

А. С. Симбирцев

ИНТЕРЛЕЙКИН-1

Физиология. Патология. Клиника

Санкт-Петербург
ФОЛИАНТ
2011

УДК 612.017.1

ББК 52.54

Симбирцев А. С. Интерлейкин-1. Физиология. Патология. Клиника. —
СПб : ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2011. — 480 с. : ил.

ISBN 978-5-93929-200-9

В книге приведены сведения об участии цитокинов семейства IL-1 в регуляции защитных реакций организма, их роли в патогенезе широкого круга иммунопатологических синдромов: острых и хронических воспалительных процессов, инфекций, аутоиммунных, аутовоспалительных состояний и аллергии, а также нарушений регенерации тканей и заживления ран. Отдельные главы ориентированы на практических врачей и посвящены клиническим результатам использования цитокинов семейства IL-1 для диагностики, цитокиновой и антицитокиновой терапии заболеваний человека, являющейся новым перспективным направлением современной медицины.

Книга содержит 127 таблиц, 99 рисунков, 515 ссылок на работы отечественных и зарубежных исследователей.

ISBN 978-5-93929-200-9

© А. С. Симбирцев, 2011

© ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2011

БЛАГОДАРНОСТИ

В книге цитируются опубликованные экспериментальные материалы и клинические данные отечественных исследователей, которым автор выражает искреннюю благодарность. Отдельные слова благодарности следует принести сотрудникам Государственного научно-исследовательского института особо чистых биопрепаратов ФМБА России, в соавторстве с которыми были проведены исследования биологической активности, изучены вопросы получения и внедрения в клиническую практику препаратов рекомбинантного интерлейкина-1 β человека (Беталейкина) и препарата рекомбинантного рецепторного антагониста интерлейкина-1 человека (Ралейкина).

Это сотрудники лаборатории иммунофармакологии, многие годы возглавляемой чл.-корр. РАМН профессором С. А. Кетлинским: Г. А. Александров, М. А. Анциферова, Н. А. Балькина, С. П. Белякова, И. В. Бендт, В. Е. Бокованов, Е. А. Варюшина, Л. В. Венглинская, А. Ю. Громова, В. А. Дедов, А. В. Демьянов, Е. Н. Исаева, А. А. Казаков, Н. М. Калинина, Е. В. Кондратьева, В. Г. Конусова, А. Ю. Котов, Е. Н. Минаева, Т. В. Мяскова, В. К. Оганезов, Н. Д. Перумов, А. В. Петров, Н. В. Пигарева, А. М. Попович, А. А. Прокопьев, Е. Д. Прокопьева, А. В. Рыдловская, Т. А. Сазонова, С. А. Синева, И. Е. Синкевич, Л. В. Тришина; лаборатории биохимии белка: руководитель лаборатории А. М. Ищенко, С. В. Андреев, Т. О. Антипова, Г. Ф. Антропова, И. А. Блинова, С. В. Гончарова, С. В. Горбунова, Ю. И. Дроздова, А. В. Жахов, В. Г. Калошин, Е. А. Карбанова, Л. А. Кузьмина, Н. В. Леонова, С. В. Мартюшин, Е. В. Митрофанов, Б. П. Николаев, В. С. Парамонова, В. Н. Петрова, А. М. Пивоваров, А. Е. Полоцкий, А. Н. Полтораки, Е. А. Полякова, Е. А. Протасов, С. В. Родин, М. А. Самарцев, Л. Я. Соловьева, А. В. Трофимов, Ю. В. Тяготин, Н. А. Чернобурова, И. В. Чурилова, С. В. Шатинина, А. М. Шляков, Л. М. Якуницкая; лаборатории микробиологии: руководитель лаборатории Л. Н. Петров, В. И. Батарин, Т. Я. Вахитов, Н. Б. Вербицкая, О. В. Добролеж, В. И. Лисицкая, О. Н. Шалаева; лаборатории синтеза пептидов: руководители лаборатории О. А. Кауров и А. А. Колобов, В. Г. Афонин, Е. А. Кампе-Немм, Н. И. Колодкин, С. В. Куликов, А. Ф. Марченко, А. Н. Прусаков, М. П. Смирнова, В. М. Шпень; лаборатории молекулярной генетики: руководитель лаборатории А. П. Козлов, А. В. Емельянов, Т. В. Курбатова, В. А. Решетников; отдела организации научно-исследовательских работ: руководитель отдела Л. А. Селезнева, Л. А. Белова, С. В. Викулина, Г. П. Иванова, В. А. Кузнецов, И. В. Милютин, К. А. Некрасова, М. В. Попова, Т. М. Таратина, Л. Н. Торопова, а также директор ГосНИИ ОЧБ в 1986–2006 гг. Е. Н. Свентицкий, зам. директора В. Н. Фролов, начальник производственного участка Б. А. Никонин и главный инженер Ю. С. Смирнов и многие другие сотрудники Института.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	6
Введение	8
Глава 1. Система цитокинов	10
1.1. Цитокины — новая система регуляторных молекул	10
1.2. Общие свойства цитокинов	11
1.3. Классификация цитокинов	13
1.4. Краткая характеристика основных семейств цитокинов	16
Глава 2. Продукция и свойства цитокинов семейства IL-1	36
2.1. Молекулярные механизмы распознавания патогенов и развития врожденного иммунитета	36
2.2. Цитокины семейства IL-1	43
2.3. Строение IL-1 α и IL-1 β	46
2.4. Рецепторный антагонист IL-1	47
2.5. Интерлейкин-18	49
2.6. Интерлейкин-33	51
2.7. Регуляция синтеза и секреции IL-1 α	52
2.8. Результаты изучения продукции IL-1 β моноцитами человека	53
2.9. Инфламмосомы и фермент IL-1-конвертаза (каспаза-1) в регуляции синтеза и секреции IL-1 β и IL-18	59
2.10. Независимый от инфламмосом процессинг IL-1 β	65
2.11. Рецепторы IL-1	65
2.12. Взаимосвязь рецепторов семейства IL-1 и TLR	71
Глава 3. Роль цитокинов семейства IL-1 в регуляции защитных реакций организма	73
3.1. Местное действие IL-1 в зоне очага воспаления	73
3.2. Активация нейроэндокринной системы	77
3.3. Стимуляция гемопоэза	85
3.4. Радиозащитные свойства IL-1	87
3.5. Иммуностимулирующее действие	96
3.6. Применение IL-1 в качестве адъюванта для усиления вакцинации	107
3.7. Противоинфекционное действие цитокинов семейства IL-1	116
3.8. Ранозаживляющее действие IL-1	123
3.8.1. Роль IL-1 в регенерации повреждений кожи	123
3.8.2. Экспериментальные результаты применения IL-1 для лечения ран кожи	125
3.8.3. Экспериментальные результаты применения IL-1 для лечения радиационных ожогов кожи	128
3.9. Биологический смысл плеiotропного действия IL-1	134
Глава 4. Методы и клинико-диагностическое значение оценки функционирования системы цитокинов	138
4.1. Методы определения цитокинов	138
4.1.1. Биологические методы	138
4.1.2. Иммунохимические методы	141
4.1.3. Молекулярно-биологические методы изучения цитокинов	150
4.2. Изучение продукции цитокинов семейства IL-1	151
4.3. Диагностическое значение и клинические примеры определения уровней цитокинов семейства IL-1	155
Глава 5. Роль цитокинов семейства IL-1 в патогенезе заболеваний человека	162
5.1. Экспериментальные обоснования. Изучение роли цитокинов семейства IL-1 в регуляции защитных реакций с использованием knock-out и трансгенных животных	163
5.2. Первичные иммунодефицитные состояния человека, связанные с нарушениями в генах цитокинов семейства IL-1	166
5.3. Аутовоспалительные синдромы	169
5.4. Полиморфизм генов семейства IL-1 — разновидность наследственных изменений цитокиновой регуляции	178
5.4.1. Полиморфизм генов цитокинов семейства IL-1	179
5.4.2. Взаимосвязь полиморфизма генов цитокинов семейства IL-1 с заболеваниями человека	187
5.5. Изменения синтеза IL-1 при развитии инфекционной патологии	194
5.5.1. IL-1 в иммунопатогенезе сепсиса	201
5.5.2. Роль цитокинов семейства IL-1 в развитии туберкулеза	209

5.6. Цитокины семейства IL-1 в патогенезе неинфекционных заболеваний человека	213
5.6.1. Аутоиммунные заболевания. Ревматоидный артрит	213
5.6.2. Диабет	223
5.6.3. Атеросклероз	223
5.6.4. Нейропатология	226
5.6.5. Псориаз	229
5.6.6. Аллергические процессы	234
5.7. Роль цитокинов семейства IL-1 в регуляции регенерации	237
5.8. Роль цитокинов в развитии патологии в свете теории цитокин-опосредованных заболеваний	240
Глава 6. Клиническое применение препаратов на основе рекомбинантного IL-1 β человека	246
6.1. История создания и характеристика препарата рекомбинантного IL-1 β человека — Беталейкина	246
6.2. Результаты клинического изучения переносимости, реактогенности и иммуномодулирующей активности рекомбинантного IL-1 β человека (Беталейкина) у добровольцев	259
6.3. Применение препарата Беталейкин в онкологии	263
6.3.1. Лейкостимулирующая активность препарата рекомбинантного IL-1 β человека (Беталейкина) при внутривенном капельном введении	265
6.3.2. Протекторное действие Беталейкина на лейкопоз при внутривенном капельном применении	268
6.3.3. Сравнительная оценка лейкостимулирующего эффекта молграмостина (лейкомакса) и рекомбинантного IL-1 β (Беталейкина) в условиях постцитостатической миелодепрессии у больных лимфопролиферативными заболеваниями (данные «пилотного» исследования)	270
6.3.4. Лейкостимулирующее и протекторное действие Беталейкина при подкожном введении	274
6.3.5. Радиозащитные свойства препарата Беталейкин	285
6.4. Применение Беталейкина в терапии инфекционных заболеваний	287
6.4.1. Обоснование применения Беталейкина в качестве иммуностимулятора для усиления противои инфекционного иммунитета	287
6.4.2. Беталейкин в терапии инфекционных заболеваний	289
6.4.2.1. Хронические вирусные гепатиты	289
6.4.2.2. Туберкулез	301
6.4.2.3. Хламидийная инфекция	316
6.4.2.4. Гонококковая инфекция	332
6.4.2.5. Генитальный герпес	335
6.4.2.6. Сифилис	338
6.4.3. Перспективы применения IL-1 как адъюванта вакцин для профилактики инфекционных заболеваний	340
6.5. Применение препарата Беталейкин в хирургии	345
6.5.1. Использование Беталейкина для лечения больных с посттравматической иммунологической недостаточностью	345
6.5.2. Беталейкин в лечении неонатального сепсиса	352
6.5.3. Применение рекомбинантного IL-1 β для профилактики послеоперационных гнойно-септических осложнений	354
6.5.4. Использование Беталейкина для лечения больных с гнойно-деструктивными заболеваниями легких и плевры	360
6.5.4.1. Эффективность локальной терапии рекомбинантным IL-1 β при острых абсцессах легких с затяжным течением гнойно-деструктивного процесса	360
6.5.4.2. Эффективность системной терапии Беталейкином у больных с острыми абсцессами легких	371
6.5.4.3. Использование рекомбинантного IL-1 β при парапневмонической эмпиеме плевры и пиопневмотораксе	377
6.5.4.4. Эффективность терапии рекомбинантным IL-1 β в лечении эмпиемы плевры после пневмонэктомии	380
6.5.5. Применение мазевой лекарственной формы рекомбинантного IL-1 β для местного лечения больных с длительно незаживающими ранами и трофическими язвами	383
6.6. Применение Беталейкина в стоматологии	391
6.6.1. Лечение гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области	391
6.6.2. Местное применение Беталейкина для лечения пародонтита	395
6.7. Применение Беталейкина при заболеваниях ЛОР-органов	400
6.7.1. Применение Беталейкина для лечения хронических гнойных риносинуситов	400
6.7.2. Беталейкин в лечении хронического тонзиллита	411
6.7.3. Беталейкин в лечении хронических гнойных средних отитов	417
6.8. Общие принципы терапевтического использования рекомбинантного IL-1 β	420
Глава 7. Антицитокиновая терапия с применением рецепторного антагониста IL-1	430
7.1. Теоретические предпосылки, достижения и неудачи антицитокиновой терапии	430
7.2. Антицитокиновая терапия с использованием рекомбинантного рецепторного антагониста IL-1 человека	434
7.3. Другие перспективные направления антицитокиновой терапии с использованием IL-1RA	441
Заключение	446
Список литературы	448

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- AP-1 — activating protein-1
- CNTF — цилиарный нейротрофический фактор
- CSF — колониестимулирующий фактор
- CT-1 — кардиотропин-1
- CTL — цитотоксические Т-лимфоциты
- DC — дендритные клетки
- EGF — эпидермальный ростовой фактор
- EPO — эритропоэтин
- ERK — extracellular signal-regulated kinase
- FGF — фактор роста фибробластов
- FGN — фактор роста нервов
- G-CSF — колониестимулирующий фактор для гранулоцитов
- GM-CSF — колониестимулирующий фактор для гранулоцитов и моноцитов
- IFN — интерферон
- Ig — иммуноглобулин
- IKK — I kappa B kinase gamma
- IL-1 — интерлейкин-1
- IL-1R — рецептор интерлейкина-1
- IL-1RA — рецепторный антагонист интерлейкина-1
- ILGF — инсулин-подобный ростовой фактор
- IRAK — киназа, ассоциированная с рецептором интерлейкина-1
- IRF — интерферон-респонсивный фактор
- Jak — Janus-киназа
- JUN — Jun N-terminal kinase
- LIF — фактор, ингибирующий лейкемию
- LPS — липополисахарид
- LT — лимфотоксин
- MAPK — митоген-активированная протеин-киназа
- M-CSF — колониестимулирующий фактор для моноцитов/макрофагов
- MDP — мурамилдипептид
- MIP-2 — macrophage inhibitory protein-2
- MyD88 — myeloid differentiation primary response protein-88
- NFAT-1 — nuclear factor of activated T-cells-1
- NFκB — ядерный транскрипционный фактор κB
- NK-клетки — естественные киллерные клетки
- OSM — онкостатин M
- PAMP — патоген-ассоциированные молекулярные паттерны
- PDGF — фактор роста из тромбоцитов
- PHA — фитогемагглютинин

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- PMA — форболмиристатацетат
SC — стволовая клетка
SCF — фактор стволовых клеток
SOC — store-operated calcium
STAT — сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции
T_{reg} — регуляторные Т-лимфоциты
TAK — transforming growth factor-beta-activated kinase
TBK — TRAF-family binding kinase
TCR — Т-клеточный антигенный рецептор
TGF — трансформирующий ростовой фактор
Th — Т-лимфоциты-хелперы
Tk — Т-лимфоциты-киллеры
TLR — Toll-подобные рецепторы
TNF — фактор некроза опухолей
TPO — тромбопоэтин
TRADD — TNF receptor-associated death domain
TRAF — фактор, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухолей
TSLP — тимический стромальный лимфопоэтин
VEGF — фактор роста сосудистого эндотелия
APP — антиген-распознающие рецепторы
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
КОЕ — колониеобразующие единицы
ЛАК — лимфокин-активированные киллеры
ПГЕ₂ — простагландин E₂
PPR — паттерн-распознающие рецепторы
РА — ревматоидный артрит
СКВ — системная красная волчанка
СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита
ТКИД — тяжелый комбинированный иммунодефицит
цАМФ — циклический аденозинмонофосфат

ВВЕДЕНИЕ

Цитокины представляют собой уникальную систему эндогенных полипептидных медиаторов, которые действуют путем связывания со специфическими рецепторами практически на все без исключения клетки организма, регулируя индивидуальное развитие, физиологические функции и защитные реакции. Среди многочисленного семейства цитокинов одним из первых был открыт интерлейкин-1 (IL-1), проявлявший широкий спектр биологической активности, в первую очередь связанной со стимуляцией защитных реакций против патогенов.

