внимание уделяется механизмам развития воспаления дыхательных путей и направленных на них терапевтических воздействий.

В статье изложены современные сведения литературы о интерлейкине-33 (IL-33) и его рецепторе ST2 как регулятора уровня воспаления при бронхолегочной патологии. Приведены данные о строении, синтезе, взаимосвязи, продуцировании, модификации IL33/ST2.

Со ссылками на авторитетные научные источники освещена роль IL33/ST2 в патогенезе иммунного ответа при аллергическом воспалении путем активации тучных клеток и Т-хелперов 2-го порядка, острой респираторной инфекции. Объяснена роль вирусной инфекции и врожденного иммунитета в продукции IL-33. Система IL33/ST2 имеет значение в развитии хронической обструктивной болезни легких, астмы, на патогенез которых влияют ряд экологических факторов.

Изложена информация об индивидуальной генетической изменчивости IL-33/ST2 вследствие существования однонуклеотидных полиморфизмов, которые ассоциируются с заболеваниями бронхолегочной системы.

Показана перспектива углубленного изучения системы IL33/ST2 в регуляции воспаления при бронхолегочных заболеваниях как возможной терапевтической мишени.

Ключевые слова: бронхолегочная патология, воспаление, интерлейкин-33, рецептор ST2, однонуклеотидный полиморфизм, система IL-33 / ST2.

Укр. пульмонол. журнал. 2020, № 1, С. 59–64.

Білько Валерія Володимирівна
Українська медична стоматологічна академія
лікар-інтерн з фаху внутрішні хвороби
м. Полтава, вул. Героїв АТО 116, кор. 2, кв. 100
Тел.: +380508204713, valpinchuk3595@gmail.com.

THE IL-33/ST2 SYSTEM REGULATES INFLAMMATION IN BRONCHOPULMONARY DISEASES

V. V. Bilko, I. P. Kaidashev

Abstract

Bronchopulmonary diseases is an urgent problem of modern pulmonology. Increasing attention is being paid to the mechanisms of the development of airway inflammation and the therapeutic effects directed at them.

The article provides modern information about interleukin-33 (IL-33) and its receptor ST2 as regulators of the level of inflammation in bronchopulmonary diseases. It has been presented the data on the structure, synthesis, relationship, production and modification of IL33 / ST2.

With references to authoritative scientific sources, the role of IL33 / ST2 in the pathogenesis of the immune response in allergic inflammation by activation of mast cells and type 2 T-helpers, acute respiratory infection is highlighted. The role of viral infection and innate immunity in the production of IL-33 is explained. The IL33 / ST2 system is important in the development of chronic obstructive pulmonary disease, asthma, which pathogenesis is affected by several environmental factors.

Information is provided on the individual genetic variation of IL-33 / ST2 due to the existence of single nucleotide polymorphisms that are associated with diseases of the bronchopulmonary system.

The prospect of an in-depth study of the IL33 / ST2 system in the regulation of inflammation in bronchopulmonary diseases as a possible therapeutic target has been shown.

Keywords: bronchopulmonary diseases, inflammation, interleukin-33, ST2 receptor, single nucleotide polymorphism, IL-33 / ST2 system.

Ukr. Pulmonol. J. 2020; 1:59–64.

Valeriia V. Bilko
Ukrainian Medical Stomatological Academy
Intern doctor, specialty internal diseases
36023, Poltava, Heroes of Anti-terrorist Operation Str. 116/2, fl.100
Tel.: +380508204713, valpinchuk3595@gmail.com.

Бронхолегенева патологія на даний час є однією з провідних причин смерті в світі і прогнозується, що розвиток захворюваності на дану патологію буде лише зростати, що обумовлено тривалим впливом факторів ризику та старінням населення [1, 2, 3]. Тому вивчення патогенетичних особливостей розвитку легеневої патології на клітинному рівні залишається нині досить актуальним. Основними компонентами, які беруть безпосередню участь в розвитку імунного запалення, є цитокіни.

Доведено, що саме прозапальні цитокіни є ключовими компонентами в розвитку та підтримці запального процесу. Оцінка рівня цитокінів, як маркерів запалення в різноманітних біологічних матеріалах (сироватка крові, мокрота) пацієнтів, дає можливість отримати інформацію про інтенсивність запального процесу, прогноз та ефективність лікування, яке проводилось. Одним із таких маркерів запалення може бути інтерлейкін-33 (IL-33) [4].

Інтерлейкін-33 — член сім'ї IL-1 цитокінів, до якої відносяться IL-1 (alfa), IL-1 (beta), IL-1R(alfa), IL-18, що визначається схожістю складових даних молекул. Структурно IL-33 являє собою білок-складку, який складається з шести бета-шпильок, кожна з яких утворена двома бета-нитками. Разом вони утворюють бета-барель з трикутною «кришкою», кожна з яких складається з трьох шпильок. В цілому, ця структура має приблизно трикратну симетрію. Гени IL-33 знаходяться на хромосомі 9p24.1. Ген IL-33 людини містить вісім екзонів, причому екзон 1, який не кодує та екзони 2–8, що кодують білок IL-33. Крім повнорозмірної мРНК IL-33, у клітинах людини були виявлені декілька сплайс-варіантів IL-33, які отримані альтернативним сплайсингом деяких або всіх екзонів. Білок IL-33 можна розділити на три функціональні домени: ядерний домен, центральний домен та домен IL-1-подібного цитокіну (рис. 1).

