

В.Н.Минеев, Л.Н.Сорокина, В.И.Трофимов, М.А.Нёма, В.А.Иванов

Рецепторы к интерлейкину-4 и -13: строение, функция и генетический полиморфизм

Кафедра госпитальной терапии им. акад. М.В.Чернуцкого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6 / 8

V.N.Mineev, L.N.Sorokina, V.I.Trofimov, M.A.Nyoma, V.A.Ivanov

Interleukin-4 and interleukin-13 receptors: structure, function and genetic polymorphism

Key words: bronchial asthma, interleukin-4, interleukin-13, lymphocytes, interleukin receptors.

Ключевые слова: бронхиальная астма, интерлейкин-4, интерлейкин-13, лимфоциты, рецепторы к интерлейкинам.

Бронхиальная астма (БА) считается заболеванием, основную роль в развитии которого играет воспаление. Также известно, что медиаторами в этом процессе служат синтезируемые иммунокомпетентными клетками молекулы, в частности цитокины.

Одними из ключевых цитокинов в патогенезе аллергических заболеваний, в т. ч. аллергической БА, считают интерлейкин-4 (IL-4) и интерлейкин-13 (IL-13) [1]. IL-4 впервые был описан *M.Howard et al.* в 1982 г. как фактор, вызывавший стимуляцию пролиферации В-лимфоцитов и их синтетической активности, поэтому изначально именовался В-клеточным ростовым фактором, В-стимулирующим фактором и В-клеточным дифференцировочным фактором. Затем было выявлено, что данный медиатор также стимулирует пролиферацию и функциональную активность некоторых типов Т-лимфоцитов. В 1986 г. этому цитокину присвоили название "IL-4".

IL-13 обладает биологической активностью, во многом сходной с активностью IL-4. Изучение его биологических функций показало, что между этими 2 цитокинами есть и принципиальные различия. IL-13 и IL-4 сходным образом стимулируют функцию В-лимфоцитов и моноцитов / макрофагов, однако IL-13 абсолютно не влияет на Т-лимфоциты, т. к. Т-клетки не экспрессируют его рецепторы [2].

IL-13 продуцируется дифференцированными, цитотоксическими Т-лимфоцитами и НК-клетками, а также активированными В-лимфоцитами и активированными тучными клетками, базофилами и эозинофилами, гладкомышечными клетками верхних дыхательных путей человека [2–4].

IL-4 синтезируется активированными Т-хелперами 2-го типа (Th2), базофилами, тучными клетками, в меньшей степени — цитотоксическими Т-лимфоцитами, эозинофилами и в силу своей природы выступает как плейотропный регулятор, т. к. взаимодействует с самыми разнообразными типами клеток (В-лимфоцитами, Т-лимфоцитами, НК-клетками, макрофагами, базофилами, тучными клетками, эозинофилами, нейтрофилами, фибробластами) [2].

Также существуют гипотезы о прямом влиянии интерлейкинов на бронхиальную ткань, ведущем к развитию гиперреактивности бронхов и прогрессированию заболевания [5, 6]. В частности, было показано, что IL-13, функционально близкий к IL-4, способен вызывать гиперреактивность бронхов без развития эозинофилии, гиперпродукции слизи и IgE-опосредованных эффектов [7, 8] (IgE — иммуноглобулин E).

W.K.Ip et al. выявили, что IL-4 и IL-13 способны вызывать в бронхиальном эпителии повышенную экспрессию и секрецию фактора хемотаксиса моноцитов-1, который имеет большое значение в формировании гиперреактивности бронхов [9].

Основными функциями IL-4 являются стимуляция дифференцировки «наивных» CD4⁺-лимфоцитов (Т-хелперов — Th0) в Th2 и индукция «переключения» В-лимфоцитов, в результате чего В-клетки дифференцируются в плазмциты, в то время как главная роль IL-13 — индукция синтеза IgE.

Th2-лимфоциты играют важную роль в патогенезе аллергической БА и в индукции воспаления в тканях дыхательных путей. Цитокины, синтезируемые Th2-лимфоцитами, такие как IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13 активно участвуют в регуляции атопических явлений, иммунном ответе, опосредованном IgE, и других процессах взаимодействия элементов воспалительного процесса [10, 11].

Общеизвестен и тот факт, что при БА происходит сдвиг дифференцировки Th0 в сторону Th2 [11–13].

Проведение сигнала IL-4 и IL-13 обеспечивается внутриклеточными сигнальными системами. Цитокиновый сигнал проводится от мембраны в ядро клетки через систему JAK-STAT [14, 15], которая представлена ферментами Янус-киназами и белками группы STAT (сигнальные трансдукторы и активаторы транскрипции).

Янус-киназы, активируясь при связывании рецептора с лигандом, фосфорилируют внутриклеточные части рецептора, создавая сайты для связывания со STAT-белком.

В частности, сигнал от IL-4 и IL-13 передается с помощью белка STAT6. Также проведение сигнала возможно через IRS-2-путь (путь субстрата инсулинового рецептора-2) [16].