Клонирование генов IL-1 человека и животных показало, что эти молекулы представляют собой целое семейство, насчитывающее сейчас 11 индивидуальных членов, объединенных общностью молекулярной структуры. Однако изучение их биологических свойств привело к открытию как агонистов, обладающих провоспалительными и иммуностимулирующими свойствами, так и антагонистов, имеющих прямо противоположную, противовоспалительную, активность.

Почему именно IL-1 вызывает повышенный интерес? Потому, что цитокины семейства IL-1 служат ключевыми медиаторами воспаления и защитных реакций и регулируют процессы посттравматического восстановления тканей. Как показали многочисленные исследования, IL-1 участвует в патогенезе широкого круга заболеваний, прежде всего связанных с развитием иммунопатологии: острых и хронических воспалительных процессов, инфекционной патологии, аутоиммунных состояний и различных проявлений аллергии, нарушений регенерации тканей и заживления ран, а также в сложных взаимоотношениях организма с растущей опухолью. IL-1 вследствие индуцибельной экспрессии синтезируется в тканях при развитии патологических процессов, и его уровень в биологических жидкостях коррелирует с тяжестью клинических проявлений. Цитокины в целом могут выступать в роли эндогенных маркеров патологии, а определение уровней их синтеза может дать неоценимую информацию для диагностики нарушений гомеостаза, изучения патогенеза заболеваний, адекватного назначения иммунотерапии.

В книге предпринята попытка разделить многочисленные накопившиеся данные по IL-1 на 3 основные группы:

1. Экспериментальные результаты, полученные в опытах на лабораторных животных.
2. Клинико-иммунологические результаты изучения диагностической значимости и роли цитокинов семейства IL-1 в патологии человека.

3. Клинические данные применения цитокинов семейства IL-1 в лечении заболеваний человека.

В этих разделах приведены сведения по роли молекул семейства IL-1 в регуляции защитных реакций организма с участием паттерн-распознающих рецепторов и инфламмасом, данные по возможности их использования для диагностики заболеваний, участию в патогенезе иммунопатологических синдромов, иммунодефицитных и аутовоспалительных состояний. Отдельные главы ориентированы на практических врачей и посвящены клиническим результатам использования цитокинов семейства IL-1 для терапии заболеваний человека.

Существует две точки зрения на возможность применения белков семейства IL-1 в клинической практике. Первая связана с использованием генно-инженерных препаратов IL-1 как лекарственных средств для стимуляции защитных реакций организма, сниженных в результате травм, инфекционных заболеваний и воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды, в том числе радиации. Вторая связана с возможностью блокирования избытка эндогенного IL-1 с помощью препаратов рекомбинантного рецепторного антагониста IL-1 при воспалительных, аутоиммунных и аллергических процессах.

В России клиническое применение лекарственных препаратов цитокинов семейства IL-1 стало возможным благодаря клонированию генов IL-1 и созданию медицинских препаратов рекомбинантного IL-1 β человека («Беталейкин») и рекомбинантного рецепторного антагониста IL-1 («Ралейкин»). Лекарства на основе цитокинов семейства IL-1 все более широко входят в клиническую практику в качестве лечебных препаратов в онкологии, хирургии, травматологии, терапии инфекций. Применение этих препаратов на основе глубокого изучения иммунопатогенеза инфекционных, аутоиммунных, опухолевых и других заболеваний является новым перспективным направлением современной медицины.

СИСТЕМА ЦИТОКИНОВ

1.1. Цитокины — новая система регуляторных молекул

Цитокины — это семейство эндогенных полипептидных медиаторов межклеточного взаимодействия. Цитокины регулируют эмбриональное развитие, некоторые нормальные, физиологические, функции организма, защитные реакции при внедрении патогенов и при развитии опухолей, формирование аллергических, аутоиммунных и иных иммунопатологических процессов и восстановление поврежденных тканей при травмах. Цитокины могут быть выделены в новую самостоятельную систему регуляции, существующую наряду с нервной и эндокринной системами поддержания гомеостаза, причем все три системы тесно взаимосвязаны и взаимозависимы. Сейчас известно уже более 250 индивидуальных веществ, принадлежащих к системе цитокинов. К цитокинам относятся интерфероны, интерлейкины, ростовые и колониестимулирующие факторы, хемокины, медиаторы из группы фактора некроза опухолей, трансформирующие ростовые факторы и некоторые другие молекулы.

История изучения цитокинов началась в середине XX века. В то время оно проходило по принципу обнаружения какого-либо одного биологического эффекта, служившего отправной точкой для названия соответствующего медиатора. Так в 50-е годы называли интерферон (IFN) из-за способности интерферировать или повышать сопротивляемость при повторной вирусной инфекции. Интерлейкин-1 (IL-1) вначале назывался эндогенным пирогеном в противовес бактериальным липополисахаридам, считавшимся экзогенными пирогенами. Следующий этап изучения цитокинов, относящийся к 60–70-м годам, связан с очисткой природных молекул и всесторонней характеристикой их биологического действия. В 1979 году для их обозначения и систематизации был предложен термин «интерлейкины», т. е. медиаторы, осуществляющие связь между лейкоцитами. Однако очень скоро выяснилось, что биологические эффекты цитокинов распространяются далеко за пределы иммунной системы, и поэтому более приемлемым стал ранее предложенный термин «цитокины», сохранившийся и по сей день.

К цитокинам относят несколько типов медиаторов, перечисленных выше, но и сейчас чаще всего вновь открытые молекулы называют интер-

лейкинами. Интерлейкины, имеющие исторически сложившиеся порядковые номера, начиная с 1, не относятся к одной подгруппе цитокинов, связанных общностью функций. Они, в свою очередь, могут быть разделены на провоспалительные цитокины, ростовые и дифференцировочные факторы лимфоцитов, отдельные регуляторные цитокины.

Название «интерлейкин» присваивается вновь открытому медиатору в том случае, если соблюдены следующие критерии, выработанные номенклатурным комитетом Международного союза иммунологических обществ [Paul W. et al., 1992]: молекулярное клонирование и экспрессия гена изучаемого фактора, наличие уникальной нуклеотидной и соответствующей ей аминокислотной последовательности, получение нейтрализующих моноклональных антител. Кроме того, новая молекула должна продуцироваться клетками иммунной системы (лимфоцитами, моноцитами или другими типами лейкоцитов), иметь важную биологическую функцию в регуляции иммунного ответа, а также дополнительные функции, из-за чего ей не может быть дано функциональное название. Наконец, перечисленные свойства нового интерлейкина должны быть опубликованы в рецензируемом научном издании.

По-видимому, формирование системы цитокиновой регуляции эволюционно проходило вместе с развитием многоклеточных организмов и было обусловлено необходимостью образования посредников межклеточного взаимодействия, к которым могут быть причислены гормоны, нейропептиды, молекулы адгезии и некоторые другие. Цитокины в этом плане являются наиболее универсальной системой регуляции, так как они способны проявлять биологическую активность как дистантно после секреции клеткой-продуцентом (местно и системно), так и при межклеточном контакте, будучи биологически активными в виде мембранной формы. Этим система цитокинов отличается от молекул адгезии, выполняющих более узкие функции только при непосредственном контакте клеток. В то же время система цитокинов отличается от гормонов, которые в основном синтезируются специализированными органами и оказывают свое действие распространяясь по организму с током крови.

1.2. Общие свойства цитокинов

Несмотря на большое число включенных в систему цитокинов медиаторов, они имеют ряд общих свойств, благодаря которым могут быть объединены в самостоятельную систему регуляции. Эти свойства следующие:

1. Цитокины являются полипептидами или белками, часто гликозилированными, большинство из них имеют молекулярную массу (ММ) от 5 до 50 килодальтон (кДа). Биологически активные молекулы цитокинов могут состоять из одной, двух, трех и более одинаковых или разных субъединиц.

2. Цитокины не имеют антигенной специфичности биологического действия. Они влияют на функциональную активность клеток, принимающих участие в реакциях врожденного и приобретенного иммунитета. Тем не ме-

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Удивительные чувства испытывают ученые, кому посчастливилось изучать ИЛ-1. Это семейство молекул участвует в регуляции практически всех проявлений воспаления и иммунитета с привлечением клеток большинства органов и тканей. Строение ИЛ-1 достаточно консервативно и без существенных изменений сохранилось в эволюции, начиная от самых примитивных организмов. Похожие на ИЛ-1 молекулы обнаружены у морских звезд, рыб, птиц, насекомых и млекопитающих. Сохранение структуры защитных медиаторов в эволюции подтверждает их уникальную роль и чрезвычайную важность в регуляции защитных реакций.

Среди членов данного семейства ИЛ-1 β — универсальный провоспалительный медиатор, участвующий в запуске и регуляции всех типов воспаления: инфекционного, аллергического, аутоиммунного и асептического. Воспаление необходимо для эффективного удаления патогена из организма и восстановления целостности поврежденных тканей, однако нерегулируемое воспаление служит основой патогенеза многих заболеваний человека. В этом кроется проявление философии биологического действия цитокинов — переход количества в совершенно новое, другое качество. Действительно, увеличение уровня цитокинов выше физиологических уровней приводит к развитию патологических изменений в органах и лежит в основе иммунопатогенеза острых и хронических воспалительных состояний, включая развитие сепсиса и септического шока. ИЛ-1 β является как раз тем цитокином, изучение роли которого в патогенезе заболеваний человека привело к формулированию концепции цитокин-опосредованных заболеваний.

ИЛ-1 нередко выступает в качестве одного из ключевых медиаторов развития патологических процессов и участвует в патогенезе широкого круга заболеваний. Изучая цитокины семейства ИЛ-1, сталкиваешься чуть ли не со всеми вариантами и проявлениями патологии человека. Эти молекулы регулируют развитие инфекционных заболеваний, рака, аллергических и аутоиммунных процессов, иммунодефицитных состояний.

ИЛ-1 β — настолько многоликий цитокин, что, кажется, изучать его биологические свойства можно бесконечно. И все время будут открываться какие-то новые грани его регуляторных функций. Одно время ИЛ-1 был незаслуженно забыт. Но сейчас, как и в случае интерферонов, пробудилась новая волна интереса к возможности использования его свойств в клинической практике. В первую очередь — это открытие уникальной роли ИЛ-1 β в патогенезе аутовоспалительных синдромов. Данные заболевания уже прочно вошли в обиход практической медицины, благодаря расшифровке молекуляр-

ных механизмов нарушения регуляции продукции ИЛ-1 и доказательству абсолютной клинической эффективности препаратов на основе рецепторного антагониста ИЛ-1 в лечении этих состояний.

В мировой клинической практике ИЛ-1 β пока не применяется в качестве лекарственного средства, а в зарубежной литературе до сих пор непоколебимо устоявшееся мнение о невозможности клинического применения ИЛ-1 в силу возникновения побочных реакций. Лишь в России удалось переломить эту ситуацию и доказать при лечении тысяч пациентов, что правильное применение ИЛ-1 в физиологических дозировках может приводить к блестящим клиническим результатам, а иногда и творить просто чудеса, поднимая на ноги на первый взгляд безнадежных больных и спасая жизни людям, у которых применение традиционных методов терапии было безуспешным. Действительно, приведенные в книге клинические результаты лечебного применения препаратов на основе рекомбинантного ИЛ-1 β и рекомбинантного ИЛ-1RA в онкологии, хирургии, травматологии, терапии инфекций, а также при вакцинации убедительно показывают широкие возможности цитокиновой иммунотерапии.

Постоянно открываются новые возможности клинического использования ИЛ-1. Это, конечно же, применение новых лекарственных форм для местной терапии, например мазевых форм. Интересные данные, не вошедшие в настоящую книгу, получены в последнее время по разработке новых способов усиления мукозального иммунитета с использованием ИЛ-1 в виде адьюванта для вакцинации. Это открывает целое направление создания вакцин с избирательной и преимущественной активацией иммунитета слизистых оболочек, что имеет огромное значение для вакцинации против гриппа, стрептококков, вируса папилломы человека, вируса иммунодефицита человека и многих других патогенов.