Ядерний домен (амінокислоти 1–65 у людини) кодується екзонами 2–3 і містить хроматин-зв'язуючий мотив (амінокислоти 40–58). Центральний домен (амінокислоти 66–111 у людини) кодується екзоном 4 і містить ділян-

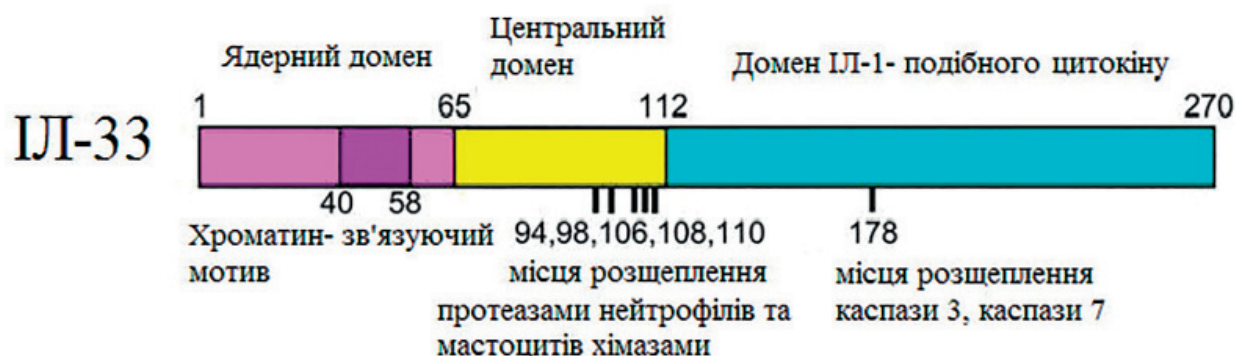


Рис. 1. Будова ІЛ-33 та механізми його позаклітинного вивільнення [5]

ки розщеплення, які чутливі до протеаз, отриманих з нейтрофілів та мастоцитів. ІЛ-1-подібний цитокіновий домен (амінокислоти 112–270 у людини) кодується екзо-нами 5–8, зв'язується з ST2 на клітинах-мішенях та опосередковує діяльність цитокінів [5, 6].

ІЛ-33 синтезується у вигляді попередника, у базових умовах білок зберігається в клітинному ядрі як повнорозмірний з молекулярною масою 30 кДа. Дана ядерна локалізація має вирішальне значення для запобігання негативних впливів цього цитокіну на організм. Повнорозмірна форма ІЛ-33 служить регулятором генів, локалізованих у ядрах, тоді як зріла молекула ІЛ-33 служить цитокіном після вивільнення в позаклітинний простір після настання травми тканини [7]. ІЛ-33 не має класичної сигнальної послідовності для направлення цито-

кіну до секреторного шляху ендоплазматичного ретику-лума Гольджі. Після відщеплення пропептида під дією каспази 1 перетворюється в зрілий білок (активна форма) масою 18 кДа. ІЛ-33 функціонує як селективний хемоатрактант Т-хелперів типу 2 (Th2) і посилює експресію IL-5 і IL-13 в Th2-поляризованих клітинах in vitro, приводячи до серйозних патологічних змін в слизовій оболонці з епітеліальною гіперплазією і інфільтрацією нейтрофілів. Крім того, виявлено, що ІЛ-33 активує мієлоїдні дендритні клітини, що зумовлюють виділення Т-лімфоцитів і безпосередньо стимулюють нативні CD4+ клітини для диференціювання в Т-хелпери 2 порядку, як наслідок — внесок у Th2-орієнтоване алергічне запалення. Важливо, що ІЛ-33 описаний як хроматин-пов'язаний транскрипційний регулюючий фактор [8].