Для IL-4 идентифицировано 2 типа рецепторов: один состоит из α -субъединицы (IL-4R α) и общей для других цитокиновых рецепторов γ -цепи (*gamma chain*, *gammas*, *gamma* (с), γ C), другой — из IL4R α и α -субъединицы-1 рецептора к IL-13 (IL-13R α -1). Второй тип рецептора способен передавать сигналы от 2 лигандов: IL-4 и IL-13, что и обеспечивает отчасти сходство их функций [5, 7, 17, 18].

Рецепторы к IL-4 экспрессированы на различных клетках: Т-лимфоцитах, В-лимфоцитах, моноцитах, макрофагах, эозинофилах, базофилах, эндотелиоцитах, фибробластах, эпителиальных клетках, дендритных клетках [19, 20].

Однако на Т-лимфоцитах 2-й тип рецептора отсутствует, и, таким образом, на них нет рецептора для IL-13, с чем и связано отсутствие воздействия этого цитокина на Т-лимфоциты [7].

Рецепторы к IL-13 экспрессированы на В-лимфоцитах, базофилах, эозинофилах, тучных клетках, эндотелиоцитах, фибробластах, моноцитах, макрофагах, на эпителиальных клетках дыхательных путей и гладкомышечных клетках [2].

Оба типа рецепторных комплексов действуют через JAK-STAT систему: IL-4R α ассоциирована с Jak1, γ C — с Jak3, а IL-13R α 1 связана с Tyk2 [11].

Второй механизм передачи сигнала IL-4 и IL-13 опосредован системой субстратов инсулинового рецептора (IRS) [12] и последующей активацией PI3-киназы. *M.H.Nicola et al.* [21] провели работу по сравнению способности клеток отвечать на цитокиновый сигнал в зависимости от типа рецепторов к IL-4, экспрессированных на мембране. IL-4 с высокой эффективностью влиял на клетки, которые экспрессировали оба типа рецептора, вызывая фосфорилирование по тирозину субстрата инсулинового рецептора 2 (IRS-2), опосредованное γ -цепью.

Стоит отметить, что существует избирательный рецептор только для IL-13, который представляет собой комплекс субъединиц IL-13R α 1 и IL-13R α 2. Последняя существует в мембранной и растворимой формах, препятствует проведению сигнала в клетку, а связываясь с IL-13, блокирует его активность, являясь своеобразной «ловушкой» [21].

IL-4R α имеет массу ~ 140 кДа и обладает высокой аффинностью к IL-4. Этот интегральный белок представлен 2 доменами, как и γ -цепь (γ C) массой ~ 64 кДа, общая для нескольких цитокинов (в т. ч. IL-2).

Существует и растворимая форма рецептора к IL-4 (sIL-4R), обнаруженная в биологических жидкостях. Она является изоформой IL-4R α , но содержит только внеклеточную часть IL-4R. Неизвестно на данный момент, продуцируется ли эта молекула активно при иммунном ответе или нет. *In vitro* sIL-4R блокирует связывание В-клетками IL-4, пролиферацию В-клеток и секрецию IgE, IgG1 [22]. *In vivo* sIL-4R угнетает продукцию IgE до 85 % у мышей, которым

вводили IgD-антитела [23], и уменьшает воспаление в дыхательных путях. Сравнительно недавно стала изучаться эффективность вводимого через небулайзер рекомбинантного растворимого человеческого IL-4R (shIL-4R) [24]. Самым значимым недостатком shIL-4R как лечебного препарата является отсутствие блокировки воздействия IL-13, который также является медиатором аллергического воспаления при БА. Однако имеются данные об усилении сигнала IL-4 при применении shIL-4R [24].

IL-13R α 1 эволюционно близка к γ -цепи [25], но имеет более узкую лигандную специфичность и образовалась из общего семейства путем приобретения N-концевого Ig-подобного домена (D1), который не найден в рецепторах, использующих γ -цепь, — этот домен необходим для связывания с IL-13, но не IL-4 [26]. Ранее считалось, что эта рецепторная субъединица служит только для связывания IL-13 [27] и не может передавать сигнал внутри клетки самостоятельно из-за небольшой величины цитоплазматического домена, а действует только через IL-4R α . Однако позднее было показано, что внутриклеточный домен длиной 60 аминокислотных остатков, в котором выделяют регион Box1, служащий для связи с Tyk2, имеет в своем составе 2 тирозиновых молекулы (Y-402 и Y-405), за которыми расположена последовательность для связывания и активации STAT3-белка [28].

R.Umeshita-Suyama et al. [29] показали, что экспрессия IL-13R α 1 позволяла обоим цитокинам (IL-13 и IL-4) активировать белок STAT3 в линии человеческих В-клеток, а С-конец IL-13R α 1 был необходим для активации Jak1, Tyk2, IRS-1 и STAT6. Таким образом, роль IL-13R α 1 заключается не только в связывании лиганда.

Взаимодействие IL-4 и IL-13 с рецепторами

Процесс взаимодействия цитокинов с их рецепторными комплексами имеет ряд особенностей. Молекулы IL-4 и IL-13 сходны лишь отчасти, однако обе они распознаются субъединицами рецептора 2-го типа. *M.Kraich et al.* провели структурно-функциональный анализ взаимодействия IL-4 с α -субъединицей IL-4R [16]. Было выявлено, что лиганд взаимодействует с рецептором в 3 независимых участках цитокина: 1-м кластере, сформированном вокруг Glu9; 2-м кластере, образованном вокруг Arg88; 3-м кластере, в который вовлечены Thr13 и Phe82. Также было показано, что IL-13 использует те же аминокислотные остатки для связывания (Glu11 и Arg64).