Цитокины семейства ИЛ-1, как особый класс регуляторных молекул, созданы природой в ходе миллионов лет эволюции и обладают огромными возможностями для применения в качестве лекарственных средств. Нужно только научиться грамотно использовать эти мощные регуляторы на благо человека.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Абрамова Н. Н., Симбирцев А. С., Долгушин И. И.* Влияние Бестима и Беталейкина на иммунный статус больных с вторичными иммунодефицитными состояниями при вакцинации против вирусного гепатита В // Цитокины и воспаление. — 2004. — Т. 3. — № 4. — С. 29–35.
- Авдеева Ж. И., Акользина С. Е., Алпатова Н. А., Медуницын Н. В.* Оптимизация вакцинального процесса с помощью цитокинов // Russian Journal of Immunology. — 1999. — V. 4. — Suppl. 1. — P. 54.
- Авдеева Ж. И., Акользина С. Е., Алпатова Н. А., Никитина Т. Н., Медуницын Н. В.* Показатели клеточного иммунного ответа при иммунизации мышей антирабической вакциной на фоне цитокинов // Цитокины и воспаление. — 2008. — Т. 7. — № 4. — С. 15–20.
- Авдеева Ж. И., Акользина С. Е., Алпатова Н. А., Мовсесянц А. А., Медуницын Н. В.* Действие цитокинов на протективные свойства антирабической вакцины // Цитокины и воспаление. — 2007. — Т. 6. — № 2. — С. 46–50.
- Авдеева Ж. И., Акользина С. Е., Алпатова Н. А., Никитина Т. Н., Ращепкина М. Н., Медуницын Н. В.* Влияние цитокинов на иммуногенные свойства вакцины против клещевого энцефалита // Цитокины и воспаление. — 2009. — Т. 8. — № 2. — С. 16–21.
- Азнабаева Л. Ф., Арефьева Н. А., Кильсенбаева Ф. А., Симбирцев А. С.* Активация местного иммунитета слизистой оболочки околоносовых пазух у больных хроническим гнойным риносинуситом при внутривенном введении Беталейкина // Медицинская иммунология. — 2000. — Т. 2. — № 1. — С. 59.
- Азнабаева Л. Ф., Арефьева Н. А., Рязанцев С. В., Симбирцев А. С., Тимчук Л. Э.* Иммунотерапия Беталейкином в комплексном лечении больных гнойным риносинуситом с затяжным и хроническим течением: Методические рекомендации / Под ред. Ю. К. Янова. — СПб, 2008. — 22 с.
- Азнабаева Л. Ф., Симбирцев А. С., Арефьева Н. А.* Влияние терапии рекомбинантным интерлейкином-1 β на продукцию цитокинов лейкоцитами крови у больных хроническим гнойным риносинуситом // Новости оторинолар. логопатол. — 2001. — № 2 (26). — С. 173–175.
- Азнабаева Л. Ф., Шарипова Э. Р., Арефьева Н. А., Зайнуллина А. Г.* Иммуногенетические особенности продукции интерлейкина-1 β при затяжной и хронической (рецидивирующей) форме бактериального воспаления верхних дыхательных путей (гнойного риносинусита) // Медицинская иммунология. — 2007. — Т. 9. — № 4–5. — С. 535–540.
- Арефьева Н. А., Азнабаева Л. Ф., Симбирцев А. С.* Применение беталейкина в лечении больных риносинуситом // Новости оторинолар. логопатол. — 2001. — № 2 (26). — С. 175–178.
- Арчакова Л. И.* Комплексная терапия больных инфильтративным туберкулезом легких с применением рекомбинантных интерлейкинов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб, 2001. — 22 с.
- Баринов О. В., Конусова В. Г., Саламатов А. В., Котив Б. Н., Симбирцев А. С.* Использование люминолзависимой хемилюминесценции для оценки функциональной активности фагоцитарной системы при лечении рекомбинантным интерлейкином-1 β гнойно-деструктивных заболеваний легких и плевры // Российский иммунологический журнал. — 2010. — Т. 4 (13). — № 1. — С. 68–76.
- Батыршина С. В., Симбирцев А. С., Юнусова Е. И.* Принципы и технологии лечения больных инфекциями передающимися половым путем. Лечение больных урогенитальным хламидиозом: Усовершенствованные медицинские технологии // СПб: Борей-Арт, 2006. — 32 с.

- Безпалько Ю. В., Зиганшин О. Р., Долгушин И. И., Рышков В. Л., Колобов А. А., Симбирцев А. С. Бестим и Беталейкин в комплексной терапии хронической гонококковой инфекции мочеполовых органов у женщин // Цитокины и воспаление. — 2008. — Т. 7. — № 4. — С. 58–62.
- Бивалькевич Е. В. Влияние Беталейкина на клиническое течение и состояние иммунной системы больных вторичным сифилисом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Челябинск, 2002. — 22 с.
- Бисенков Л. Н., Симбирцев А. С., Золотарев Д. В., Варюшина Е. А., Леонович А. П., Саламатов А. В. Использование рекомбинантного интерлейкина-1 β в комплексной терапии больных абсцессами легких с затяжным течением // Вестник Российской Военно-медицинской академии. — 2001а. — № 1. — С. 58–61.
- Бисенков Л. Н., Симбирцев А. С., Золотарев Д. В., Саламатов А. В., Варюшина Е. А. Местное применение рекомбинантного интерлейкина-1 β в комплексном лечении больных с острыми абсцессами легких // Вестник Хирургии. — 2001б. — Т. 160. — № 3. — С. 20–23.
- Бродовская О. Б., Бачерикова Е. А., Симбирцев А. С. Эффективность местного применения Беталейкина (рекомбинантного интерлейкина-1 бета) у больных хроническим тонзиллитом // Цитокины и воспаление. — 2003. — Т. 2. — № 3. — С. 9–12.
- Варюшина Е. А., Анциферова М. А., Александров Г. В., Минаева Е. Н., Пигарева Н. В., Петров А. В., Конусова В. Г., Исаева Е. Н., Бокованов В. Е., Котов А. Ю., Казаков А. А., Демьянов А. В., Симбирцев А. С. Модель осложненного течения раневого процесса у мышей на фоне иммуносупрессии, вызванной введением гидрокортизона // Цитокины и воспаление. — 2004. — Т. 3. — № 4. — С. 14–20.
- Варюшина Е. А., Конусова В. Г., Симбирцев А. С., Кетлинский С. А., Саламатов А. В., Золотарев Д. В., Бисенков Л. Н. Изучение механизмов местного иммуностимулирующего действия интерлейкина-1 β . Усиление функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов человека в очаге воспаления под влиянием интерлейкина-1 β // Иммунология. — 2000. — № 3. — С. 18–21.
- Варюшина Е. А., Котов А. Ю., Симбирцев А. С., Кетлинский С. А., Саламатов А. В., Золотарев Д. В., Бисенков Л. Н. Изучение механизмов местного иммуностимулирующего действия интерлейкина-1 β . II. Повышение продукции провоспалительных цитокинов в очаге воспаления под влиянием интерлейкина-1 β // Иммунология. — 2001. — Т. 7. — № 3. — С. 67–73.
- Варюшина Е. А., Москаленко В. В., Симбирцев А. С., Лебедева Т. П., Бубнов А. Н. Ранозаживляющее и местное иммуностимулирующее действие рекомбинантного интерлейкина-1 β человека при применении у больных с длительно незаживающими ранами и трофическими язвами // Цитокины и воспаление. — 2007. — Т. 6. — № 2. — С. 54–62.
- Варюшина Е. А., Москаленко В. В., Лебедева Т. П., Бубнов А. Н., Симбирцев А. С. Использование интерлейкина-1 β для местного лечения гнойно-некротических поражений нижних конечностей // Медицинская иммунология. — 2008. — Т. 10. — № 4–5. — С. 439–448.
- Варюшина Е. А., Симбирцев А. С. Регуляторная роль интерлейкина-1 при заживлении ран кожи // Russ. J. Immunol. — 2006. — V. 9. — Suppl. 3. — P. 48–52.
- Володин Н. Н., Дегтярева М. В., Симбирцев А. С., Котов А. Ю., Ковальчук Л. В., Ганковская Л. В., Долгов В. В., Липагина А. А., Асмолова Г. А., Бахтиян К. К., Карачунская Е. М., Солдатова И. Г., Полякова О. В. Роль про- и противовоспалительных цитокинов в иммунной адаптации новорожденных детей // International J. Immunorehabilitation. — 2000. — V. 2. — № 1. — С. 175–185.
- Воронцов Т. Н. Физиологические аспекты локальной иммунорегуляции при лечении хронической уrogenитальной хламидийной инфекции у мужчин: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — 2007.
- Воронцов Т. Н., Ковалев Ю. Н., Долгушин И. И., Ярушина Р. М., Тынтеров А. И., Зиганшин О. Р. Использование иммуноцитокинотерапии в лечении хронического простатита // Рос. журн. венерологии и дерматологии. — 2001. — № 1. — С. 60–63.
- Гергерт В. Я., Космиади В. А., Абрамова З. П. Цитокины в иммунопатогенезе легочного туберкулеза // Проблемы туберкулеза. — 1995. — № 2. — С. 32–35.
- Гершанович М. Л., Кетлинский С. А., Филатова Л. В., Данова Л. А., Короленко В. О., Симбирцев А. С. Стимулирующее и протекторное влияние рекомбинантного интерлейкина-1 β челове-

А. С. Симбирцев. ИНТЕРЛЕЙКИН-1. Физиология. Патология. Клиника

- ка (Беталейкина) на лейкопоз при химиотерапии злокачественных опухолей // Вопросы онкологии. — 1996. — Т. 42. — № 6. — С. 13–18.
- Гершанович М. Л., Филатова Л. В., Кетлинский С. А., Симбирцев А. С.* Беталейкин (рекомбинантный интерлейкин-1 β человека) в профилактике и коррекции токсической лейкопении при комбинированной химиотерапии злокачественных опухолей // Вопросы онкологии. — 1998. — Т. 44. — № 2. — С. 181–186.
- Гершанович М. Л., Филатова Л. В., Кетлинский С. А., Симбирцев А. С.* Беталейкин (человеческий рекомбинантный интерлейкин-1 бета) — новый эффективный стимулятор и протектор лейкопоза в условиях комбинированной химиотерапии злокачественных опухолей // Вопросы онкологии. — 2000. — Т. 46. — № 3. — С. 354–360.
- Гисматов Р. Х., Сидорова С. В., Симбирцев А. С., Алсынбаев М. М., Медведев Ю. А., Ефимов Г. Е.* Патогенетическая терапия Беталейкином больных туберкулезом легких среди лиц, находящихся в местах лишения свободы: Методические рекомендации. — М., 2008. — 25 с.
- Громова А. Ю., Симбирцев А. С.* Псориаз: болезнь кератиноцита, неадекватно продуцирующего интерлейкин-1 β // Физиология и патология иммунной системы. — 2004. — Т. 8. — № 12. — С. 13–23.
- Громова А. Ю., Симбирцев А. С.* Полиморфизм генов семейства интерлейкина-1 человека // Цитокины и воспаление. — 2005. — Т. 4. — № 2. — С. 3–12.
- Громова А. Ю., Тимчук Л. Э., Янов Ю. К., Симбирцев А. С., Казаков А. А., Бокованов В. Е., Синева С. А.* Влияние функционального полиморфизма генов семейства интерлейкина-1 на предрасположенность и характер течения хронического гнойного риносинусита и эффективность терапии рекомбинантным интерлейкином-1 β (Беталейкин). I. Ассоциация полиморфизма генов семейства интерлейкина-1 с заболеваемостью хроническим гнойным риносинуситом и дисрегуляцией воспалительного ответа // Рос. отоларингология. — 2005. — № 2 (15). — С. 5–12.
- Гуломов З. С., Ланцов А. А., Симбирцев А. С.* Иммунотерапия хронического гнойного риносинусита рекомбинантным интерлейкином-1 β // Эфферентная терапия. — 2001. — Т. 7. — № 3. — С. 67–73.
- Гуломов З. С., Симбирцев А. С., Ланцов А. А., Науменко Н. Н.* Состояние местного иммунитета больных хроническим гнойным риносинуситом после местной монотерапии «Беталейкином» // Новости оторинолар. логопатол. — 2001. — № 4 (28), С. 17–23.
- Данилов Л. Н., Лебедева Е. С., Двораковская И. В., Симбирцев А. С., Илькович М. М.* Влияние рецепторного антагониста IL-1 на развитие оксидативного стресса в легких // Цитокины и воспаление. — 2003. — Т. 2. — № 4. — С. 14–20.
- Дежарева М. В., Володин Н. Н., Бахтиян К. К., Солдатова И. Г., Ковальчук Л. В., Ганковская Л. В., Кривцунова Л. Н.* Особенности продукции цитокинов, субпопуляционного состава лимфоцитов и функционального состояния нейтрофилов при неонатальных пневмониях и способы иммунокоррекции // Медицинская иммунология. — 2000. — Т. 2. — № 1. — С. 69–75.
- Демьянов А. В., Котов А. Ю., Симбирцев А. С.* Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике // Цитокины и воспаление. — 2003. — Т. 2. — № 3. — С. 20–35.
- Демиденко Т. П., Каменцева А. Н., Кузнецов Н. И., Романова Е. С., Степанова Е. В.* Хронические вирусные гепатиты (этиология, патогенез, подходы к терапии): Учебно-методическое пособие для врачей / Под ред. чл.-корр. РАМН, проф. Ю. В. Лобзина. — СПб, 2003. — 43 с.
- Елькин А. В., Иванова Л. А., Заболотных Н. В., Виноградова Т. И., Павлова М. В., Кноринг Б. Е., Арчакова Л. И., Басек Т. С., Кобак М. Э., Васильева С. Н., Кириллов Ю. В., Симбирцев А. С.* Интерлейкины: клинико-экспериментальное обоснование применения в комплексном лечении туберкулеза: Пособие для врачей. — СПб, 2005. — 31 с.
- Жаров И. А., Деев В. Г., Новиков А. В., Тимофеева Е. И., Журина О. Н., Демихова Е. В., Морщакова Е. Ф., Павлов А. Д., Симбирцев А. С.* Рекомбинантный интерлейкин-1 β (Беталейкин) в комплексной терапии неонатального сепсиса // Цитокины и воспаление. — 2008. — Т. 7. — № 4. — С. 63–66.