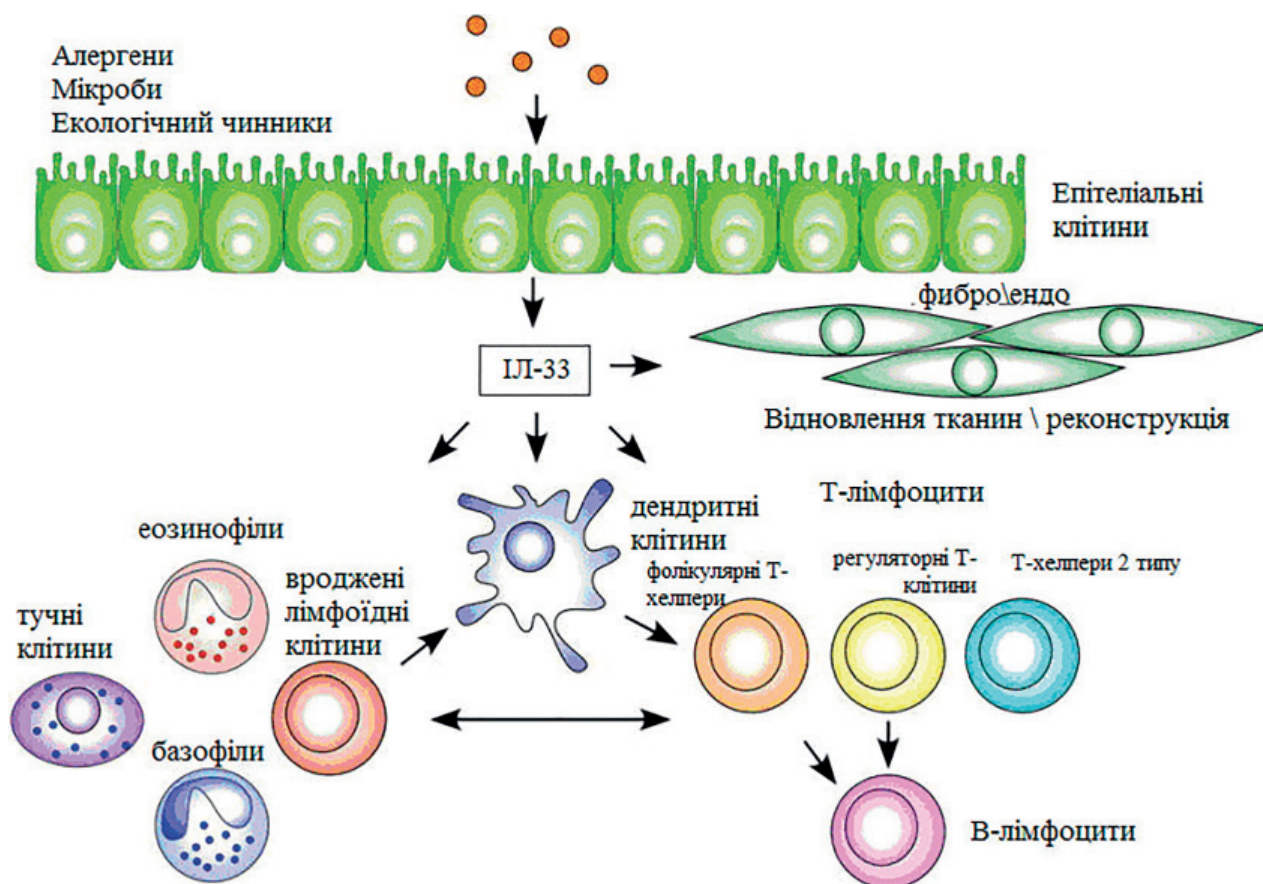


Рис. 2. Роль епітеліального ІЛ-33 у імунних реакціях слизових оболонок [5]

Синтезований ІЛ-33 може не проходити стадію дозрівання і діяти в ролі фактора транскрипції, завдяки наявності у пропептида сигнальної послідовності для ядерної локалізації.

ІЛ-33, який продукується і зберігається в ядрі, пасивно вивільняється при некрозі, коли клітини втрачають цілісність плазматичної та ядерної мембрани. Після апоптозу ІЛ-33 зберігається всередині клітин та інактивується апоптичними протеазами, такими як каспаза 3 і каспаза 7. Альтернативно, клітинний стрес, який викликаний впливом факторів навколишнього середовища, індукує клітинну активацію та посттрансляційну модифікацію ядерного ІЛ-33 для видалення ядерної області та центрального домену. Модифікований ІЛ-33, швидше за все, активно виділяється позаклітинно структурними клітинами [5].

ІЛ-33 продукується фібробластами, дендритними клітинами, тучними клітинами, макрофагами, остеобластами, епітеліальними клітинами, адипоцитами, преадипоцитами та ендотеліоцитами жирової тканини. Основними клітинами-мішенями є ті, на поверхні яких наявний рецептор ST2: базофіли, тучні клітини, еозинофіли, макрофаги, Т-лімфоцити, В-лімфоцити, епітеліальні клітини, фібробласти [10]. ІЛ-33 спочатку був описаний як індуктор імунних реакцій типу 2, активізуючи Т хелпери 2 типу та тучні клітини. Тепер наводяться дані, що ІЛ-33 також виразно стимулює вроджені лімфоїдні клітини групи 2 (ILC2), регулюючи Т клітини (Treg), Th1 клітини, CD8 + Т-клітини та природні кілери (NK). Ця плейотропна природа відбивається на ролі ІЛ-33 у тканинному та метаболічному гомеостазі, інфекції, запаленні та раковому процесі [5].

Функції інтерлейкіну-33 в організмі людини доволі значимі, зокрема, як зазначалось раніше, він сприяє розвитку вродженої імунної відповіді та адаптивної імунної відповіді, бере участь у здійсненні противірусного захисту, полегшує метаболізм глюкози, сприяє репарації тканин (рис. 2).

Екстрацелюлярно ІЛ-33 швидко окислюється. Процес окислення призводить до утворення двох дисульфідних містків та зміни конформації молекули, що перешкоджає його зв'язуванню з його ST2 рецептором. Вважається, що це обмежує діапазон і тривалість дії ІЛ-33 в організмі. Також молекула ІЛ-33 може індукувати та посилювати експресію ІЛ-6 та ІЛ-8 в клітинах бронхіального епітелію людини [11].

Це цитокін із широким спектром переважно паракринних ефектів, який відіграє значну роль у різноманітних як фізіологічних, так і патофізіологічних процесах, включаючи модуляцію процесів запалення шляхом регуляції диференціації та функціонування Т-хелперів і макрофагів, ремоделювання тканин та зростання клітин, впливає на ангиогенез, атерогенез, перебіг ожиріння [12].

ІЛ-33 виступає як важливий імуномодулятор з плейотропною активністю, а також відіграє важливу роль в алергічних, фіброзних, інфекційних та хронічних запальних захворюваннях.

Як член сім'ї ІЛ-1, ІЛ-33 є потужним індуктором імунної відповіді 2 типу, яка регулюється Th2 і закінчується

утворенням плазматичних клітин (продуцентів антитіл) через його рецептор ST2 (IL1RL1). ІЛ-33 здійснює свою функцію через гетеродимерний рецептор, який складається з однієї молекули ST2 та одного додаткового білка IL-1R (IL-1RAcP). ST2 є членом родини Toll-подібних рецепторів, заснованим на функції його внутрішньоклітинного домену TIR, але його позаклітинна область складається з доменів імуноглобуліну. Ген виявлений на довгому плечі хромосоми 2 (2q12). Він кодує білок з 556 амінокислот (молекулярна маса 63,358 Да). Білок ST2 має дві ізоформи: розчинна форма (sST2) і зв'язана з мембраною рецепторна форма (ST2-рецептор або ST2L, CD8). sST2 та ST2L демонструють діаметрально протилежні ефекти щодо запальних реакцій. ST2L високо експресується на імунних ефекторних клітинах та легеневого епітелію і відіграє вирішальну роль у запуску запалення, на відміну від секретованого sST2, який може зв'язувати ІЛ-33, внаслідок чого володіє протизапальним ефектом. sST2 являє собою усичений розчинний рецептор, який може бути виявлений в сироватці крові. Розчинна sST2 проявляє свою дію як «рецептор-пастка» для ІЛ-33. sST2 зв'язує ІЛ-33 і видаляє цей білок, що не дає можливості ІЛ-33 взаємодіяти з ST2L [9, 13]. ST2L являє собою класичний тип мембранного рецептора, який містить три позаклітинні IgG подібні домени, трансмембранний домен і внутрішньоклітинний Toll/ІЛ-1 рецепторний (TIR) домен [14]. Функціональним лігандом ST2L є ІЛ-33. ІЛ-33 вивільняється з клітин переважно в момент їх пошкодження або некротичної загибелі і зв'язується з ST2L на мембранах клітин. Встановлено, що ST2L опосередковує ефекти ІЛ-33, тоді як надмірний вміст sST2 призводить до активації процесів фіброзування. Фізіологічна роль ST2 полягає в двох важливих механізмах: діє як протектор (оборотний процес ремоделювання (фіброзу) і гіпертрофії) та здійснює імунну відповідь при запаленні. Дослідження на тваринах показали, що sST2 може надавати захисну функцію при гострому ушкодженні легенів і алергічній астмі, викликаній овальбуміном. Hacker et al. припускають, що sST2 відіграє критичну роль у протизапальному регуляторному механізмі на ранніх стадіях ХОЗЛ [15,16]. Повідомляється, що зміни в концентрації ST2 в сироватці крові відбуваються при алергічних і серцевих захворюваннях. Додатково, високі рівні експресії ІЛ-33, які відіграють важливу роль у респіраторних захворюваннях, були виявлені в тканинах легень. Рівні експресії ІЛ-33 значно підвищені при бронхіальній астмі, а клітини епітелію бронхів є важливим джерелом ІЛ-33. Хоча у пацієнтів з ХОЗЛ були зареєстровані підвищені рівні sST2, зв'язок і функція шляху ІЛ-33 у патогенезі цього захворювання залишаються невідомими [17]. Ступінь підвищення рівня біомаркера залежить від віку, а також асоціюється з наявністю супутніх захворювань: цукрового діабету та артеріальної гіпертензії.