Хотя степень родства IL-4R α с IL-4 выше в > 1 000 раз, чем с IL-13, специфичность этой субъединицы высока, потому что IL-4R α связывается исключительно с IL-4 и IL-13.

A.L.Andrews et al. [30] изучали аффинитет связывания IL-13 и IL-4 с гетеродимерными рецепторными комплексами на поверхности клеток. В целом показатели связывающей способности были близки для обоих цитокинов. Это свидетельствует о том, что разницу в активности рецепторов в зависимости

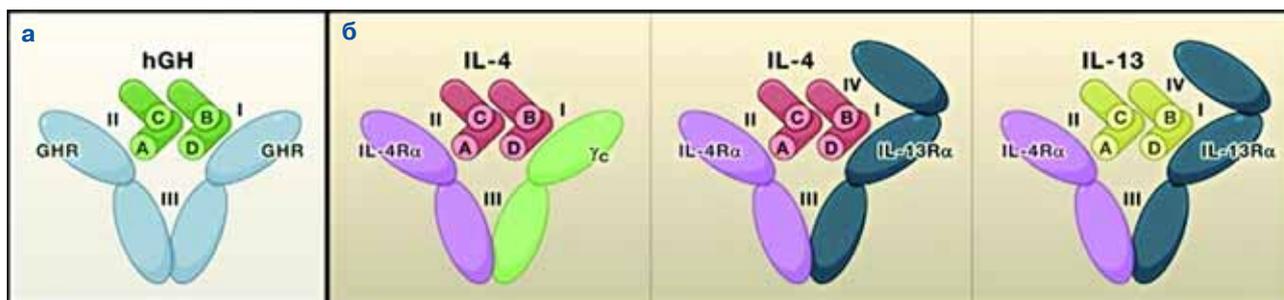


Рис. 1. Сравнительная характеристика взаимодействия лигандов с рецепторами на примере человеческого гормона роста, IL-4, IL-13 [28]. Подобно рецептору человеческого гормона роста (hGH) (а) рецептор к IL-4 (б) формирует 3 сайта для связывания лиганда (1-й тип рецептора) или 4 сайта (2-й тип рецептора к IL-4 за счет IL-13Rα1 формирует 4-й сайт для связывания цитокинов)

от лиганда нельзя объяснить просто степенью насыщения рецепторов цитокинами.

S.L. LaPorte et al. [28] проанализировали структуру цитокин-рецепторных комплексов (рис. 1) и сравнили его с комплексом «человеческий гормон роста – рецептор» (hGH / GHR). Во всех 3 вариантах взаимодействия IL-4Rα связывает лиганд в месте, идентифицированном как 2-й сайт, которое по структуре эквивалентно 2-му сайту hGH / GHR, в то время как γ -цепь и IL-13Rα связываются с эквивалентом 1-го сайта hGH / GHR. В комплексе hGH / GHR 1-й сайт – высокоаффинный (первичный) сайт для связывания, в то время как 2-й сайт – слабый (вторичный). IL-13 ведет себя так же, как человеческий гормон роста в комплексе hGH / GHR. Тем не менее в комплексе IL-4 как с первым, так и со вторым типом рецептора 1-й сайт – это место низкоаффинного связывания, а 2-й сайт отвечает за высокоаффинную связь.

IL-13Rα1 – уникальная молекула, состоящая из 3 фибронектиновых доменов вместо обычных двух, как у γ -цепи и IL-4Rα. Этот дополнительный домен взаимодействует с лигандом во 2-м типе рецептора через 4-й сайт (рис. 1). Так же, как в случае с hGH / GHR, формирование 3-молекулярных комплексов

происходит последовательно: сначала лиганд связывается с высокоаффинной молекулой (IL-4Rα в случае IL-4R и IL-13Rα1 в случае IL-13) и только затем низкоаффинная субъединица завершает формирование сигнального комплекса [28] (рис. 2).

Связывание IL-4 со своим рецептором происходит в 2 этапа: сначала IL-4 захватывается высокородственной IL-4Rα, затем одна из 2 менее аффинных субъединиц (IL-13Rα1 или γ C) включается в образовавшийся комплекс. Было показано, что при связывании IL-4 с рецепторами аффинность его к γ -цепи и IL-13Rα1 невысока, что отражается в низкой стабильности рецепторно-цитокиновых комплексов в целом [30].

После образования первичного комплекса аффинитет к нему 2-й рецепторной единицы повышается. Причем привлечение 2-й, «триггерной», молекулы в комплекс рецептор–цитокин является энергетически лимитирующим процессом.

Для IL-13 порядок взаимодействия обратный: сначала лиганд связывается с IL-13Rα1 с относительно невысокой аффинностью (что требует большой концентрации IL-13), а затем к этому комплексу присоединяется IL-4Rα, обладающая несколько большим аффинитетом [28] (рис. 2).