- Заболотных Н. В.* Цитокины в патогенезе и лечении экспериментального туберкулеза // Цитокины и воспаление. — 2002. — Т. 1. — № 2. — С. 113–114.
- Зиганшин О. Р., Долгушин И. И.* Механизмы антимикробной резистентности репродуктивных органов мужчин. — Челябинск: Изд-во «Челябинская государственная медицинская академия». — 187 с.
- Зубарева О. Е., Елисеева А. П., Симбирцев А. С., Клименко В. М.* Влияние провоспалительных цитокинов на формирование поведения в раннем постнатальном онтогенезе // Российский физиологический журнал. — 2005. — Т. 91. — № 4. — С. 374–384.
- Зубарева О. Е., Лебедев А. А., Симбирцев А. С., Клименко В. М., Шабанов П. Д.* Модуляция интерлейкином-1 β потребления этанола у крыс с разным уровнем его предпочтения // Наркология. — 2007. — № 11. — С. 14–16.
- Карпов И. А., Долгушин И. И., Симбирцев А. С.* Использование цитокинотерапии в реконструктивно-восстановительной хирургии головы и шеи // Цитокины и воспаление. — 2005. — Т. 4. — № 4. — С. 22–25.
- Карпов И. А., Симбирцев А. С.* Реконструкция молочных желез после мастэктомии: эффективность и перспективы иммунотропной терапии // Медицинская иммунология. — 2008. — Т. 10. — № 4–5. — С. 449–454.
- Катинас Е. Б.* Клинико-иммунологическое обоснование местного применения рекомбинантных интерлейкина-1 β и интерлейкина-2 в лечении острых гнойных риносинуситов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб, 2003. — 17 с.
- Кетлинская О. С.* Провоспалительные цитокины в патогенезе офтальмогерпеса: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб, 1995.
- Кетлинский С. А., Алексеева Т. Г., Перумов Н. Д., Симбирцев А. С.* Исследование содержания интерлейкина-1 β в сыворотке крови больных системной красной волчанкой и ревматоидным артритом // Терапевтический архив. — 1993. — Т. 65. — № 12. — С. 51–54.
- Кетлинский С. А., Конусова В. Г., Симбирцев А. С., Котов А. Ю., Перумов Н. Д.* Получение и свойства интерлейкина-1 из моноцитов крови человека // Бюлл. exper. биол. мед. — 1988. — Т. 106. — № 11. — С. 581–583.
- Кетлинский С. А., Симбирцев А. С.* Цитокины. — СПб: «Фолиант», 2008. — 552 с.
- Клюева Т. А., Минаева Е. Н., Пигарева Н. В., Кондратьева Е. В., Королькова Т. Н., Симбирцев А. С.* Индивидуальные особенности уровня рецепторного антагониста IL-1 связаны с клиническими проявлениями кожных осложнений у больных, перенесших акне // Цитокины и воспаление. — 2009. — Т. 8. — № 4. — С. 57–61.
- Кноринг Б. Е., Симбирцев А. С., Сахарова И. Я., Котов А. Ю.* Продукция фактора некроза опухолей и интерлейкина-1 β у больных туберкулезом легких в зависимости от течения процесса и особенностей иммунитета // Проблемы туберкулеза. — 1996. — № 5. — С. 35–39.
- Кноринг Б. Е., Симбирцев А. С., Сахарова И. И., Рекстина Т. А., Давыдова Н. И., Котов А. Ю., Калинина Н. М., Пигарева Н. В., Леонченко Е. М.* Изменения продукции интерлейкина-1 β , фактора некроза опухолей α и интерлейкина-2 в зависимости от показателей иммунитета у больных туберкулезом легких // Проблемы туберкулеза. — 1999. — № 4. — С. 31–35.
- Козлов В. К.* Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии. — СПб: «Диалект», 2006. — 304 с.
- Козлов В. К., Лебедев В. Ф.* Беталейкин: биологическая активность препарата, патогенетическая направленность и клиническая эффективность цитокинотерапии при хирургических инфекциях / Пособие для врачей. — СПб: Новая Альтернативная Полиграфия, 2008. — 84 с.
- Колобов А. А., Колодкин Н. И., Калинина Н. М. и др.* Изучение структурно-функциональной организации интерлейкина-1 и интерлейкина-2 // Доклады АН СССР. — 1989. — Т. 307, с. 747–751.
- Конусова В. Г., Симбирцев А. С., Кетлинский С. А.* Влияние рекомбинантного интерлейкина-1 β на хемотаксическую активность нейтрофильных лейкоцитов // Вестник РАМН. — 1993. — № 2. — С. 27–29.

А. С. Симбирцев. ИНТЕРЛЕЙКИН-1. Физиология. Патология. Клиника

- Котенко С. В., Буленков М. Т., Вейко В. П., Епишин С. М., Ломакин И. Б., Емельянов А. В., Козлов А. П., Конусова В. Г., Курбатова Т. В., Решетников В. А., Симбирцев А. С., Кетлинский С. А., Винецкий Ю. П.* Клонирование кДНК, кодирующих проинтерлейкин-1 α и проинтерлейкин-1 β // Доклады АН СССР. — 1989 (а). — Т. 309. — N 4. — С. 1005–1008.
- Котенко С. В., Буленков М. Т., Вейко В. П., Епишин С. М., Ломакин И. Б., Емельянов А. В., Козлов А. П., Конусова В. Г., Курбатова Т. В., Решетников В. А., Симбирцев А. С., Кетлинский С. А., Винецкий Ю. П.* Клонирование и структурный анализ кДНК, кодирующих проинтерлейкин-1 α и проинтерлейкин-1 β // Мол. генетика, микробиология и вирусология. — 1989 (б). — № 12. — С. 13–17.
- Котенко С. В., Тараненко Н. В., Кетлинский С. А., Винецкий Ю. П.* Молекулярное клонирование кДНК, кодирующей проинтерлейкин-6 человека // Молекулярная генетика, микробиология, вирусология. — 1991. — № 5. — С. 19–21.
- Котов А. Ю., Трофимов А. Н., Перумов Н. Д., Симбирцев А. С., Полякова Е. А., Пучкова Г. Ф., Конусова В. Г., Полтораки А. Н., Коробицын Л. П., Кетлинский С. А.* Получение, характеристика и использование моноклональных антител к интерлейкину-1 β человека // Иммунология. — 1993. — № 4. — С. 41–44.
- Кузнецов Н. И., Кабанова В. И., Конусова В. Г., Жахов А. В., Симбирцев А. С., Семенов А. В.* Результаты использования рекомбинантных препаратов интерлейкина-1 β и интерферона- α 2b в терапии больных хроническим вирусным гепатитом С // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2006. — № 5. — С. 8–14.
- Кунгуров Н. В., Филimonкова Н. Н., Тузанкина И. А.* Псориатическая болезнь // Екатеринбург: Изд. Уральского университета. — 2002. — 200 с.
- Куприянова О. А., Мордвинов В. А., Иванова И. П. и др.* Оценка экспрессии мРНК интерлейкина-1 β в норме и при патологии // Бюлл. экспер. биол. мед. — 1991. — Т. 112. — № 12. — С. 619–621.
- Латюшина Л. С.* Сравнительный анализ показателей мукозального и системного иммунитета и оценка влияния на них локальной иммунокоррекции у пациентов с флегмонами лица и шеи различного источника инфекции // Уральский мед. журн. — 2008. — № 6 (46). — С. 90–96.
- Лесников В. А., Ефремов О. М., Симбирцев А. С., Ван Дамм Д., Белью А.* Пирогенная активность нативного и рекомбинантного интерлейкина-1 β человека. Вестник РАМН. — 1993. — № 2. — С. 23–26.
- Лобзин Ю. В., Позняк А. Л., Раевский К. К., Михайленко А. А., Симбирцев А. С., Нуралова И. В., Бойко И. В.* Диагностика и лечение генерализованных форм хламидиозов у молодых людей: Учебное пособие // СПб: Изд-во ВМА. — 2000. — 91 с.
- Ломакин И. Б., Машко С. В., Епишин С. М., Кетлинский С. А., Конусова В. Г., Винецкий Ю. П., Дебабов В. Г.* Биосинтез рекомбинантного интерлейкина-8 человека в клетках *Escherichia coli* // Доклады РАН. — 1993. — Т. 328. — С. 513–516.
- Марков А. Г., Розломий В. Л., Варюшина Е. А., Александров Г. В., Симбирцев А. С.* Влияние интерлейкина-1 β на экспрессию белков плотных контактов при регенерации кожной раны на фоне иммуносупрессии // Российский иммунологический журнал. — 2010. — Т. 4 (13). — № 1. — С. 54–59.
- Машко С. В., Котенко С. В., Вейко В. П., Лебедева М. И., Лapidус А. Л., Мочульский А. В., Шехтер И. И., Изотова Л. С., Винецкий Ю. П., Дебабов В. Г.* Использование TGATG-вектора для экспрессии клонированной кДНК-овой копии гена интерлейкин-1 β человека в клетках *E. coli* // Доклады АН СССР. — 1990. — Т. 312. — С. 233–236.
- Машко С. В., Лapidус А. Л., Трухан М. Э., Лебедева М. И., Подковыров С. М., Кашлев М. В., Мочульский А. В., Еремашвили М. Р., Изотова Л. С., Стронгин А. Я., Скворцова М. А., Стеркин В. Э., Лебедев А. Н., Ребентиш Б. А., Козлов Ю. И., Монастырская Г. С., Царев С. А., Свердлов Е. Д., Дебабов В. Г.* Создание «искусственных гибридных оперонов с частично перекрывающимися генами» для достижения экспрессии гетерологических генов в клетках *Escherichia coli* // Молекулярная биология. — 1987. — Т. 21. — С. 1297–1309.

- Михайлова Н. Б., Кетлинский С. А., Симбирцев А. С., Зарицкий Ю. А., Сологуб Г. Н., Панкратова О. С., Дарская Е. И., Афанасьев Б. В. Беталейкин (rhIL-1) как протектор гемопоэза при интенсивной полихимиотерапии // Цитокины и воспаление. — 2003. — Т. 2. — № 2. — С. 28–31.
- Нестерова И. В., Колесникова Н. В., Чудилова Г. А. и др. Влияние рекомбинантного интерлейкина-1 β на функции интактных и поврежденных нейтрофильных гранулоцитов в системе *in vivo* // Иммунология. — 1993. — № 4. — С. 36–39.
- Никитина Т. А., Авдеева Ж. И. Иммуноадьювантное действие цитокинов при иммунизации животных вакциной против гепатита В // Цитокины и воспаление. — 2009. — Т. 8. — № 1. — С. 28–31.
- Никитина Т. Н., Авдеева Ж. И. Изучение иммуноадьювантного действия цитокинов на экспериментальных моделях гепатита В // Цитокины и воспаление. — 2010. — Т. 9. — № 1. — С. 37–41.
- Осипова Е. В., Симбирцев А. С., Котов А. Ю., Пигарева Н. В. Продукция цитокинов и оценка тяжести течения и прогноза ревматоидных увеитов у детей // Иммунология. — 1998. — № 6. — С. 32–33.
- Перцов С., Коплик Е. В., Симбирцев А. С., Калиниченко Л. С. Влияние IL-1 β на поведение крыс в условиях слабой стрессорной нагрузки при тестировании в открытом поле // Бюлл. экспер. биол. мед. — 2009. — Т. 148. — № 11. — С. 488–490.
- Петров С. В., Симбирцев А. С., Бубнова Н. А., Рыбакова Е. В., Фионик О. В., Волкова Е. С. Использование интерлейкина-1 β для местного лечения больных с трофическими язвами нижних конечностей венозной этиологии // Медицинская иммунология. — 2001. — Т. 3. — № 4. — С. 533–539.
- Плужников М. С., Лавренова Г. В., Катинас Е. Б., Галкина О. В., Толоян А. А. Эффективность местной терапии гнойных синуситов с использованием препаратов рекомбинантных интерлейкинов человека // Российская ринология. — 2002. — № 2. — С. 119–122.
- Поддубняк О. П., Галицкий Л. А., Симбирцев А. С., Степанов А. В. Оценка клинической эффективности и иммуномодулирующего действия беталейкина в комплексном лечении туберкулеза легких у впервые выявленных больных // Цитокины и воспаление. — 2007. — Т. 6. — № 4. — С. 48–53.
- Позняк А. Л., Лобзин Ю. В., Симбирцев А. С., Смирнов М. Н. Принципы рациональной иммунотерапии больных генерализованными формами хламидийной инфекции у лиц молодого возраста // Terra Medica. — 2000. — № 2. — С. 5–9.
- Птицын Л. Р., Альтман И. Б., Рогожкина Е. В., Ломакин И. Б., Винецкий Ю. П., Кетлинский С. А., Симбирцев А. С., Машко С. В. Эффективный биосинтез рекомбинантного рецепторного антагониста интерлейкина-1 человека в клетках *Escherichia coli* // Биотехнология. — 1997. — № 1. — С. 3–12.
- Рогачева С. А., Симбирцев А. С. Применение рекомбинантных интерлейкина-1 α и интерлейкина-1 β человека в качестве средств раннего лечения лучевой болезни в эксперименте // Радиационная биология. Радиозэкология. — 1997. — Т. 37. — № 1. — С. 61–67.
- Рогачева С. А., Симбирцев А. С., Муксинова К. Н. Изучение противолучевого действия интерлейкина-1 β в эксперименте // Радиационная биология. Радиозэкология. — 1994. — Т. 34. — № 3. — С. 419–423.
- Рождественский Л. М., Кончаловский М. В., Баранов А. Е. и др. Возможность применения препарата беталейкин (интерлейкин-1 β) для экстренной терапевтической помощи при остром аварийном облучении человека // V Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Тезисы докладов. — М., 21–25 апреля 1998 г. — С. 454.
- Романова Е. С., Кабанова В. И., Кузнецов Н. И., Симбирцев А. С. Лечение репликативной формы хронического вирусного гепатита С с использованием иммуномодулирующего препарата Беталейкин // Здравоохранение Урала. — 2002. — Т. 11. — № 5. — С. 26–28.
- Романова Е. С., Рахманова А. Г., Симбирцев А. С., Кузнецов Н. И., Кладиев А. А., Кетлинский С. А. Результаты лечения больных гепатитами В и С рекомбинантным интерлейкином // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2000. — № 3. — С. 29–31.