На підставі багатьох досліджень додатково було встановлено, що підвищення рівня sST2, що зумовлене механічним розтягненням кардіоміоцитів, позиціонується як новий маркер кардіального стресу, фіброзу та структурного ремоделювання серцевого м'язу. Цей білок може експресуватися в життєздатному міокарді, який схильний до стресу [17–20].

Відомо, що в якості негативного регулятора ІЛ-33/ST2 сигнального шляху виступає TIR8 (також відомий як SIGIRR), який в процесі димеризується з ST2L і в кінцевому результаті пригнічує біологічну активність ІЛ-33 [22]. sST2 виділяється фібробластами, макрофагами, моноцитами в присутності LPS, TNF- α , ІЛ-1, або клонів Th2-клітини. sST2 інгібує зв'язування ІЛ-33 з його рецептором і становить негативний регулятор його діяльності [23].

Критична функція сигналізації ІЛ-33/ST2 при алергічних запаленнях ілюструється тим, що ІЛ-33 та ST2 є одними з найбільш висококопійованих локусів сприйнятливості для запальних захворювань.

Імунна відповідь, в якій беруть участь Th1 клітини, характеризуються проліферацією і активацією клітин за допомогою впливу певних інтерлейкінів, включаючи ІЛ-12 і ІЛ-18. Активовані Th1 клітини вивільняють характерні цитокіни, такі як ІЛ-2 і інтерферон-гамма (INF γ) у відповідь на патогени. Результати досліджень показують, що ІЛ-33 може сприяти диференціації Th1 клітин за допомогою наступних механізмів:

1) ІЛ-33 сигнали, що сприяють диференціації Th1, залежать від ІЛ-12 і ST2. Про це свідчить спостереження, що сам ІЛ-33 не може поляризувати Th1 клітини, але може зробити це шляхом потенціювання функції ІЛ-12;

2) ІЛ-33 і ІЛ-12 можуть синергізуватися шляхом посилення як експресії ST2, так і IL-12R у ранніх активованих CD4 + Т-клітинах. Експресія ST2 індукуюється під час ранньої поляризації клітин Th1 в CD4 + Т-клітинах за допомогою передачі сигналів ІЛ-33 і ІЛ-12, яка поступово інгібується, коли клітини Th1 повністю дозрівають. Таким чином, хоча він може сприяти розвитку клітин Th1, малоймовірно, що ІЛ-33 робить глибокий вплив на зрілі клітини Th1;

3) Сигнальний шлях, за допомогою якого ІЛ-33 посилює поляризацію Th1, до цих пір невідомий. Виявлено, що MyD88 необхідний для індукованого ІЛ-33 і ІЛ-12 розвитку Th1-клітин і продукції INF- γ [24]. ST2 експресується тільки на ефекторних CD8 + Т-клітинах або поляризованих Th1-клітинах, але не на раніше активованих CD8 + Т-клітинах. Ці данні підкреслюють потенційну важливість для ІЛ-33 посилення антигенспецифічної відповіді типу 1 шляхом стимулювання функції клітин Th1 при адаптивному імунітеті і при запальних захворюваннях [25].

В той час як ІЛ-33 може безпосередньо викликати астматичну відповідь, викликану впливом диму, ІЛ-33, що вивільняється з епітелію супутніми інфекціями, ймовірно, активує відповідь 1 типу за допомогою диференціальної модуляції експресії ST2 на ILC2, макрофагів і NK клітин.

Рівень ІЛ-33 та експресія ST2L підвищуються у пацієнтів з астмою [26, 27].

ІЛ-33 / ST2L бере участь в патогенезі алергічних запальних порушень шляхом активації тучних клітин і Th2-клітин. TIR домен є внутрішньоклітинним доменом ST2L, який взаємодіє з MYD88, що відіграє вирішальну роль при передачі сигналу. Нещодавнє дослідження показало, що незмістовні SNCs у домені TIR ST2 стимулюють ІЛ-33/ST2L. Наявні SNP посилюють проксимальну та дистальну промоторну активність ST2. Дані генетичні дослідження підтверджують гіпотезу про те, що ІЛ-33 /

ST2 сприяє патогенезу астми [28].