Активность обоих типов рецептора также была изучена на линии человеческих В-клеток Ramos, которые экспрессируют γ -цепь и IL-4Rα [31]. Сигнализацию, опосредованную 2-м типом рецепторов, оценивали на клеточной линии эпителиальной карциномы A549, которая экспрессирует IL-4Rα и IL-13Rα1 но не γ -цепь и не IL-13Rα2. Стимуляция клеток A549 IL-4 и IL-13 индуцировала выраженное фосфорилирование STAT6 и относительно слабое фосфорилирование STAT3. IL-4 способен вызывать фосфорилирование в значительно меньших дозах, чем IL-13 (в 5–10 раз).

Стимуляция фосфорилирования STAT3 как IL-4, так и IL-13 была достаточно слабой. Эффект стимуляции клеток Ramos в отношении фосфорилирования STAT6 был близок к таковому на клетки A549. В то же время в этих клетках не наблюдалась индукция фосфорилирования STAT3. При стимуляции клеток линии Ramos IL-4 фосфорилирование STAT6 протекало таким же образом, как и в клетках A549, и не было выявлено фосфорилирования STAT3. Таким образом, 2-й тип рецептора отвечает по-разному

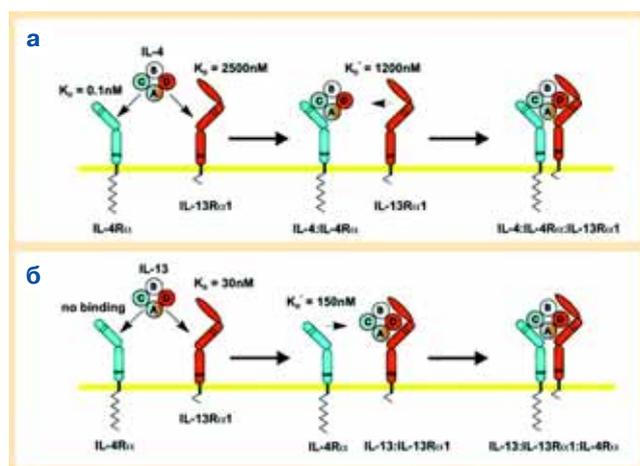


Рис. 2. Последовательность связывания цитокинов с субъединицами рецепторов при формировании лиганд-рецепторного комплекса [28]: а – IL-4 связывается первично с IL-4Rα, затем к образовавшемуся комплексу присоединяется IL-13Rα1; б – IL-13 первично связывается с IL-13Rα1, но не с IL-4Rα (no binding – отсутствие связывания)
Примечание: KD – константа диссоциации (IL-13, в первую очередь, связывается с IL-13Rα1). А, В, С, D – домены цитокиновых молекул.

на связывание разных лигандов (IL-13 и IL-4), взаимодействуя с одним комплексом внутриклеточных молекул.

Принято считать, что роль лиганда заключается в стимуляции «сборки» соответствующих рецепторов, что запускает цепь дальнейших событий в клетке [31]. Тот факт, что IL-4 связывается с IL-4R α с очень высокой аффинностью [30], а присутствие γ -цепи или IL-13R α 1 обеспечивает небольшой дополнительный аффинитет [32], позволяет предполагать, что формирование «передаточного комплекса» обуславливает интенсивность сигнализации через 2-й тип рецептора IL-4R. P.Miloux *et al.* [33] показали также, что и присутствие «триггерной» молекулы IL-4R α повышает аффинитет IL-13 к клеточной поверхности.

Вовлечение в сигнализацию рецепторов 1-го и 2-го типов ведет к активации STAT6. S.L.LaPorte *et al.* [28] при оценке индукции фосфорилирования STAT6 IL-4 и IL-13, а также при анализе фосфорилирования STAT3 показали, что вовлечение в процесс взаимодействия «триггерной» составляющей (IL-4 α для комплекса IL-13 / IL-13R α 1 и IL-13R α 1 для комплекса IL-4 / IL-4R α) обладает более низким аффинитетом, чем формирование первичного «передаточного» комплекса и служит, таким образом, лимитирующим этапом формирования 3-компонентного рецепторно-лигандного комплекса.

На основании этих фактов было выдвинуто предположение о том, что, если «триггерная» молекула является лимитирующим элементом, то она может вызывать изменение фосфорилирования STAT6. Оценка клеточных линий [28] показала, что количество молекул IL-4R α (50–5 000 в клетке) может быть лимитирующим фактором по сравнению с IL-13R α 1 (5 000–150 000 молекул в клетке) [34].

Тем не менее в клетках, где IL-13R β 1 является лимитирующей молекулой, IL-13 может быть более эффективным, чем IL-4 [28]. Когда имеется избыток триггерной молекулы для IL-4 (IL-13R α 1), высокоаффинный «передаточный» комплекс IL-4 / IL-4R α имеет сильно выраженный эффект. Существенно более высокий аффинитет комплекса IL-13 / IL-13R α 1 к его триггерной рецепторной молекуле (IL-4R α) может привести к большей эффективности IL-13 по сравнению с IL-4.