А. С. Симбирцев. ИНТЕРЛЕЙКИН-1. Физиология. Патология. Клиника

- Рыбакина Е. Г., Наливаева Н. Н., Пиванович И. Ю., Шанин С. Н., Козинец И. А., Корнева Е. А.* Роль нейтральной сфингомиелиназы в трансдукции сигнала IL-1 в клетках коры головного мозга мышей // *Росс. физиол. ж. им. И. М. Сеченова.* — 2000. — Т. 86. — № 3. — С. 303–311.
- Саламатов А. В., Баринев О. В., Синенченко А. Г., Варюшина Е. А., Конусова В. Г., Симбирцев А. С.* Эффективность рекомбинантного IL-1 β в лечении гнойно-деструктивных заболеваний легких и плевры // *Цитокины и воспаление.* — 2006. — Т. 5. — № 4. — С. 39–45.
- Сафонова Т. А.* Клинико-иммунологическое исследование эффективности применения препарата «Беталейкин» в комплексном лечении пародонтита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Екатеринбург, 2010. — 22 с.
- Сафонова Т. А., Долгушин И. И., Бутюгин И. А.* Клинико-иммунологическая эффективность применения беталейкина при хроническом генерализованном пародонтите // *Проблемы стоматологии.* — 2009. — № 5. — С. 44–47.
- Симбирцев А. С.* Цитокины: классификация и биологические функции // *Цитокины и воспаление.* — 2004. — Т. 3. — № 2. — С. 16–23.
- Симбирцев А. С., Громова А. Ю., Рыдловская А. В.* Функциональный полиморфизм генов цитокинов в регуляции воспаления и иммунитета // *Медицинский академический журнал.* — 2006. — Т. 4. — № 1. — С. 4–10.
- Симбирцев А. С., Конусова В. Г., Варюшина Е. А., Кетлинский С. А.* Взаимосвязанные этапы транскрипции гена, трансляции мРНК и секреции биологически активного интерлейкина-1 β моноцитами периферической крови человека // *Иммунология.* — 1995. — № 3. — С. 48–51.
- Симбирцев А. С., Конусова В. Г., Кетлинский С. А.* Иммуноцитохимический анализ продукции интерлейкина-1 β моноцитами человека // *Бюлл. экспер. биол. мед.* — 1991. — № 9. — С. 278–280.
- Симбирцев А. С., Котов А. Ю., Пигарева Н. В., Воронцов В. И., Гончаров Н. П., Кетлинский С. А.* Взаимосвязь IL-1 и глюкокортикоидных гормонов в регуляции иммунного ответа // *Бюлл. экспер. биол. и мед.* — 1993. — № 2. — С. 183–185.
- Симбирцев А. С., Пигарева Н. В., Кетлинский С. А., Калинина Н. М., Винецкий Ю. П., Котенко С. В., Машко С. В., Изотова Л. С.* Изучение биологической активности рекомбинантного интерлейкина-1 β человека. Анализ лимфоцитактивирующих свойств // *Иммунология.* — 1990. — № 6. — С. 39–42.
- Симбирцев А. С., Пигарева Н. В., Конусова В. Г., Калинина Н. М., Сорокин Е. М., Кетлинский С. А.* // Изучение биологической активности рекомбинантного интерлейкина-1 β человека при введении *in vivo* // *Вестник РАМН.* — 1993. — № 2. — С. 18–22.
- Симбирцев А. С., Попович А. М.* Сфера применения рекомбинантного интерлейкина-1 β при лечении больных с иммунодефицитными состояниями при травме и сепсисе // *Анестезиология и реаниматология.* — 1996. — № 4. — С. 76–78.
- Соловьев М. М., Симбирцев А. С., Петропавловская О. Ю., Варюшина Е. А., Котов А. Ю.* Препарат «Беталейкин» в лечении гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области // *Terra Medica.* — 2003. — № 2. — С. 14–16.
- Спирина Г. К., Молочков В. А., Симбирцев А. С.* Беталейкин в терапии хронического осложненного уrogenитального хламидиоза // *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* — 2002. — № 3. — С. 86–93.
- Стахеева М. Н., Слонимская Е. М., Бабышкина Н. Н., Чердынцева Н. В., Симбирцев А. С., Кладиев А. А.* Иммунологические показатели у больных раком молочной железы при включении в схему комбинированного лечения Беталейкина // *Мед. иммунология.* — 2005. — Т. 7. — № 1. — С. 63–72.
- Тараканова Е. Н., Демьянов А. В., Лавренова Г. В., Симбирцев А. С.* Анализ полиморфных локусов –511 и +3954 гена IL-1 β у больных риносинуситом // *Вестник оторинолар.* — 2008. — № 3. — С. 46–55.
- Тарасова Л. Н., Шаимова В. А., Симбирцев А. С.* Провоспалительные цитокины в развитии бактериальных кератитов // *Вестник офтальмологии.* — 2004. — Т. 120. — № 6. — С. 16–18.

- Тимчук Л. Э. Местное применение Беталейкина для лечения больных хроническим гнойным риносинуситом // Рос. оторинолар. — 2004. — № 1. — С. 101–102.
- Тимчук Л. Э., Громова А. Ю., Янов Ю. К., Симбирцев А. С. Влияние функционального полиморфизма генов семейства интерлейкина-1 на предрасположенность и характер течения хронического гнойного риносинусита и эффективность терапии рекомбинантным интерлейкином-1 β (Беталейкин). II. Влияние полиморфизма генов семейства интерлейкина-1 на степень эффективности местной терапии рекомбинантным интерлейкином-1 β (Беталейкин) // Росс. отоларингология. — 2005. — № 2 (15). — С. 84–87.
- Токаревич Н. К., Прокопьев А. А., Прокопьева Н. Д., Симбирцев А. С., Торопова Б. Г., Дайтер А. Б., Кетлинский С. А. Роль фактора некроза опухоли и интерлейкина-1 в формировании резистентности при экспериментальной Ку-лихорадке // ЖМЭИ. — 1992. — № 5–6. — С. 46–47.
- Чердынцева Н. В., Слонимская Е. М., Симбирцев А. С., Стахеева М. Н., Бабышкина Н. Н. Средство, обладающее адаптогенным действием, и способ подготовки больных раком молочной железы к проведению специфического противоопухолевого лечения с включением полихимиотерапии // Патент РФ № 2304445 от 20.08.2007.
- Чернушевич И. И. Опыт применения препарата «Беталейкин» при лечении хронических гнойных средних отитов // Новости оториноларингологии и логопатологии. — 1999. — № 1 (17). — С. 37–39.
- Шабашова Н. В., Глушков Н. И., Новаковский В. В., Фролова Е. В., Учваткина А. Е. Иммуноterapia инфекционных послеоперационных осложнений с помощью нового иммуномодулятора беталейкина // Медицинская иммунология. — 1999. — Т. 1. — № 3–4. — С. 139–140.
- Шаимова В. А., Котов А. Ю., Симбирцев А. С. Роль интерлейкина-1 в патогенезе различных форм бактериальных кератитов // Цитокины и воспаление. — 2004. — Т. 3. — № 3. — С. 30–33.
- Шхинек Э. К., Рыбакина Е. Г., Корнева Е. А. Интерлейкин-1 в реализации иммунной нейроэндокринных взаимосвязей // Успехи совр. биол. — 1993. — Т. 113. — Вып. 1. — С. 95–106.
- Шарипова Э. Р., Арефьева Н. А., Азнабаева Л. Ф. Цитокиновая регуляция воспаления при гнойных риносинуситах рекомбинантным IL-1 β (Беталейкином) // Российская ринология. — 2008. — № 4. — С. 10–13.
- Якушенко Е. В., Лопатникова Ю. А., Сенников С. В. Интерлейкин-18 и его роль в иммунном ответе // Медицинская иммунология. — 2005. — Т. 7. — № 4. — С. 355–364.
- Aarden L. A., Brunner T. K., Cerottini J.-C. et al. Revised nomenclature for antigen-nonspecific T-cell proliferation and helper factors // J. Immunol. — 1979. — V. 123. — P. 2928–2929.
- Agostini L., Martinon F., Burns K. et al. NALP3 forms an IL-1 β processing inflammasome with increased activity in Muckle-Wells auto-inflammatory disorder // Immunity. — 2004. — V. 20. — P. 319–325.
- Akahoshi T., Oppenheim J., Matsushima K. Induction of high-affinity interleukin receptor on human peripheral blood lymphocytes by glucocorticoid hormones // J. Exp. Med. — 1988. — V. 167. — N 3. — P. 924–936.
- Akira S., Takeda K. Toll-like receptor signaling // Nature Rev. Immunol. — 2004. — V. 4. — P. 499–511.
- Aksentijevich I., Nowak M., Mallah M., Chae J., Watford W. et al. De novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID): a new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases // Arthritis Rheum. — 2002. — V. 46. — P. 3340–3348.
- Aksentijevich I., Masters S., Ferguson P. et al. An Autoinflammatory Disease with Deficiency of the Interleukin-1 Receptor Antagonist // N. Engl. J. Med. — 2009. — V. 360. — N 23. — P. 2426–2437.
- Almeida A., Legrand N., Papiernik M. et al. Homeostasis of peripheral CD4⁺ T-cells: IL-2R α and IL-2 shape a population of regulatory cells that controls CD4⁺ T-cell numbers // J. Immunol. — 2002. — V. 169. — P. 4850–4860.
- Andrei C., Dazzi C., Lotti L. et al. The secretory route of the leaderless protein interleukin-1 β involves exocytosis of endolysosome-related vesicles // Mol. Biol. Cell. — 1999. — V. 10. — P. 1463–1475.
- Andreis P., Neri G., Belloni A. et al. Interleukin-1 enhances corticosterone secretion by acting directly on the rat adrenal gland // Endocrinology. — 1991. — V. 129. — P. 53–57.

A. С. Симбирцев. ИНТЕРЛЕЙКИН-1. Физиология. Патология. Клиника

- Andus T., Daig R., Vogl D. et al.* Imbalance of the interleukin-1 system in colonic mucosa-association with intestinal inflammation and interleukin-1 receptor antagonist genotype 2 // *Gut*. — 1997. — V. 41. — P. 651–657.
- Annane D., Sanquer S., Sebille V. et al.* Compartmentalized inducible nitric-oxide synthase activity in septic shock // *Lancet*. — 2000. — V. 355. — P. 1143–1148.
- Antoni G., Presentini R., Perin F. et al.* A short synthetic peptide fragment of human interleukin-1 with immunostimulatory but not inflammatory activity // *J. Immunol.* — 1986. — V. 137. — P. 3201–3204.
- Arend W. P.* The balance between IL-1 and IL-1RA in disease // *Cytokine Growth Factor Rev.* — 2002. — V. 13. — P. 323–340.
- Arora S.* Analysis of intracellular cytokines using flowcytometry // *Methods Cell Sci.* — 2002. — V. 24. — P. 37–40.
- Auron P., Rosenwasser L., Matsushima K. et al.* Human and murine interleukin-1 possess sequence and structural similarities // *J. Mol. Cell. Immunol.* — 1985. — V. 2. — P. 169–178.
- Auron P. E., Webb A. C.* The structure and regulation of the human prointerleukin-1 β gene // *Ann. Inst. Pasteur.* — 1987. — V. 138. — P. 462–469.
- Bakouche O., Brown D. C., Lachman L. B.* Subcellular localization of human monocyte interleukin-1: evidence for an inactive precursor molecule and possible mechanism for IL-1 release // *J. Immunol.* — 1987. — V. 138. — P. 4249–4255.
- Bamba T. et al.* Serum levels of interleukin-1 β and interleukin-6 in patients with chronic pancreatitis // *Journal of Gastroenterology*. — 1994. — V. 29 (3). — P. 314–319.
- Banks W., Kastin A., Durham D.* Bidirectional transport on interleukin-1 α across the blood-brain barrier // *Brain Res. Bull.* — 1989. — V. 23. — P. 433–437.
- Bardin T.* Acute inflammatory arthritis: Interleukin-1 blockade: a magic wand for gout? // *Nat. Rev. Rheumatology*. — 2009. — V. 5. — P. 594–596.
- Bauernfeind F., Horvath G., Stutz A. et al.* Cutting edge: NF- κ B activating pattern recognition and cytokine receptors license NLRP3 inflammasome activation by regulating NLRP3 expression // *J. Immunol.* — 2009. — V. 183. — P. 787–791.
- Bean A., Roach D., Briskoe H. et al.* // Structural deficiencies in granuloma formation in TNF gene-targeted mice underline the heightened susceptibility to aerosole *Micobacterium tuberculosis* infection, which is not compensated for by lymphotoxin // *J. Immunol.* — 1999. — V. 162. — P. 3504–3511.
- Beausejour A., Grenier D., Goulet J., Deslauriers N.* Proteolytic activation of the interleukin-1 β precursor by *Candida albicans* // *Infect. Immun.* — 1998. — V. 66. — P. 676–681.
- Becard N., de Revel T., Sorg T. et al.* Expression of human IL-1 α after intramarrow gene transfer into healthy nonhuman primate by adenoviral vector // *J. Med. Primatol.* — 2005. — V. 34. — P. 1–12.
- Beck G., Habicht G. S., Benach J. L., Miller F.* Interleukin-1: a common endogenous mediator of inflammation and the local Schwartzman reaction // *J. Immunol.* — 1986. — V. 136. — P. 3025–3031.
- Bergeron A., Bonay M., Kambouchner M. et al.* Cytokine patterns in tuberculosis and sarcoid granulomas: correlations with histopatologic features of the granulomatous response // *J. Immunol.* — 1997. — V. 159. — P. 3034–3043.
- Berkowitz C., Becker Y.* Recombinant interleukin-1 α , interleukin-2 and M-CSF-1 enhance the survival of newborn C57BL/6 mice inoculated intraperitoneally with a lethal dose of herpes simplex virus-1 // *Arch. Virol.* — 1992. — V. 124. — N 1–2. — P. 83–93.
- Bernardin J., Yamauchi K., Wewers M. D. et al.* Demonstration by insitu hybridization of dissimilar IL-1 β gene expression in human alveolar macrophages and blood monocytes in response to lipopolysaccharide // *J. Immunol.* — 1988. — V. 140. — P. 3822–3829.
- Bertini R., Bianchi M., Ghezzi P.* Adrenalectomy sensitizes mice to the lethal effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor // *J. Exp. Med.* — 1988. — V. 167. — N 5. — P. 1708–1712.
- Besedovsky H., del Rey A., Sorkin E., Dinarello C. A.* Immunoregulatory feedback between interleukin-1 and glucocorticoid hormones // *Science*. — 1986. — V. 233. — P. 652–654.