Астма є складним хронічним запальним захворюванням дихальних шляхів, на яке мають вплив генетичні і екологічні фактори. Дослідження широкої асоціації геному (GWAS) показали, що ген, який кодує ІЛ-33 і ST2 є основним локусом сприйнятливості для астми людини [29]. Є дані, що SNP також позитивно корелює із сироватковим IgE. SNP розміщений 32-kbp на проксимальному рівні до початкового кодону ІЛ-33 був суттєво асоційований як з еозинофілією, так і з астмою, за винятком неатопічного фенотипу. Система ІЛ-33/ST2 також може брати участь в фіброзній реакції на пошкодження тканини. Експресія ST2 поступово збільшується одночасно з іншими Th2-асоційованими цитокінами в легеневій тканині, а також в альвеолярному епітелії після впливу легеневого токсину. Відповідно до цього висновку, у пацієнтів з гострим загостренням ідіопатичного легеневого фіброзу підвищені сироваткові рівні sST2, в порівнянні зі стійким захворюванням [30].

Алергічне запалення зумовлене дисбалансом Th1 та Th2 лімфоцитами. Th1-лімфоцити зазвичай ініціюють імунну відповідь, виробляючи ІЛ-2 та INF- γ у відповідь на алергени. Т-2-лімфоцити продукують прозапальні цитокіни, включаючи ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-9, ІЛ-13. ІЛ-4 та ІЛ-13 необхідні для розвитку Th2-клітини та регуляції вироблення імуноглобуліну Е (IgE). Крім того, IgE та Th2 стимулюють тучні клітини, базофіли та еозинофіли, які продукують гістамін і простагландини; таким чином, вони виступають зв'язуючою ланкою при подальшій реакції імунітету на запалення [31].

Респіраторна інфекція є загальною рисою основних захворювань дихальних шляхів людини, таких як астма і хронічне обструктивне захворювання легень, але точний зв'язок між гострою інфекцією і хронічною хворобою легень, як і раніше, не визначений. Було показано в експериментальних дослідженнях, що вірус парагрипу індукував окрему популяцію епітеліальних клітин дихальних шляхів, здатних стійко продукувати ІЛ-33. Отримані результати можуть служити новою парадигмою для пояснення ролі вірусної інфекції та вродженої імунної системи при хронічних захворюваннях легень, заснованої на впливі довгострокових епітеліальних клітин-попередників, запрограмованих на надмірне виробництво ІЛ-33. Подальші дослідження необхідні для того, щоб усунути основи такого перепрограмування після пологів та розробити способи корекції і тим самим відновити імунну функцію слизової оболонки дихальних шляхів [32]. При цьому важливу роль займає вплив сигаретного диму. Дим та інфекція являються основними факторами хронічного обструктивного захворювання легень, впливають на мікрооточення легень, що призводить до загострення прозапальних захворювань, викликаних ІЛ-33.

Історія куріння вважається найбільш важливим чинником, який веде до хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ). Крім того, у невеликої частини некурців також розвивається ХОЗЛ, а ряд людей, які мають часте запалення дихальних шляхів у дитячому віці можуть також мати ХОЗЛ пізніше в житті. Ці фактори свідчать про сімейний, генетичний компонент хвороби.

Поліморфізми, викликані мутаціями в локусах генів, можуть бути пов'язані з патогенезом ХОЗЛ, а множинні гени можуть сприяти патогенезу ХОЗЛ [33, 34].

Доведено, що сигаретний дим змінює мікросередовище, сприяючи альтернативній ІЛ-33-залежній посиленій прозапальній відповіді на інфекцію, що веде до загострення ХОЗЛ. Дим необхідний для посилення експресії ІЛ-33 в епітелії, а вірусна інфекція призводить до вивільнення ІЛ-33 в бронхіально-альвеолярний лаваж. Після спостереження, що ST2 вибірково експресується на Th2 клітинах, а не на Th1 клітинах і що ІЛ-33 переважно активує Th2 клітини, ІЛ-33 був тісно пов'язаний з імунною відповіддю 2 типу. Кілька недавніх досліджень Kearley et al. також показують, що ІЛ-33 може активувати NK-клітини, щоб продукувати Th1-подібний цитокін INF- γ . До сих пір немає повідомлень про пряму активацію Th1 клітин. Однак, як припускає Kearley et al. (2015) ІЛ-33, ймовірно, є плейотропним цитокіном, функція якого виходить за рамки відповіді 2 типу при поєднанні з іншими цитокінами в мікрооточенні (наприклад, викликаному димом і інфекцією в легенях), при відсутності якого ІЛ-33 міг би викликати відповідь 2 типу [35]. Гени інших інтерлейкінів, що належать до сімейства ІЛ-1, вивчалися з метою визначення ролі в прогресуванні респіраторних захворювань, зокрема ХОЗЛ. ІЛ-1 α і ІЛ-1 β є двома важливими прозапальними цитокінами, тоді як антагоніст рецептора ІЛ-1 (ІЛ1RN) є природним протизапальним агентом. Був зареєстрований SNP (C511T) в промоторній області гена ІЛ-1 β і пента-алельний поліморфізм в інтроні 2 гена ІЛ1RN [36]. Joos L. et al. не виявили жодних асоціацій генотипів ІЛ-1 зі швидкістю зниження функції легенів у курців, проте вони спостерігали значний внесок гаплотипів ІЛ1RN / ІЛ1- β у цих індивідуумів [37].

ІЛ-33 має індивідуальну генетичну мінливість внаслідок існування однонуклеотидних поліморфізмів (Single nucleotide polymorphism, SNP) rs 11792633, rs 7044343, rs 11792633, rs 928413, rs 1342326, rs 7025417, котрі асоціюються з захворюваннями ЦНС, серцево - судинної системи, алергічними станами [38,39].

Результати іншого дослідження показують, що Т-алель rs7044343 ІЛ-33 може бути маркером чутливості до передчасної ІХС та центральному ожирінні. Поліморфізм rs7044343 може бути залучений до регуляції продукції ІЛ-33 [40].

Дослідження показало, що маркерами підвищеного ризику розвитку алергічного риніту були алель А і генотип GA поліморфного локусу rs3939286 гена ІЛ-33 [41].