Таким образом, на эффективность проведения сигнала могут влиять разнообразные физико-химические процессы, которые проявляются во взаимодействиях между рецепторными субъединицами, между цитокинами и рецепторами, включая концентрацию цитокинов и уровень экспрессии рецепторов, порядок контакта сигнальных комплексов и аффинитет триггерных и передаточных комплексов друг к другу [28].

Полиморфизм генов рецепторных молекул

Как известно, БА является полигенным заболеванием. Гены цитокиновых рецепторов относятся к одной из групп генов-кандидатов, которые могут быть

задействованы в развитии атопии и связанных с ней заболеваний [35].

К настоящему моменту опубликованы исследования ассоциаций atopических заболеваний, включая БА, с рядом генов.

Ген, кодирующий IL-4R α , расположенный в участке 16p12, интенсивно изучается как ген-кандидат БА [36]. В настоящее время известно не менее 14 SNP в кодирующих регионах гена, 10 из которых приводят к аминокислотным заменам [37–40]. Три из этих 10 вариантов связывают с функциональными изменениями рецептора. Основные наиболее значимые, по данным литературы, полиморфные варианты, выраженные в замене аминокислот, которые связаны с БА и атопией, – это Val50, Glu375, Cys406, Ser478, Gln551.

Функциональные исследования варианта Ile50Val – единственного, отражающегося на структуре внеклеточного домена, – показали, что его наличие связано с усилением активации STAT6 и экспрессии CD23 [41, 42]. В японской популяции этот вариант был ассоциирован с atopической БА [43], хотя другие исследователи не смогли это подтвердить [44].

G.K.Hershey *et al.* [45] осуществили поиск мутаций α -субъединицы рецептора, которые могли бы predisполагать к атопии. В результате был идентифицирован новый аллель: гуанин в 1 902-й позиции гена заменялся на аденин, что приводило к замене в 576-й позиции в цитоплазматическом домене молекулы глутамина на аргинин. Аллель R576 часто встречался среди пациентов с аллергическими воспалительными заболеваниями (у 3 из 3 пациентов с высоким содержанием IgE и у 4 из 7 пациентов с тяжелым atopическим дерматитом, у 13 из 20 взрослых с атопией и у 5 из 30 – без атопии).

Аллель Arg576 (R576) был ассоциирован с высокими уровнями IL-4-индуцированной экспрессии CD23 (Fc ϵ R11, низкоаффинный рецептор для IgE на В-клетках, моноцитах и макрофагах). Это усиление сигнала, возможно, было связано с изменением специфичности связывания смежных участков тирозина в 575-й позиции с передающими сигнал молекулами. M.B.Фрейдлин и др. [35] показали значимость варианта R576 для аллергической БА.

Исследования полиморфного варианта Gln551Arg, отражающего замену во внутриклеточном домене, дали спорные результаты. G.K.Hershey *et al.* [45] описали усиленную сигнализацию и изменение в специфичности связывания при наличии аллеля 551Arg, однако H.Y.Wang *et al.* [46] не обнаружили такого эффекта.

S.Kruse *et al.* [47], тем не менее, описали ассоциацию аллелей Pro478 и Arg551 с низким уровнем IgE в немецкой популяции, предположив, что Arg551 играет протективную роль и оба эти варианта синергично влияют на проведение сигнала. Схожие с этими данными результаты в отношении ассоциаций аллелей Ser478 и / или Gln551 с БА или atopическими фенотипами были показаны в последующих исследованиях [48].

Из-за различающихся результатов и относительно большого количества полиморфизмов в гене

предпринимались попытки более полного анализа этих вариантов. *C. Ober et al.* [39] генотипировали большую популяцию для анализа всех полиморфизмов, приводящих к заменам аминокислот. Хотя ни один из аллелей не был значимо ассоциирован с БА, гаплотипы, состоящие из комбинаций аллелей, касающихся изменений внутриклеточных доменов, были сильно ассоциированы с БА.

Позднее *H. Hackstein et al.* [49] идентифицировали 3 полиморфизма в 5'-концевом и промоторном участках гена IL4RA. Изучение крови здоровых лиц позволило выявить сильную значимую связь полиморфного варианта -3223C/T с уровнем растворимого IL-4R в периферической крови, изоформы, которая может играть роль как в усилении, так и угнетении IL-4-сигнализации [50].

Межгенные взаимодействия

Ранее сообщалось о значимой связи между вариантом -1111C/T промотора гена IL13 и гиперреактивностью бронхов и варианта Ser478Pro IL4RA с сывороточным уровнем IgE [50].

T. D. Howard et al. [51] оценили эффект взаимодействия генов IL4RA и IL13. При оценке взаимодействия этих 2 полиморфных вариантов в 1 группе было установлено значимое взаимодействие между ними: у гомозигот по варианту Ser478, имевших аллель -1111T в гене IL13, риск развития БА был в ~ 5 раз выше, чем у лиц с другими генотипами. Таким образом, полиморфизм IL13 в этой популяции был в большей степени связан с гиперреактивностью бронхов, а вариант IL4RA — с уровнем IgE. Совместные эффекты этих 2 полиморфизмов повышают риск развития БА.