- Bevilacqua M., Pober J., Majeau G., Cotran R., Gimbrone M.* Interleukin-1 induces biosynthesis and cell surface expression of procoagulant activity in human vascular endothelial cells // *J. Exp. Med.* — 1984. — V. 160. — P. 618–623.
- Bioque G., Crusius J., Koutroubakis I. et al.* Allelic polymorphism in IL-1 β and IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) genes in inflammatory bowel disease // *Clin. Exp. Immunol.* — 1995. — V. 102. — P. 379–383.
- Blumberg H., Dinh H., Trueblood E. et al.* Opposing activities of two novel members of the IL-1 ligand family regulate skin inflammation // *J. Exp. Med.* — 2007. — V. 204. — P. 2603–2614.
- Bone R., Sprung C., Sibbald W.* Definitions for sepsis and organ failure // *Crit. Care Med.* — 1992. — V. 20. — P. 724–726.
- Bonifati C., Carducci M., Mussi A., D'Auria L., Ameglio F.* IL-1 α , IL-1 β and psoriasis: conflicting results in the literature. Opposite behaviour of the two cytokines in lesional or non-lesional extracts of whole skin // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* — 1997. — V. 11 (4). — P. 133–136.
- Boraschi D., Tagliabue A.* The interleukin-1 receptor family // *Vitam. Horm.* — 2006. — V. 74. — P. 229–254.
- Boutin H., Lefevre R., Horai R. et al.* Role of IL-1 α and IL-1 β in ischemic brain damage // *J. Neurosci.* — 2001. — V. 21. — P. 5528–5534.
- Braddock M., Quinn A.* Targeting IL-1 in inflammatory disease: new opportunities for therapeutic intervention // *Nat. Rev. Drug Discov.* — 2004. — V. 3. — N 4. — P. 330–339.
- Bradley J.* TNF-mediated inflammatory disease // *J. Pathol.* — 2008. — V. 214. — N 2. — P. 149–160.
- Bromander A., Holmgren J., Lycke N.* Cholera toxin stimulates IL-1 production and enhances antigen presentation by macrophages in vitro // *J. Immunol.* — 1991. — V. 146. — P. 2908–2912.
- Budagian V., Bulanova E., Orinska Z. et al.* Reverse signaling through membrane-bound interleukin-15 // *J. Biol. Chem.* — 2004. — V. 279. — P. 42192–42201.
- Bunning R., Van Damme J., Richardson H. et al.* Homogenous interferon- β -inducing factor (IL-1 β) has connective tissue cell stimulating activities // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1986. — V. 139. — N 3. — P. 1150–1157.
- Cannon J., Evans W., Hughes V. et al.* Physiological mechanisms contributing to increased interleukin-1 secretion // *J. Appl. Physiol.* — 1986. — V. 61. — N 5. — P. 1869–1874.
- Cannon J., Tompkins R., Gelfand J. et al.* Circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor in septic shock and experimental endotoxin fever // *J. Infect. Dis.* — 1990. — V. 161. — N 1. — P. 79–84.
- Caput D., Beutler B., Hartog K. et al.* Identification of a common nucleotide sequence in the 3'-untranslated region of mRNA molecules specifying inflammatory mediators // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1986. — V. 83. — P. 1670–1674.
- Caramalho I., Lopes-Carvalho T., Ostler D. et al.* Regulatory T-cells selectively express Toll-like receptors and are activated by lipopolysaccharide // *J. Exp. Med.* — 2003. — V. 197. — P. 403–411.
- Cardoso S. M., DeFor T. E., Tilley L. A. et al.* Patient interleukin-18 GCG haplotype associates with improved survival and decreased transplant-related mortality after unrelated-donor bone marrow transplantation // *Br. J. Haematol.* — 2004. — V. 126, N 5. — P. 704–10.
- Cassel S., Sutterwala F.* Sterile inflammatory responses mediated by the NLRP3 inflammasome // *Eur. J. Immunol.* — 2010. — V. 40. — N 3. — P. 607–611.
- Castelli M. P., Black P. L., Schneider M. et al.* Protective, restorative and therapeutic properties of recombinant human IL-1 in rodents models // *J. Immunol.* — 1988. — V. 140. — P. 3830–3837.
- Cavaillon J.-M., Adib-Conquy M., Fitting C.* Cytokine cascade in sepsis // *Scand. J. Infect. Dis.* — 2003. — V. 35. — P. 535–544.
- Chae J., Komarow H., Cheng J. et al.* Targeted disruption of pynin, the FMF protein, causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis // *Mol. Cell.* — 2003. — V. 11. — P. 591–604.
- Chamberlain J., Francis S., Brookes Z. et al.* Interleukin-1 regulates multiple atherogenic mechanisms in response to fat feeding // *PLoS One.* — 2009. — V. 4. — P. 5073.

A. С. Симбирцев. ИНТЕРЛЕЙКИН-1. Физиология. Патология. Клиника

- Chaskiel L., Konsman J.* Brain interleukin-1 β expression and action in the absence of neuropathology // *Neuroimmune Biology*, V. 6: Cytokines and the brain. Amsterdam: Elsevier, 2008. — P. 55–77.
- Chau T., McCully M., Brintnell W. et al.* Toll-like receptor 2 ligands on the staphylococcal cell wall downregulate superantigen-induced T-cell activation and prevent toxic shock syndrome // *Nat. Med.* — 2009. — V. 15. — P. 641–648.
- Christen V., Duong F., Bernsmeier C. et al.* Inhibition of Alpha-Interferon Signaling by Hepatitis B Virus // *J. Virology*. — 2007. — V. 81. — N 1. — P. 159–165.
- Chu E., Rosenwasser L., Dinarello C. et al.* Immunodeficiency with defective T-cell response to interleukin-1. — *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1984. — V. 81. — P. 4945–4949.
- Collison L. et al.* The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function // *Nature*. — 2007. — V. 450. — P. 566–569.
- Cooper K. D., Hammerberg C. et al.* IL-1 activity is reduced in psoriatic skin. Decreased IL-1 α and increased nonfunctional IL-1 β // *J. Immunol.* — 1990. — Jun 15. — V. 144 (12). — P. 4593–4603.
- Cooper M., Bush J., Fehniger T. et al.* In vivo evidence for a dependence on interleukin-15 for natural killer cell survival // *Blood*. — 2002. — V. 100. — P. 3633–3638.
- Crown J., Jakubowski A., Kemeny N. et al.* A phase I trial of recombinant human interleukin-1 β alone and in combination with myelosuppressive doses of 5-fluorouracil in patients with gastrointestinal cancer // *Blood*. — 1991. — V. 78. — P. 1420–1427.
- Curti B., Urba W., Longo D. et al.* Endocrine effects of IL-1 α and - β administered in a phase I trial to patients with advanced cancer // *J. Immunother. Emphasis Tumor Immunol.* — 1996. — V. 19. — N 2. — P. 142–148.
- Danis V. A., Millington M., Hyland V. J., Grennan D.* Cytokine production by normal human monocytes: inter-subject variation and relationship to an IL-1 receptor antagonist gene polymorphism // *Clin. Exp. Immunol.* — 1995. — V. 99. — P. 303–310.
- Day N., Tangsinmankong N., Ochs H. et al.* Interleukin receptor-associated kinase (IRAK-4) deficiency associated with bacterial infections and failure to sustain antibody responses // *J. Pediatr.* — 2004. — V. 144. — P. 524–526.
- Debets R., Timans J., Churakow S. et al.* IL-18 receptors, their role in ligand binding and function // *J. Immunol.* — 2000. — V. 165. — P. 4950–4956.
- Debets R., Timans J. C., Homey B., Zurawski S. et al.* Two novel IL-1 family members, IL-1 delta and IL-1 epsilon, function as an antagonist and agonist of NF- κ B activation through the orphan IL-1 receptor-related protein // *J. Immunol.* — 2001. — V. 167 (3). — P. 1440–1446.
- Debets R., Hegmans J. P., Croughs P., Troost R. J., Prins J. B., Benner R., Prens E. P.* The IL-1 system in psoriatic skin: IL-1 antagonist sphere of influence in lesional psoriatic epidermis // *J. Immunol.* — 1997. — V. 158 (6). — P. 2955–2963.
- Dehoux M., Boutten A., Ostinelli J. et al.* Compartmentalized cytokine production within the human lung in unilateral pneumonia // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1994. — V. 150. — P. 710–716.
- Di Giovine F., Takhsh E., Blakemore A., Duff G.* Single base polymorphism at -511 in the human interleukin-1 β gene // *Hum. Mol. Genet.* — 1992. — V. 1. — N 6. — P. 450–458.
- Dinarello C.* Role of interleukin-1 in infectious diseases // *Immunol. Rev.* — 1992. — V. 127. — P. 119–146.
- Dinarello C.* Biological basis for interleukin-1 in disease // *Blood*. — 1996. — V. 87. — P. 2095–2147.
- Dinarello C.* Immunological and Inflammatory Functions of the Interleukin-1 Family // *Ann. Rev. Imm.* — 2009. — V. 27. — P. 519–550.
- Dixon A., Liang L., Moffatt M., Chen W., Heath S., Wong K. et al.* A genome-wide association study of global gene expression // *Nat. Genet.* — 2007. — V. 39. — P. 1202–1207.
- Dominici R., Cattaneo M., Malferrari G., Archi D., Mariani C., Grimaldi L. M. et al.* Cloning and functional analysis of the allelic polymorphism in the transcription regulatory region of interleukin-1 α // *Immunogenetics*. — 2002. — V. 54. — P. 82–86.
- Dumoutier L., Renauld J.* Viral and cellular interleukin-10 (IL-10)-related cytokines: from structures to functions // *Eur. Cytokine Netw.* — 2002. — V. 13. — P. 5–15.

- Eastgate J., Symons J., Wood N. *et al.* Correlation of plasma interleukin-1 levels with disease activity in rheumatoid arthritis // *Lancet*. — 1988. — V. 2. — N 8613. — P. 706–709.
- Ehrenstein M., Evans J., Singh A. *et al.* Compromised function of regulatory T-cells in rheumatoid arthritis and reversal by anti-TNF- α therapy // *J. Exp. Med.* — 2004. — V. 200. — P. 277–285.
- Eisenberg S., Evans R., Arend W. *et al.* Primary structure and functional expression from complementary DNA of an interleukin-1 receptor antagonist // *Nature*. — 1990. — V. 343. — P. 341–347.
- Elkayam O., Yaron I., Shirazi I., Yaron M., Caspi D. Serum levels of IL-10, IL-6, IL-1RA, and sIL-2R in patients with psoriatic arthritis // *Rheumatol. Int.* — 2000. — V. 19 (3). — P. 101–105.
- Enders A., Pannicke U., Berner R. *et al.* Two siblings with lethal pneumococcal meningitis in a family with a mutation in Interleukin-1 receptor-associated kinase 4 // *J. Pediatr.* — 2004. — V. 145. — P. 698–700.
- Endo S., Inada K., Inoue Y., Kuwata Y., Suzuki M., Yamashita H., Hoshi S., Yoshida M. Two types of septic shock classified by the plasma level of cytokines and endotoxin // *Circulatory Shock*. — 1992. — V. 38L. — P. 264–274.
- Epstein D. A., Karahara C. G., Bruno N. A., Terrelli T. G. Prevention of doxorubicin-induced hematotoxicity in mice by IL-1 // *Cancer Res.* — 1989. — V. 49. — P. 3955–3960.
- Fahey T. J., Sherry B., Tracey K. J., van Deventer S., Jones W. G. *et al.* Cytokine production in a model of wound healing: the appearance of MIP-1, MIP-2, cachetin/TNF and IL-1 // *Cytokine*. — 1990. — V. 2. — P. 92–99.
- Fang J., Wang Y., Krueger J. The effects of interleukin-1 β on sleep are mediated by the type I receptor // *Am. J. Physiol.* — 1998. — V. 274. — P. R655–660.
- Fang X., Schroder S., Hoefft A., Stuber F. Comparison of two polymorphisms of the interleukin-1 gene family: interleukin-1 receptor antagonist polymorphism contributes to susceptibility to severe sepsis // *Crit. Care Med.* — 1999. — V. 27. — P. 1330–1334.
- Fantuzzi G., Sacco S., Ghezzi P., Dinarello C. Physiological and cytokine responses in interleukin-1 β deficient mice after zymosan-induced inflammation // *Am. J. Physiol.* — 1997. — V. 273. — P. 400–406.
- Faustin B., Lartigue L., Bruey J., Luciano F., Sergienko E. *et al.* Reconstituted NALP1 inflammasome reveals two-step mechanism of caspase-1 activation // *Mol. Cell*. — 2007. — V. 25. — P. 713–724.
- Feiken E., Romer J., Eriksen J., Lurd L. R. Neutrophils express tumor necrosis factor- α during mouse skin wound healing // *J. Invest. Dermatol.* — 1995. — V. 105. — P. 120–123.
- Feldmann M., Brennan F., Maini R. Rheumatoid arthritis // *Cell*. — 1996. — V. 85. — P. 307–310.
- Ferrari D., Pizzirani C., Adinolfi E. *et al.* The P2X7 receptor: a key player in IL-1 processing and release // *J. Immunol.* — 2006. — V. 176. — P. 3877–3883.
- Figari I. S., Mori N. A., Palladino M. A. Jr. Regulation of neutrophil migration and superoxide production by recombinant tumor necrosis factor- α and - β : comparison to recombinant interferon- γ and interleukin-1 β // *Blood*. — 1987. — V. 70. — P. 979–984.
- Frostegard J., Ulfgren A., Nyberg P. *et al.* Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines // *Atherosclerosis*. — 1999. — V. 145. — P. 33–43.
- Galea J., Armstrong J., Gadsdon P. *et al.* IL-1 β in the coronary arteries of patients with ischaemic heart disease // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1996. — V. 16. — P. 1000–1006.
- Garlanda C., Riva F., Polentarutti N., Buracchi C., Sironi M. *et al.* Intestinal inflammation in mice deficient in TIR8, an inhibitory member of the IL-1 receptor family // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2004. — V. 101. — P. 3522–3526.
- Gasparetto C., Smith C., Gillio A. *et al.* Enrichment of peripheral blood stem cells with cytokine treatment in a preclinical primate model // *Blood*. — 1990. — V. 76. — P. 541.
- Gattorno M., Tassi S., Carta S. *et al.* Pattern of interleukin-1 β secretion in response to LPS and ATP in patients with CIAS1 mutations before and after interleukin-1 blockade // *Arthr. Rheumat.* — 2007. — V. 56. — P. 3138–3148.
- Gay N., Keith F. *Drosophila* Toll and IL-1 receptor // *Nature*. — 1991. — V. 351. — P. 355–356.