У двох дослідженнях, в яких брало участь більше 6000 хворих на рак легень європейського походження, алель rs1051730 (Т) був вірогідно пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку захворювання. Наявність однієї копії (генотипу rs1051730 (С; Т)) збільшило ризик розвитку раку легень приблизно в 1,3 рази, а наявність двох копій (індивідууми rs1051730 (Т; Т)) представляло збільшення ризику в 1,8 рази. До 14 % випадків раку легень може бути пов'язано з цим алелем.

Припускають, що поліморфізм ІЛ-33 може діяти на його продукцію, концентрацію і фізіологічну активність при ХОЗЛ [42]. Важливою є здатність ІЛ-33 впливати на поляризацію макрофагів [43].

Присутність алеля G rs4331426 визначає підвищену сприйнятливості до інфекції *Mycobacterium tuberculosis*. Rs4331426 розташований в геномній області, яка позбавлена кодуєчих білки генів. Деякі дослідження геномних асоціацій продемонстрували, що особи, які мають поліморфний варіант SNP, розташовані в некодуєчій ділянці хромосом, дуже сприйнятливі до деяких захворювань. Наприклад, делеція хромосоми 8p і приріст 8q відносно рідкісні при ранній стадії раку передміхурової залози [44].

Зробивши детальний аналіз літературних джерел, відзначимо, що участь інтерлейкіну-33 та його рецептора ST2 у регуляції імунного запалення при легеневої патології на даний час недостатньо вивчена. Необхідним є подальше поглиблене вивчення ролі ІЛ-33, рецептора ST2 та поліморфізмів їх генів в механізмах запалення та клінічному перебігу бронхолегеневих захворювань.

ЛІТЕРАТУРА

1. Барабанова ЕН. GOLD (2017): что и почему изменилось в глобальной стратегии лечения хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2017;27(2):274–282.
2. Pocket guide to COPD diagnosis, management and prevention, A Guide for Health Care Professionals 2019 edition. Available at: <https://goldcopd.org/>
3. Lopez AD. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. Eur. Respir. J. 2006;27(2):397–412.
4. Гуменюк МІ, Ігнат'єва ВІ, Матвієнко ЮО та ін. Маркери системного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Укр. пульмонолог. журнал. 2014;3:33–36.
5. Drake LY, Kita H. IL-33: Biological Properties, Function and Roles in Airway Disease. Immunol Rev. 2017;278(1):173–184.
6. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, et al. 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;23(5):479–490.
7. Liew FY, Pitman NI, McInnes IB. Disease-associated functions of IL-33: the new kid in the IL-1 family. Nat Rev Immunol. 2010Feb;10(2):103–110.
8. Murakami-Satsutani N, Ito T, et al. IL-33 Promotes the Induction and Maintenance of Th2 Immune Responses by Enhancing the Function of OX40 Ligand. Allergology International. 2014;63:443–455.
9. Kotsiou OS, Gourgoulis KI, Zarogiannis SG. IL-33/ST2 Axis in Organ Fibrosis Front Immunol. 2018;9:2432.
10. Liew FY, Girard JP, Turmquist HR. Interleukin-33 in health and disease. Nature Reviews Immunology. 2016;16:676–689.
11. Fattori V, Borghi SM, Waldiceu A. IL-33/ST2 signaling boosts inflammation and pain. J. PNAS. 2017;114.

REFERENCES

1. Barabanova YeN. GOLD (2017): что и почему изменилось в глобальной стратегии лечения хронической обструктивной болезни легких (GOLD (2017): what and why has changed in the global treatment strategy for chronic obstructive pulmonary disease). Pulmonologiya. 2017;27(2):274–282.
2. Pocket guide to COPD diagnosis, management and prevention, A Guide for Health Care Professionals 2019 edition. Available at: <https://goldcopd.org/>
3. Lopez AD. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. Eur. Respir. J. 2006;27(2):397–412.
4. Gumenyuk MI, Ignatyeva VI, Matviyenko YuO, et al. Markery systemnogo zapalennya u khvorykh na khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya legen (Markers of systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease). Ukr. pulmonol. zhurnal. 2014;3:33–36.
5. Drake LY, Kita H. IL-33: Biological Properties, Function and Roles in Airway Disease. Immunol Rev. 2017;278(1):173–184.
6. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, et al. 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;23(5):479–490.
7. Liew FY, Pitman NI, McInnes IB. Disease-associated functions of IL-33: the new kid in the IL-1 family. Nat Rev Immunol. 2010Feb;10(2):103–110.
8. Murakami-Satsutani N, Ito T, et al. IL-33 Promotes the Induction and Maintenance of Th2 Immune Responses by Enhancing the Function of OX40 Ligand. Allergology International. 2014;63:443–455.
9. Kotsiou OS, Gourgoulis KI, Zarogiannis SG. IL-33/ST2 Axis in Organ Fibrosis Front Immunol. 2018;9:2432.