Полиморфизм $\alpha 1$ -цепи рецептора к IL-13

Полиморфизм IL-13R $\alpha 1$ остается малоизученным. Ген IL-13R $\alpha 1$ -цепи расположен на хромосоме q13. *A. Heinzmann et al.* идентифицировали часто встречающийся вариант этого гена (A1398G), для которого была показана пограничная связь с высоким уровнем IgE, у пациентов с БА в британской, но не в японской популяции [52].

Еще один вариант IL13RA1 (C1050T) не показал связи с аллергической БА в другой японской популяции [53]. Вопросы полиморфизма гена IL13RA1 и его взаимодействия с геном IL4RA требуют дальнейшего исследования.

Экспрессия

На лимфоцитах и других клетках конститутивно экспрессировано от 100 до 400 рецепторов к IL-4. При активации лимфоцитов это число увеличивается в 5–10 раз [2].

С учетом плейотропности IL-4 предпринимались попытки оценить связь экспрессии рецептора к этому цитокину с разными заболеваниями. Например, было показано, что 2-й тип IL-4R экспрессирован

в клеточных линиях ряда опухолей человека — выше, чем в нормальной легочной ткани [54–56] — и IL-4 обладает антипролиферативной активностью в отношении опухолей легких человека, смоделированных у животных, хотя при проведении клинических исследований IL-4 показал низкую противоопухолевую активность у больных раком легких.

M. Kawakami et al. [57] выявили, что при опухолях с низкой экспрессией IL-4R ответ на цитотоксическую терапию IL-4 отсутствует.

K. Grzela u др. [58] показали, что после 1-го года жизни нарастала экспрессия рецептора на Т-хелперах и снижалась — на моноцитах, и предположили, что чрезмерная экспрессия IL-4R на лимфоцитах и моноцитах новорожденных может быть ранним фактором риска развития аллергии.

T. C. Kotsimbos et al. [59] оценили экспрессию IL-4R α в биоптатах бронхов у пациентов с атопической и неатопической БА. При атопической БА экспрессия матричной РНК и белка IL-4R α в эпителии бронхов была значимо выше, чем у больных с внелегочной аллергией.

Изучение экспрессии IL-4R α в лимфоцитах больных БА позволит лучше понять механизмы возникновения и развития особенностей иммунного ответа при этой патологии и разработать новые лечебные подходы.

Литература

1. *Paul W.E.* Interleukin-4: a prototypic immunoregulatory lymphokine. *Blood* 1991; 77: 1859–1870.
2. *Кетлинский С.А., Симбицев А.С.* Цитокины. СПб.: Фолиант; 2008.
3. *Zurawski G., de Vries J.E.* Interleukin-13, an interleukin 4-like cytokine that acts on monocytes and B cells, but not on T cells. *Immunol. Today* 1994; 15: 19.
4. *Burd P.R., Thompson W.C., Max E.E., Mills F.C.* Activated mast cells produce interleukin 13. *J. Exp. Med.* 1995; 181: 1373.
5. *Rinsho B.* Involvement of interleukin-4, and -13 in the pathogenesis of allergic diseases. 2001; 49 (4): 360–364.
6. *Townley R.G., Horiba M.* Airway hyperresponsiveness: a story of mice and men and cytokines. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2003; 24 (1): 85–110.
7. *Yang M., Hogan S.P., Henry P.J. et al.* Interleukin-13 mediates airways hyperreactivity through the IL-4 receptor-alpha chain and STAT-6 independently of IL-5 and eotaxin. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2001; 25 (4): 522–530.
8. *Wills-Karp M.* Interleukin-13 in asthma pathogenesis. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2004; 4 (2): 123–131.
9. *Ip W.K., Wong C.K., Lam C.W.* Interleukin (IL)-4 and IL-13 up-regulate monocyte chemoattractant protein-1 expression in human bronchial epithelial cells: involvement of p38 mitogen-activated protein kinase, extracellular signal-regulated kinase 1/2 and Janus kinase-2 but not c-Jun NH2-terminal kinase 1/2 signalling pathways. *Clin. Exp. Immunol.* 2006; 145 (1): 162–172.
10. *Толоян А.А., Фрейдлин И.С.* Клетки иммунной системы. СПб.: Наука; 2001; т. 3: 98–107.
11. *Andrews A.L., Holloway J.W., Holgate S.T., Davies D.E.* IL-4 receptor alpha is an important modulator of IL-4 and IL-13 receptor binding: implications for the development of therapeutic targets. *J. Immunol.* 2006; 176: 7456–7461.