A. С. Симбирцев. ИНТЕРЛЕЙКИН-1. Физиология. Патология. Клиника

- Geha R., Notarangelo L.* The International Union of Immunological Societies (IUIS) Primary Immunodeficiency Diseases (PID) Classification Committee // *Allergy Clin. Immunol.* — 2007. — V. 120. — P. 776–794.
- Gershanovich M. L., Filatova L. V., Ketlinsky S. A., Simbirtsev A. S.* Recombinant human interleukin-1 β : new possibilities for prophylaxis and correction of toxic myelodepression in patients with malignant tumors. I. Phase I–II clinical trials of recombinant human interleukin-1 β as leukopoiesis stimulator in cancer patients receiving combination chemotherapy // *Europ. Cytokine Netw.* — 2001 (a). — V. 12. — N 4. — P. 664–670.
- Gershanovich M. L., Filatova L. V., Ketlinsky S. A., Simbirtsev A. S.* Recombinant human interleukin-1 β : new possibilities for prophylaxis and correction of toxic myelodepression in patients with malignant tumors. II. Phase II study of protective effect of recombinant human interleukin-1 β on myelodepression induced by chemotherapy in cancer patients // *Europ. Cytokine Netw.* — 2001 (b). — V. 12. — N 4. — P. 671–675.
- Ghivizzani S., Kang R., Georgescu H. et al.* Constitutive intra-articular expression of human IL-1 β following gene transfer to rabbit synovium produces all major pathologies of human rheumatoid arthritis // *J. Immunol.* — 1997. — V. 159. — P. 3604–3612.
- Giedraitis V., He B., Huang W. X., Hillert J.* Cloning and mutation analysis of the human IL-18 promoter: a possible role of polymorphisms in expression regulation // *J. Neuroimmunol.* — 2001. — V. 112. — N 1–2. — P. 146–152.
- Girardin E., Grau G. E., Dayer J.-M. et al.* Tumor necrosis factor and interleukin-1 in the serum of children with severe infectious purpura // *N. Engl. J. Med.* — 1988. — V. 319. — P. 397–400.
- Goehler L.* Cytokines in neural signaling to the brain // *Neuroimmune Biology. V. 6: Cytokines and the brain.* — Amsterdam: Elsevier, 2008. — P. 337–352.
- Goldbach-Mansky R., Kastner D.* Autoinflammation: The prominent role of IL-1 in monogenic autoinflammatory diseases and implications for common illnesses // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2009. — V. 124. — N 6. — P. 1141–1149.
- Goldie A. S., Fearon K. C., Ross J. A., Barclay G. R., Jackson R. E., Grant I. S., Ramsay G., Blyth A. S., Howie J. C.* Natural cytokine antagonist and endogenous antiendotoxin core antibodies in sepsis syndrome. The Sepsis Intervention Group // *J. Amer. Med. Ass.* — 1995. — V. 274. — P. 172–177.
- Goldring M. B., Krane S. M.* Modulation by recombinant interleukin-1 synthesis of types I and III collagens and associated procollagen mRNA levels in cultured human cells // *J. Biol. Chem.* — 1987. — V. 262. — P. 16724–16729.
- Goldring S. R.* Bone loss in chronic inflammatory conditions // *J. Musculoskelet. Neuronal Interact.* — 2003. — V. 3. — N 4. — P. 287–289.
- Gon Y., Hashimoto S., Hayashi S. et al.* Lower serum concentrations in elderly patients with pneumonia and the impaired production of cytokines by peripheral blood monocytes in the elderly // *Clin. Exp. Immunol.* — 1996. — V. 106. — P. 120–126.
- Gonzalez C., Cava F., Ayllon A. et al.* Biological variation of interleukin-1 β , interleukin-8 and tumor necrosis factor- α in serum of healthy individuals // *Clin. Chem. Lab. Med.* — 2001. — V. 39. — N 9. — P. 836–841.
- Goriely S., Neurath M., Goldman M.* How microorganisms tip the balance between interleukin-12 family members // *Nat. Rev. Immunol.* — 2008. — V. 8. — P. 81–86.
- Gramantieri L., Casali A., Trerè D. et al.* Imbalance of IL-1 β and IL-1 receptor antagonist mRNA in liver tissue from hepatitis C virus (HCV)-related chronic hepatitis // *Clin. Exp. Immunol.* — 1999. — V. 115. — N 3. — P. 515–520.
- Grellner W.* Time-dependent immunohistochemical detection of proinflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, TNF- α) in human skin wounds // *Forensic Sci. Int.* — 2002. — V. 130. — P. 90–96.
- Griffin W., Stanley L., Ling C. et al.* Brain interleukin-1 and S-100 immunoreactivity are elevated in Down syndrome and Alzheimer disease // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1989. — V. 86. — P. 7611–7615.

- Groves R. W., Sherman L., Mizutani H., Dower S. K., Kupper T. S. Detection of interleukin-1 receptors in human epidermis. Induction of the type II receptor after organ culture and in psoriasis // *Am. J. Pathol.* — 1994. — V. 145 (5). — P. 1048–1056.
- Groves R. *et al.* Inflammatory skin disease in transgenic mice that express high levels of interleukin-1 α in basal epidermis // *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)*. — 1995. — V. 92. — P. 11874–11878.
- Groves R. *et al.* Inflammatory and hyperproliferative skin disease in mice that express elevated levels of the IL-1 receptor (type I) on epidermal keratinocytes. Evidence that IL-1-inducible secondary cytokines produced by keratinocytes in vivo can cause skin disease // *J. Clin. Invest.* — 1996. — V. 98. — P. 336–344.
- Gu Y., Zeleniuch-Jacquotte A., Linkov F. *et al.* Reproducibility of serum cytokines and growth factors // *Cytokine*. — 2009. — V. 45. — N 1. — P. 44–49.
- Gupta A., Jain G. K., Raghurir R. A time course study for the development of an immunocompromised wound model, using hydrocortisone // *J. Pharmacol. Toxicol.* — 1990. — V. 41. — P. 183–187.
- Guy G., Philp R., Tan Y. Activation of protein kinases and the inactivation of protein phosphatase 2A in tumour necrosis factor and interleukin-1 signal-transduction pathways // *Eur. J. Biochem.* — 1995. — V. 229. — P. 503–511.
- Hall S., Perregaux D., Gabel C. *et al.* Correlation of polymorphic variation in the promoter region of the interleukin-1 β gene with secretion of interleukin-1 β protein // *Arthritis Rheum.* — 2004. — V. 50. — N 6. — P. 1976–1983.
- Hallegua D., Weisman M. Potential therapeutic uses of interleukin-1 receptor antagonists in human diseases // *Ann. Rheum. Dis.* — 2002. — V. 61. — N 11. — P. 960–967.
- Hammerberg C., Arend W. P., Fisher G. J., Chan L. S., Berger A. E., Haskill J. S., Voorhees J. J., Cooper K. D. Interleukin-1 receptor antagonist in normal and psoriatic epidermis // *J. Clin. Invest.* — 1992. — V. 90 (2). — P. 571–583.
- Hart B. Biological basis of the behavior of sick animals // *Neurosci. Biobehav. Res.* — 1988. — V. 12. — P. 123–137.
- Hasdai D. *et al.* Increased serum concentrations of interleukin-1 β in patients with coronary artery disease // *Heart*. — 1996. — V. 76 (1). — P. 24–28.
- Haskill S., Martin M., Van Le S. *et al.* cDNA cloning of an intracellular form of the human interleukin-1 receptor antagonist associated with epithelium // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1991. — V. 88. — P. 3681–3687.
- Haugen A., Mann D., Murray C., Weston A., Willey J. Interleukin-1 α gene intron containing variable repeat region coding for the SP1 transcription factor recognition sequence is polymorphic // *Mol. Cell. Oncol.* — 1989. — V. 2. — N 2. — P. 68–71.
- Havell E., Moldawer L., Helfgott D. *et al.* Type I IL-1 receptor blockade exacerbates murine listeriosis // *J. Immunol.* — 1992. — V. 148. — P. 1486–1492.
- Hawkins P., Lachmann H., Aganna E., McDermott M. Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra // *Arthritis Rheum.* — 2004. — V. 50. — P. 607–612.
- He C., Cherry C., Arnold F. Postural vasoregulation and mediators of reperfusion injury in venous ulceration // *J. Vasc. Surg.* — 1997. — V. 25. — P. 647–653.
- Heguy A., Baldari C. T., Macchia G. *et al.* Amino acids conserved in interleukin-1 receptors (IL-1Rs) and the Drosophila toll protein are essential for IL-1R signal transduction // *J. Biol. Chem.* — 1992. — V. 267. — P. 2605–2612.
- Heida J., Moshè S., Pittman Q. The role of interleukin-1 β in febrile seizures // *Brain Dev.* — 2009. — V. 31. — P. 388–393.
- Heim M., Moradpour D., Blum H. Expression of Hepatitis C Virus Proteins Inhibits Signal Transduction through the Jak-STAT Pathway // *J. Virology*. — 1999. — V. 73. — N 10. — P. 8469–8475.
- Herodin F., Bourin P., Mayol J.-F. *et al.* Short-term injection of antiapoptotic cytokine combinations soon after lethal γ -irradiation promotes survival // *Blood*. — 2003. — V. 101. — N 7. — P. 2609–2616.

A. С. Симбирцев. ИНТЕРЛЕЙКИН-1. Физиология. Патология. Клиника

- Hestdal K., Jacobsen S., Ruscelli F. et al.* In Vivo Effect of Interleukin-1 α on Hematopoiesis: Role of Colony-Stimulating Factor Receptor Modulation // *Blood*. — 1992. — V. 80. — P.2486–2494.
- Hill H., Martin T.* The flow cytometric analysis of cytokines using multi-analyte fluorescence microarray technology // *Methods*. — 2006. — V. 38. — P. 312–316.
- Ho S. N., Abraham R. T., Nelson A. et al.* Interleukin-1-mediated activation of interleukin-4-producing T-lymphocytes // *J. Immunol.* — 1987. — V. 139. — P. 1532–1540.
- Hoffman H., Mueller J., Broide D., Wanderer A., Kolodner R.* Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome // *Nat. Genet.* — 2001. — V. 29. — P. 301–305.
- Hoffman H., Rosengren S., Boyle D. et al.* Prevention of cold-associated acute inflammation in familial cold autoinflammatory syndrome by interleukin-1 receptor antagonist // *Lancet*. — 2004. — V. 364. — P. 1779–1785.
- Hollegaard M., Bidwell J.* Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases, supplement 3 // *Genes Immun.* — 2006. — V. 7. — P. 269–276.
- Horai R., Asano M., Sudo K. et al.* Production of mice deficient in genes for interleukin-1 (IL)-1 α , IL-1 β , IL-1 α/β , and IL-1 receptor antagonist shows that IL-1 β is crucial in turpentine-induced fever development and glucocorticoid secretion // *J. Exp. Med.* — 1998. — V. 187. — P. 1463–1475.
- Horai R., Saijo S., Tanioka H.* Development of chronic inflammatory arthropathy resembling rheumatoid arthritis in interleukin-1 receptor antagonist deficient mice // *J. Exp. Med.* — 2000. — V. 191. — P. 313–320.
- Hsu L., Ali S., McGillivray S., Tseng P., Mariathasan S. et al.* A NOD2-NALP1 complex mediates caspase-1-dependent IL-1 β secretion in response to *Bacillus anthracis* infection and muramyl dipeptide // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2008. — V. 105. — P. 7803–7808.
- Hull K., Shoham N., Chae J. et al.* The expanding spectrum of systemic autoinflammatory disorders and their rheumatic manifestations // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2003. — V. 15. — P. 61–69.
- Hurgin V., Novick D., Werman A., Dinarello C. A., Rubinstein M.* Antiviral and immunoregulatory activities of IFN- γ depend on constitutively expressed IL-1 α // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2007. — V. 104. — P. 5044–5049.
- Hurme M., Santtila S.* IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) plasma levels are co-ordinately regulated by both IL-1Ra and IL-1 β genes // *Eur. J. Immunol.* — 1998. — V. 28. — P. 2598–2602.
- Hutyrova B., Pantelidis P., Drábek J. et al.* Interleukin-1 gene cluster polymorphisms in sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2002. — V. 165. — N 2. — P. 148–151.
- Ichikawa T., Nakao K., Nakata K. et al.* Involvement of IL-1 β and IL-10 in IFN- α -mediated antiviral gene induction in human hepatoma cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2002. — V. 294. — P. 414–422.
- Ide A., Kawasaki E., Abiru N. et al.* Association between IL-18 gene promoter polymorphisms and CTLA-4 gene 49A/G polymorphism in Japanese patients with type 1 diabetes // *J. Autoimmun.* — 2004. — V. 22. — N 1. — P. 73–8.
- Ischenko A., Nikolaev B., Kotova T. et al.* IL-1 receptor antagonist as an aerosol in inflammation // *J. Aerosol Med.* — 2007. — V. 20. — N 4. — P. 445–459.
- James K.* Interactions between cytokines and α_2 -macroglobulin // *Immunol. Today*. — 1990. — V. 11. — P. 163–166.
- Janeway C.* Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology // *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* — 1989. — V. 54. — P. 1–13.
- Janik J., Miller L., Longo D. et al.* Phase II trial of interleukin-1 α and indomethacin in treatment of metastatic melanoma // *J. Natl. Cancer Inst.* — 1996. — V. 88. — N 1. — P. 44–49.
- Jindal S., Agarwal R.* Autoimmunity and interstitial lung disease // *Curr. Opin. Pulm. Med.* — 2005. — V. 11. — N 5. — P. 438–446.