12. Ковальова ОМ, Гончарь ОВ. Интерлейкін-33 та особливості структурно-функціонального ремоделювання лівого шлуночка серця у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та ожирінням. Український кардіологічний журнал. 2014;1:56–61.
13. Boraschi D, Tagliabue A. The interleukin-1 receptor family. *Vitam Horm.* 2006;74:229–254.
14. Hacker S, Lambers C. Increased soluble serum markers caspase-cleaved cytokeratin-18, histones, and ST2 indicate apoptotic turnover and chronic immune response in COPD. *J Clin Lab Anal.* 2009;23:372–379.
15. Tworek D, Majewski S, et al. The association between airway eosinophilic inflammation and IL-33 in stable non-atopic COPD. *Respir Res.* 2018;19:108.
16. Xia J, Zhao J, Shang J, et al. Increased IL-33 expression in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2015Apr1;308(7):L619–L627.
17. Ciccone MM, Cortese F, Gesualdo M, et al. A novel cardiac bio-marker: ST2: a review. *Molecules.* 2013;18(12):15314–15328.
18. Lupu S, Agoston-Codea L. Soluble ST2 in ventricular dysfunction. *Adv. Clin. Chem.* 2014;69:139–159.
19. Shan KS, Maisel A. Novel biomarkers in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Failure Clin.* 2014;10:471–479.
20. Maisel A, Richards AM, Pasqual-Figal D, et al. Serial ST2 test-ing in hospitalized patients with acute heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2015;115:328–378.
21. Tung YC, Chu PH. Soluble ST2: a novel prognostic biomarker of heart failure. *Acta Cardiol. Sin.* 2014;30:501–503.
22. Garlanda C, Anders HJ, Mantovani A. TIR8/SIGIRR: an IL-1R/TLR family member with regulatory functions in inflammation and T cell polarization. *Immunol.* 2009 Sep;30(9):439–446.
23. Akdis M, Aab A, et al. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β , and TNF- α : Receptors, functions, and roles in diseases. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2016;138(4):984–1010.
24. Baumann C, Bonilla WV, Fröhlich A. T-bet- and STAT4-dependent IL-33 receptor expression directly promotes antiviral Th1 cell responses. *Proc.Natl. Acad. Sci. USA.* 2015;112:4056.
25. Komai-Koma M, Wang E, Kurowska-Stolarska M. Interleukin-33 promoting Th1 lymphocyte differentiation depends on IL-12. *Immunobiology.* 2016;221(3):412–417.
26. Oshikawa K, Yanagisawa K, Tominaga S, et al. Expression and function of the ST2 gene in a murine model of allergic airway inflammation. 2002; 32(10):1520–1526.
27. Moulin D, Donzé O, Talabot-Ayer D, et al. Interleukin (IL)-33 induces the release of pro-inflammatory mediators by mast cells. *Gabay CCytokine.* 2007;40(3):216–225.
28. Ho JE, Chen WY, Chen MH, et al. Common genetic variation at the IL1RL1 locus regulates IL-33/ST2 signaling. *J Clin Invest.* 2013;123(10):4208–4218.
29. Savenije OE, Mahachie John JM, Granell R, et al. Association of IL33-IL-1 receptor-like 1 (IL1RL1) pathway polymorphisms with wheezing phenotypes and asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Jul;134(1):170–177.
30. Tajima S, Oshikawa K, Tominaga S. The increase in serum soluble ST2 protein after exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Sugiyama.* 2003;124(4):1206–1214.
31. Zhao J, Zhao Y, Rev C. Interleukin-33 and its Receptor in Pulmonary Inflammatory Diseases. *Immunol.* 2015;35(6):451–461.
32. Holtzman J, Byers D, Brett J-A, et al. Linking Acute Infection to Chronic Lung Disease. The Role of IL-33–Expressing Epithelial Progenitor Cells. *Annals of the American Thoracic Society.* 2014;11(5):S287–S291.
33. Tager I, Tishler PV, Rosner B. “Studies of the familial aggregation of chronic bronchitis and obstructive airways disease. *Int. J. Epidemiol.* 1978;7(1):55–62.
34. Kaidashev IP, Bousquet J. Scaling up strategies of the chronic respiratory disease programme of the European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing (Action Plan B3: Area 5). *Clin Transl Allergy.* 2016 Jul 29;6:29.
35. Kearley J, Silver J, Sanden C, et al. Cigarette Smoke Resets the Alarmin IL-33 in COPD. *Immunity.* 2015;42(3):401–403.
36. Giovine DFS, Takhsh E, Blakemore AI, Duff GW. Single base polymorphism at -511 in the human interleukin-1 beta gene (IL1 beta). *Hum. Mol. Genet.* 1992;1:450–450.
37. Joos L, He JQ, Shepherdson MB, et al. The role of matrix metalloproteinase polymorphisms in the rate of decline in lung function. *Hum. Mol. Genet.* 2002;11:569–576.
38. Kordi-Tamandani DM, Bahrami AR, Sabbaghi-Ghale R, et al. Analysis of IL-33 gene polymorphism (rs11792633 C/T) and risk of schizophrenia. *Mol Biol Res Commun.* 2016;5(1):45–48.
39. López-Mejías R, Genre F, Remuzgo-Martínez S, et al. Influence of elevated-CRP level-related polymorphisms in non-rheumatic caucasians on the risk of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Sci Rep.* 2016;6:31979.
40. Angeles-Martínez Javier, Posadas-Sánchez Rosalinda, Llorente Luis et al. 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).
41. Багаудинова ЭГ, Каримов ДО, Мухаммадиева ГФ, и др. Роль полиморфного локуса rs3939286 гена IL33 в развитии аллергического ринита у работников аллергоопасных производств. *Иммунология.* 2016;37(2).
42. Xia J, Zhao J, Shang J, et al. Increased IL-33 expression in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2015;308(7):L619–L627.
43. Dohi E, Eric Y, Indigo VL, et al. Behavioral Changes in Mice Lacking Interleukin-33. *eNeuro.* 2017;4(6):0147–17.
44. Lee SW, Lin CY, Chuang TY, et al. SNP rs4331426 in 18q11.2 is associated with susceptibility to tuberculosis among female. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection.* 2016;49(3):436–438.
45. Liew FY, Girard JP, Turnquist HR. Interleukin-33 in health and disease. *Nature Reviews Immunology.* 2016;16:676–689.
46. Fattori V, Borghi SM, Waldiceu A. IL-33/ST2 signaling boosts inflammation and pain. *Jr.PNAS.* 2017;47:114.