12. Kelly-Welch A.E., Hanson E.M., Boothby M.R., Keegan A.D. Interleukin-4 and interleukin-13 signaling connections maps. *Science* 2003; 300: 1527–1528.
13. Mueller T.D., Zhang J.L., Sebald W., Duschl A. Structure, binding, and antagonists in the IL-4 / IL-13 receptor system. *Biochim. Biophys. Acta* 2002; 1592: 237–250.
14. Мунеев В.Н., Сорокина Л.Н. Современные представления о JAK-STAT системе как новой сигнальной системе и ее нарушениях при иммунной патологии (Часть I). *Аллергология* 2005; 4: 38–44.
15. Мунеев В.Н., Сорокина Л.Н. Современные представления о JAK-STAT системе как новой сигнальной системе и ее нарушениях при иммунной патологии: механизмы негативной регуляции (Часть II). *Аллергология* 2006; 1: 49–55.
16. Kraich M., Klein M., Patice E. et al. A modular interface of IL-4 allows for scalable affinity without affecting specificity for the IL-4 receptor. *BMC Biol.* 2006; 26 (4): 13.
17. Chomarat P., Banchereau J. An update on interleukin-4 and its receptor. *Eur. Cytokine Netw.* 1997; 8 (4): 333–344.
18. Chomarat P., Banchereau J. Interleukin-4 and interleukin-13: their similarities and discrepancies. *Int. Rev. Immunol.* 1998; 17 (1–4): 1–52.
19. Hershey G.K. IL-13 receptors and signaling pathways: an evolving web. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111 (4): 677–690.
20. Barnes P.J. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J. Clin. Invest.* 2008; 118 (11): 3546–3556.
21. Nicola M.H., Xiulan Qi, Ilkka S. et al. Type I IL-4Rs selectively activate IRS-2 to induce target gene expression in macrophages. *Sci. Signal.* 2008; 1: 17.
22. Andrews A.L., Holloway J.W., Puddicombe S.M. et al. Kinetic analysis of the interleukin-13 receptor complex. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 46073–46078.
23. Sato T.A., Widmer M.B., Finkelman F.D. et al. Recombinant soluble murine IL-4 receptor can inhibit or enhance IgE responses in vivo. *J. Immunol.* 1993; 150: 2717–2725.
24. Borish L.C., Nelson H.S., Corren J. et al. Efficacy of soluble IL-4 receptor for the treatment of adults with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 107: 963–970.
25. Boulay J.L., O'Shea J.J., Paul W.E. Molecular phylogeny within type I cytokines and their cognate receptors. *Immunity* 2003; 19: 159–163.
26. Arima K., Sato K., Tanaka G. et al. Characterization of the interaction between interleukin-13 and interleukin-13 receptors. *J. Biol. Chem.* 2005; 280: 24915–24922.
27. Caput D., Laurent P., Kaghad et al. Cloning and characterization of a specific interleukin (IL)-13 binding protein structurally related to the IL-5 receptor α -chain. *J. Biol. Chem.* 1996; 271: 16921.
28. LaPorte S.L., Sean Juo Z., Vaclavikova J. et al. Molecular and structural basis of cytokine receptor pleiotropy in the interleukin-4 / -13 system. *Cell* 2008; 132 (2): 259–272.
29. Umeshita-Suyama R., Sugimoto R., Akaiwa M. et al. Characterization of IL-4 and IL-13 signals dependent on the human IL-13 receptor α -chain 1: redundancy of requirement of tyrosine residue for STAT3 activation. *Int. Immunol.* 2000; 12 (11): 1499–1509.
30. Zdanov A., Wlodawer A. A. New look at cytokine signaling. *Cell* 2008; 132: 179–181.
31. Zhang J.L., Buehner M., Sebald W. Functional epitope of common gamma chain for interleukin-4 binding. *Eur. J. Biochem.* 2002; 269: 1490–1499.
32. Miloux B., Laurent P., Bonnin O. et al. Cloning of the human IL-13R α 1 chain and reconstitution with the IL4R- α of a functional IL-4 / IL-13 receptor complex. *FEBS Lett.* 1997; 401: 163–166.
33. Obiri W., Debinski W.J., Leonard R.K. et al. Receptor for interleukin-13. Interaction with interleukin-4 by a mechanism that does not involve the common gamma chain shared by receptors for interleukins 2, 4, 7, 9, and 15. *J. Biol. Chem.* 1995; 270: 8797–8804.
34. Фрейдлин М.Б., Брагина Е.Ю., Огородова Л.М., Пузырев В.П. Генетика атопии: современное состояние. *Вестн. Всерос. о-ва генетиков и селекционеров* 2006; 10 (3): 492–503.
35. Hoffman S., Ober C. Present status on the genetic studies of asthma. *Curr. Opin. Immunol.* 2002; 14: 709–717.
36. Deichmann K., Bardutzky J., Forster J. et al. Common polymorphisms in the coding part of the IL4-receptor gene. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997; 231: 696–697.
37. Hershey G.K., Friedrich M.F., Esswein L.A. et al. The association of atopy with a gain-of-function mutation in the alpha subunit of the interleukin-4 receptor. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 1720–1725.
38. Ober C., Leavitt S.A., Tsalenko A. et al. Variation in the interleukin 4-receptor alpha gene confers susceptibility to asthma and atopy in ethnically diverse populations. *Am. J. Hum. Genet.* 2000; 66: 517–526.
39. Wu X., Di Rienzo A., Ober C. A population genetics study of single nucleotide polymorphisms in the interleukin 4 receptor alpha (IL4RA) gene. *Genes Immun.* 2001; 2: 128–134.
40. Mitsuyasu H., Yanagihara Y., Mao X.Q. et al. Cutting edge: dominant effect of Ile50Val variant of the human IL-4 receptor alpha-chain in IgE synthesis. *J. Immunol.* 1999; 162: 1227–1231.
41. Izuhara K., Yanagihara Y., Hamasaki N. et al. Atopy and the human IL-4 receptor alpha chain. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 106: S65–S71.
42. Oiso N., Fukai K., Ishii M. Interleukin 4 receptor alpha chain polymorphism Gln551Arg is associated with adult atopic dermatitis in Japan. *Br. J. Dermatol.* 2000; 142: 1003–1006.
43. Haagerup A., Bjerke T., Schiotz P.O. et al. No linkage and association of atopy to chromosome 16 including the interleukin-4 receptor gene. *Allergy* 2001; 56: 775–779.
44. Hershey G.K., Friedrich M.F., Esswein L.A. et al. The association of atopy with a gain-of-function mutation in the subunit of the interleukin-4 receptor. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 1720–1725.
45. Wang H.Y., Shelburne C.P., Zamorano J. et al. Cutting edge: effects of an allergy-associated mutation in the transduction human IL-4R α (Q576R) on human IL-4-induced signal. *J. Immunol.* 1999; 162: 4385–4389.
46. Kruse S., Japha T., Tedner M. et al. The polymorphisms S503P and Q576R in the interleukin-4 receptor alpha gene are associated with atopy and influence the signal transduction. *Immunology* 1999; 96: 365–371.
47. Howard T.D., Koppelman G.H., Xu J. et al. Gene-gene interaction in asthma: a Dutch population with asthma. *Am. J. Hum. Genet.* 2002; 70: 230–236.
48. Hackstein H., Hecker M., Kruse S. et al. A novel polymorphism in the 52 promoter region of the human interleukin-4 receptor alpha-chain gene is associated with decreased soluble interleukin-4 receptor protein levels. *Immunogenetics* 2001; 53 (4): 264–269.
49. Jung T., Wagner K., Neumann C., Heusser C.H. Enhancement of human IL-4 activity by soluble IL-4 receptors in vitro. *Eur. J. Immunol.* 1999; 29: 864–871.
50. Howard T.D., Whittaker P.A., Zaiman A.L. et al. Identification association of polymorphisms in the interleukin-13