47. Kovalova OM, Gonchar OV. *Interleukin-33 ta osoblyvosti strukturno-funktsionalnogo remodeluvannya livogo shlunochka sertsya u patsiyentiv z gipertonichnoyu khvoroboyu ta ozhyrinniam* (Interleukin-33 and features of structural and functional remodeling of the left ventricle in patients with hypertension and obesity). *Ukrayinskyi kardiologichnyi zhurnal.* 2014;1:56–61.
48. Boraschi D, Tagliabue A. The interleukin-1 receptor family. *Vitam Horm.* 2006;74:229–254.
49. Hacker S, Lambers C. Increased soluble serum markers caspase-cleaved cytokeratin-18, histones, and ST2 indicate apoptotic turnover and chronic immune response in COPD. *J Clin Lab Anal.* 2009;23:372–379.
50. Tworek D, Majewski S, et al. The association between airway eosinophilic inflammation and IL-33 in stable non-atopic COPD. *Respir Res.* 2018;19:108.
51. Xia J, Zhao J, Shang J, et al. Increased IL-33 expression in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2015Apr1;308(7):L619–L627.
52. Ciccone MM, Cortese F, Gesualdo M, et al. A novel cardiac bio-marker: ST2: a review. *Molecules.* 2013;18(12):15314–15328.
53. Lupu S, Agoston-Codea L. Soluble ST2 in ventricular dysfunction. *Adv. Clin. Chem.* 2014;69:139–159.
54. Shan KS, Maisel A. Novel biomarkers in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Failure Clin.* 2014;10:471–479.
55. Maisel A, Richards AM, Pasqual-Figal D, et al. Serial ST2 test-ing in hospitalized patients with acute heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2015;115:328–378.
56. Tung YC, Chu PH. Soluble ST2: a novel prognostic biomarker of heart failure. *Acta Cardiol. Sin.* 2014;30:501–503.
57. Garlanda C, Anders HJ, Mantovani A. TIR8/SIGIRR: an IL-1R/TLR family member with regulatory functions in inflammation and T cell polarization. *Immunol.* 2009 Sep;30(9):439–446.
58. Akdis M, Aab A, et al. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β , and TNF- α : Receptors, functions, and roles in diseases. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2016;138(4):984–1010.
59. Baumann C, Bonilla WV, Fröhlich A. T-bet- and STAT4-dependent IL-33 receptor expression directly promotes antiviral Th1 cell responses. *Proc.Natl. Acad. Sci. USA.* 2015;112:4056.
60. Komai-Koma M, Wang E, Kurowska-Stolarska M. Interleukin-33 promoting Th1 lymphocyte differentiation depends on IL-12. *Immunobiology.* 2016;221(3):412–417.
61. Oshikawa K, Yanagisawa K, Tominaga S, et al. Expression and function of the ST2 gene in a murine model of allergic airway inflammation. 2002; 32(10):1520–1526.
62. Moulin D, Donzé O, Talabot-Ayer D, et al. Interleukin (IL)-33 induces the release of pro-inflammatory mediators by mast cells. *Gabay CCytokine.* 2007;40(3):216–225.
63. Ho JE, Chen WY, Chen MH, et al. Common genetic variation at the IL1RL1 locus regulates IL-33/ST2 signaling. *J Clin Invest.* 2013;123(10):4208–4218.
64. Savenije OE, Mahachie John JM, Granell R, et al. Association of IL33-IL-1 receptor-like 1 (IL1RL1) pathway polymorphisms with wheezing phenotypes and asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Jul;134(1):170–177.
65. Tajima S, Oshikawa K, Tominaga S. The increase in serum soluble ST2 protein after exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Sugiyama.* 2003;124(4):1206–1214.
66. Zhao J, Zhao Y, Rev C. Interleukin-33 and its Receptor in Pulmonary Inflammatory Diseases. *Immunol.* 2015;35(6):451–461.
67. Holtzman J, Byers D, Brett J-A, et al. Linking Acute Infection to Chronic Lung Disease. The Role of IL-33–Expressing Epithelial Progenitor Cells. *Annals of the American Thoracic Society.* 2014;11(5):S287–S291.
68. Tager I, Tishler PV, Rosner B. “Studies of the familial aggregation of chronic bronchitis and obstructive airways disease. *Int. J. Epidemiol.* 1978;7(1):55–62.
69. Kaidashev IP, Bousquet J. Scaling up strategies of the chronic respiratory disease programme of the European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing (Action Plan B3: Area 5). *Clin Transl Allergy.* 2016 Jul 29;6:29.
70. Kearley J, Silver J, Sanden C, et al. Cigarette Smoke Resets the Alarmin IL-33 in COPD. *Immunity.* 2015;42(3):401–403.
71. Giovine DFS, Takhsh E, Blakemore AI, Duff GW. Single base polymorphism at -511 in the human interleukin-1 beta gene (IL1 beta). *Hum. Mol. Genet.* 1992;1:450–450.
72. Joos L, He JQ, Shepherdson MB, et al. The role of matrix metalloproteinase polymorphisms in the rate of decline in lung function. *Hum. Mol. Genet.* 2002;11:569–576.
73. Kordi-Tamandani DM, Bahrami AR, Sabbaghi-Ghale R, et al. Analysis of IL-33 gene polymorphism (rs11792633 C/T) and risk of schizophrenia. *Mol Biol Res Commun.* 2016;5(1):45–48.
74. López-Mejías R, Genre F, Remuzgo-Martínez S, et al. Influence of elevated-CRP level-related polymorphisms in non-rheumatic caucasians on the risk of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Sci Rep.* 2016;6:31979.
75. Angeles-Martínez Javier, Posadas-Sánchez Rosalinda, Llorente Luis et al. 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).
76. Багаудинова ЭГ, Каримов ДО, Мухаммадиева ГФ, и др. Роль полиморфного локуса rs3939286 гена IL33 в развитии аллергического ринита у работников аллергоопасных производств. *Иммунология.* 2016;37(2).
77. Xia J, Zhao J, Shang J, et al. Increased IL-33 expression in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2015;308(7):L619–L627.
78. Dohi E, Eric Y, Indigo VL, et al. Behavioral Changes in Mice Lacking Interleukin-33. *eNeuro.* 2017;4(6):0147–17.
79. Lee SW, Lin CY, Chuang TY, et al. SNP rs4331426 in 18q11.2 is associated with susceptibility to tuberculosis among female. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection.* 2016;49(3):436–438.