- gene with and asthma and atopy in a Dutch population. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2001; 25: 377–384.
51. *Heinzmann A., Mao X.Q., Akaiwa M. et al.* Genetic variants of IL-13 signalling and human asthma and atopy. *Hum. Mol. Genet.* 2000; 9: 549–559.
 52. *Ahmed S., Ihara K., Sasaki Y. et al.* Novel polymorphism in the coding region of the IL-13 receptor alpha gene: association study with atopic asthma in the Japanese population. *Exp. Clin. Immunogenet.* 2000; 17: 18–22.
 53. *Obiri N. I., Hillman G.G., Haas G.P. et al.* Expression of high affinity interleukin-4 receptors on human renal cell carcinoma cells and inhibition of cell growth in vitro by interleukin 4. *J. Clin. Invest.* 1993; 91: 88–93.
 54. *Puri R.K., Leland P., Kreitman R., Pastan I.* Human neurological cancer cells express interleukin-4 (IL-4) receptors which are targets for the toxic effects of IL4-Pseudomonas exotoxin chimeric protein. *Int. J. Cancer* 1994; 58: 574–581.
 55. *Obiri N.I., Siegel J.P., Varricchio F., Puri R.K.* Expression of high-affinity IL-4 receptors on human melanoma, ovarian and breast carcinoma cells. *Clin. Exp. Immunol.* 1994; 95: 148–155.
 56. *Kawakami M., Kawakami K., Stepensky V.A. et al.* Interleukin 4 receptor on human lung cancer: a molecular target for cytotoxin therapy. *Clin. Cancer Res.* 2002; 8 (11): 3503–3511.
 57. *Grzela K., Grzela T., Korczak-Kowalska G. et al.* Risk of allergy development correlates with IL-4 receptor expression on newborns' monocytes and Th lymphocytes. *Med. Sci. Monit.* 2007; 13 (10): CR445–CR448.
 58. *Kotsimbos T.C., Ghaffar O., Minshall E.M. et al.* Expression of the IL-4 receptor alpha-subunit is increased in bronchial biopsy specimens from atopic and nonatopic asthmatic subjects. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 102 (5): 859–866.

Информация об авторах

Минеев Валерий Николаевич – д. м. н., проф. кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноруцкого СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; тел.: (812) 450-71-63; e-mail: minvn@spmu.rssi.ru

Сорокина Лада Николаевна – к. м. н., докторант кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноруцкого СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; тел.: (812) 234-24-75; e-mail: lada_sorokina@mail.ru

Трофимов Василий Иванович – д. м. н., проф., зав. кафедрой госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноруцкого СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; тел. / факс: (812) 234-54-51; e-mail: trofvi@mail.ru

Нёма Михаил Александрович – врач клиники госпитальной терапии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; тел. / факс: (812) 234-24-75; e-mail: nyoma1@yandex.ru

Иванов Василий Андреевич – врач клиники госпитальной терапии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; тел. / факс: (812) 234-24-75; e-mail: kylikv@yandex.ru

Поступила 30.03.10
© Коллектив авторов, 2010
УДК 616.112.015.3