- Johnson V., Yucesoy B., Luster M. Prevention of IL-1 signaling attenuates airway hyperresponsiveness and inflammation in a murine model of toluene diisocyanate-induced asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2005. — V. 116. — P. 851–858.
- Jones S. Directing Transition from Innate to Acquired Immunity: Defining a Role for IL-6 // *J. Immunol.* — 2005. — V. 175. — P. 3463–3468.
- Jouvenne P., Chaudhary A., Buchs N. *et al.* Possible genetic association between interleukin-1 α gene polymorphism and the severity of chronic polyarthritis // *Eur. Cytokine Netw.* — 1999. — V. 10. — N 1. — P. 33–36.
- Juffermans N. P., Verbon A., van Deventer S. J. *et al.* Tumor necrosis factor and interleukin-1 inhibitors as markers of disease activity of tuberculosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1998. — V. 157. — P. 1328–1331.
- Juric D., Carman-Krzan M. Interleukin-1 β , but not IL-1 α , mediates nerve growth factor secretion from rat astrocytes via type I IL-1 receptor // *Int. J. Dev. Neurosci.* — 2001. — V. 19. — P. 675–683.
- Kaizer E., Glaser C., Chaussabel D., Banchereau J., Pascual V., White P. Gene expression in peripheral blood mononuclear cells from children with diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — V. 92. — P. 3705–3711.
- Kamari Y., Werman-Venkert R., Shaish A. *et al.* Differential role and tissue specificity of interleukin-1 α gene expression in atherogenesis and lipid metabolism // *Atherosclerosis.* — 2007. — V. 195. — P. 31–38.
- Kamiguchi H., Yoshida K., Sagoh M. *et al.* Release of ciliary neurotrophic factor from cultured astrocytes and its modulation by cytokines // *Neurochem. Res.* — 1995. — V. 20. — P. 1187–1193.
- Kaspar R., Gehrke L. Peripheral blood mononuclear cells stimulated with C5a or lipopolysaccharide to synthesize equivalent levels of IL-1 β mRNA show unequal IL-1 β protein accumulation but similar polyribosome profiles // *J. Immunol.* — 1994. — V. 153. — P. 277–286.
- Kawaguchi Y., Nishimagi E., Tochimoto A., Kawamoto M., Katsumata Y. Intracellular IL-1 α -binding proteins contribute to biological functions of endogenous IL-1 α in systemic sclerosis fibroblasts // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2006. — V. 103. — P. 14501–14506.
- Ketlinsky S., Simbirtsev A., Poltorak A., Protasov E., Solovieva L., Putschkova G., Konusova V., Pigareva N., Kalinina N., Perumov N. Purification and characterization of the immunostimulatory properties of recombinant human interleukin-1 β // *Eur. Cytokine Netw.* — 1991. — V. 2. — N 1. — P. 17–26.
- Khosla S., Peterson J., Egan K. *et al.* Circulating cytokine levels in osteoporotic and normal women // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* — 1994. — V. 79. — N 3. — P. 707–711.
- Kirii H., Niwa T., Yamada Y. *et al.* Lack of interleukin-1 β decreases the severity of atherosclerosis in Apo-E deficient mice // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2003. — V. 23. — P. 656–660.
- Kishimoto T. Interleukin-6: discovery of a pleiotropic cytokine // *Arthritis Res. Ther.* — 2006. — V. 8. — Suppl. 2. — P. 2–14.
- Kitamura T., Takaku F. A preclinical and phase I clinical trial of IL-1 // *Exp. Med.* — 1989. — V. 7. — P. 170–177.
- Klareskog L., Padyukov L., Alfredsson L. Smoking as a trigger for inflammatory rheumatic diseases // *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2007. — V. 19. — P. 49–54.
- Kluger M. J. Fever: role of pyrogens and cryogens // *Physiol. Rev.* — 1991. — V. 71. — P. 93–127.
- Komiyama A., Ichikawa M., Kanda H. *et al.* Defective interleukin-1 production in a familial monocyte disorder with a combined abnormality of mobility and phagocytosis-killing // *Clin. Exp. Immunol.* — 1988. — V. 73. — P. 500–504.
- Kondo T., Ohshima T., Eisenmenger W. Immunohistochemical and morphometrical study on the temporal expression of interleukin-1 α (IL-1 α) in human skin wounds for forensic wound age determination // *Int. J. Legal. Med.* — 1999. — V. 112. — P. 249–252.
- Kondo Y., Yoshimoto T., Yasuda K. *et al.* Administration of IL-33 induces airway hyperresponsiveness and goblet cell hyperplasia in the lungs in the absence of adaptive immune system // *Int. Immunol.* — 2008. — V. 20. — P. 791–800.

А. С. Симбирцев. ИНТЕРЛЕЙКИН-1. Физиология. Патология. Клиника

- Kono H., Rock K.* How dying cells alert the immune system to danger // *Nat. Rev. Immunol.* — 2008. — V. 8. — P. 279–289.
- Kornman K., Crane A., Wang H. et al.* The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease // *J. Clin. Periodontol.* — 1997. — V. 24. — P. 72–77.
- Kretowski A., Mironczuk K., Karpinska A. et al.* Interleukin-18 promoter polymorphisms in type 1 diabetes// *Diabetes.* — 2002. — V. 51. — N 11. — P.3347–3349.
- Kroeger K., Sullivan B., Locksley R.* IL-18 and IL-33 elicit Th2 cytokines from basophils via a MyD88- and p38a-dependent pathways // *J. Leukoc. Biol.* — 2009. — V. 86. — P. 769–778.
- Kronheim S., March C., Erb S. et al.* Human interleukin-1. Purification to homogeneity // *J. Exp. Med.* — 1985. — V. 161. — N 3. — P. 490–502.
- Kudo S., Mizuno K., Hirai Y., Shimizu T.* Clearance and tissue distribution of recombinant human interleukin-1 β in rats // *Cancer Res.* — 1990. — V. 50. — N 18. — P. 5751–5755.
- Kuhns D., Long Priel D., Gallin J.* Endotoxin and IL-1 hyporesponsiveness in a patient with recurrent bacterial infections // *J. Immunol.* — 1997. — V. 158. — P. 3959–3964.
- Kuno K., Sukegawa K., Ishikawa Y., Orii T., Matsushima K.* Acid sphingomyelinase is not essential for the IL-1 and tumor necrosis factor receptor signaling pathway leading to NF κ B activation // *Int. Immunol.* — 1994. — V. 6. — P. 1269–1274.
- Lai C.-F., Baumann H.* Interleukin-1 β induces production of granulocyte colony-stimulating factor in human hepatoma cells // *Blood.* — 1996. — V. 87. — P. 4143–4148.
- Larsen C., Anderson A., Oppenheim J. et al.* Production of interleukin-8 by human dermal fibroblast and keratinocytes in response to interleukin-1 or tumor necrosis factor // *Immunology.* — 1989. — V. 68. — P. 31–36.
- Larsen C., Faulenbach M., Vaag A., Volund A., Ehse J., Seifert B., Mandrup-Poulsen T., Donath M.* Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — V. 356. — P. 1517–1526.
- Latz E., Visintin A., Espevik T., Golenbock D.* Mechanisms of TLR9 activation // *J. Endotoxin Res.* — 2004. — V. 10. — P. 406–412.
- Lee R. T., Briggs W. H., Cheng G. C., Rossiter H. B., Libby P., Kupper T.* Mechanical deformation promotes secretion of IL-1 α and IL-1 receptor antagonist // *J. Immunol.* — 1997. — V. 159. — P. 5084–5088.
- Lee S., Morhenn V., Ilnicka M., Eugui E. M., Allison A.* Autocrine stimulation of interleukin-1 α and transforming growth factor- α production in human keratinocytes and its antagonism by glucocorticoids // *J. Invest. Dermatol.* — 1991. — V. 97. — P. 106–110.
- Lee Y., Kim H., Rho Y., Choi S.* Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and rheumatoid arthritis // *Rheumatol. Int.* — 2004. — V. 24. — P. 133–136.
- Lesnikov V. A., Efremov O. M., Simbirtsev A. S., Van Damme J., Billiau A.* Pyrogenic activity of human native and human recombinant interleukin-1 β : stabilization with albumin enhances the pyrogenic action of recombinant IL-1 β delivered into the rabbit brain // *Int. J. Neuroscience.* — 1994. — V. 77. — P. 267–275.
- Li L., Fei Z., Ren J. et al.* Functional imaging of interleukin-1 β expression in inflammatory process using bioluminescence imaging in transgenic mice // *BMC Immunol.* — 2008. — V. 9. — P. 49–56.
- Li Y., Liu L., Barger S., Griffin W.* Interleukin-1 mediates pathological effects of microglia on tau phosphorylation and on synaptophysin synthesis in cortical neurons through a p38-MAPK pathway // *J. Neurosci.* — 2003. — V. 23. — P. 1605–1611.
- Li T., Lu W., Hong H. et al.* Pharmacokinetics and anti-asthmatic potential of non-parenterally administered recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in animal models // *J. Pharmacol. Sci.* — 2006. — V. 102. — P. 321–330.
- Liew F., Pitman N., McInnes I.* Disease-associated functions of IL-33: the new kid in the IL-1 family // *Nature Rev. Immunol.* — 2010. — V. 10. — P. 103–110.
- Lind H., Haugen A., Zienolddiny S.* Differential binding of proteins to the IL1 β –31 T/C polymorphism in lung epithelial cells // *Cytokine.* — 2007. — V. 38. — P. 43–48.

- Lindberg K., Rynnel-Dagoo B., Sundquist K.-G. Cytokines in nasopharyngeal secretions: evidence for defective IL-1 β production in children with recurrent episodes of acute otitis media // *Clin. Exp. Immunol.* — 1994. — V. 97. — P. 396–402.
- Loddick S., Rothwell N. Neuroprotective effect of human recombinant interleukin-1 receptor antagonist in focal cerebral ischemia in the rat // *J. Cerebral Blood Flow.* — 1996. — V. 16. — P. 932–940.
- Loos B. Systemic markers of inflammation in periodontitis // *J. Periodontol.* — 2005. — V. 76. — P. 2106–2115.
- Lord P., Wilmoth L., Mizel S., McCall C. Expression of interleukin-1 α and - β genes by human blood polymorphonuclear leukocytes // *J. Clin. Invest.* — 1991. — V. 87. — P. 1312–1321.
- Loret de Mola J., Baumgardner G., Goldfarb J., Friedlander M. Ovarian hyperstimulation syndrome: pre-ovulatory serum concentrations of interleukin-6, interleukin-1 receptor antagonist and tumour necrosis factor- α cannot predict its occurrence // *Human Reproduction.* — 1996. — V. 11. — N 7. — P. 1377–1380.
- Lubberts E., Koenders M., van den Berg W. The role of T-cell interleukin-17 in conducting destructive arthritis: lessons from animal models // *Arthritis Res. Ther.* — 2005. — V. 7. — P. 29–37.
- Luheshi N., Rothwell N., Brough D. Dual functionality of interleukin-1 family cytokines: implications for anti-interleukin-1 therapy // *Br. J. Pharmacol.* — 2009. — V. 157. — N 8. — P. 1318–1329.
- Lundqvist E. N., Egelrud T. Biologically active, alternatively processed interleukin-1 β in psoriatic scales // *Eur. J. Immunol.* — 1997. — V. 27 (9). — P. 2165–2171.
- Maas-Szabowski N., Stark H.-J., Fusenig N. E. Keratinocyte growth regulation in defined organotypic cultures through IL-1-induced keratinocyte growth factor expression in resting fibroblasts // *J. Invest. Dermatol.* 2000. — V. 114. — P. 1075–1084.
- Maedler K., Sergeev P., Ris F. et al. Glucose-induced β -cell production of IL-1 β contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets // *J. Clin. Invest.* — 2002. — V. 110. — P. 851–860.
- Maier J., Statuto M., Ragnotti G. Endogenous interleukin-1 α must be transported to the nucleus to exert its activity in human endothelial cells // *Mol. Cell. Biol.* — 1994. — V. 14. — P. 1845–1851.
- Malamitsi-Puchner A., Protonotariou E., Boutsikou T. et al. The influence of the mode of delivery on circulating cytokine concentrations in the perinatal period // *Early Human Development.* — 2005. — V. 81. — N 4. — P. 387–392.
- Malek T., Bayer A. Tolerance, not immunity, crucially depends on IL-2 // *Nat. Rev. Immunol.* — 2004. — V. 4. — P. 665–674.
- Mandrup-Poulsen T. Apoptotic signal transduction pathways in diabetes // *Biochem. Pharmacol.* — 2003. — V. 66. — P. 1433–1440.
- March K. J., Mosley B., Larsen A. et al. Cloning, sequence and expression of two distinct interleukin-1 complementary DNAs // *Nature.* — 1985. — V. 315. — P. 641–647.
- Mariathasan S., Monack M. Inflammasome adaptors and sensors: intracellular regulators of infection and inflammation // *Nat. Rev. Immunol.* — 2007. — V. 7. — P. 31–40.
- Martinon F., Burns K., Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-1 β // *Mol. Cell.* — 2002. — V. 10. — P. 417–426.
- Martinon F., Petrilli V., Mayor A., Tardivel A., Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome // *Nature.* — 2006. — V. 440. — P. 237–241.
- Martinon F., Tschopp J. Inflammasome and inflammasomes: master switches of inflammation // *Cell Death Differ.* — 2007. — V. 14. — P. 10–22.
- Mason J. L., Suzuki K., Chaplin D., Matsushima G. K. Interleukin-1 β promotes repair of the CNS // *J. Neurosci.* — 2001. — V. 21. — P. 7046–7052.
- Master S., Rampini S., Davis A. et al. Mycobacterium tuberculosis prevents inflammasome activation // *Cell Host Microbe.* — 2008. — V. 3. — N 4. — P. 224–232.
- Mathias S., Younes A., Kan C., Orlow I., Joseph C., Kolesnick R. Activation of the sphingomyelin signaling pathway in intact EL4 cells and in a cell-free system by IL-1 β // *Science.* — 1993. — V. 259. — P. 519.

A. С. Симбирцев. ИНТЕРЛЕЙКИН-1. Физиология. Патология. Клиника

- Matsuki T., Nakae S., Sudo K., Horai R., Iwakura Y.* Abnormal T-cell activation caused by the imbalance of the IL-1/IL-1R antagonist system is responsible for the development of experimental autoimmune encephalomyelitis // *Int. Immunol.* — 2006. — V. 18. — P. 399–407.
- Matsushima K., Durum S., Kimball E., Oppenheim J.* Purification of human interleukin-1 from human monocyte culture supernatants and identity of thymocyte comitogenic factor, fibroblast-proliferation factor, acute-phase protein-inducing factor, and endogenous pyrogen // *Cell. Immunol.* — 1985. — V. 92. — N 2. — P. 290–301.
- Matsushima K., Taguchi M., Kovacs E. et al.* Intracellular localization of human monocyte-associated interleukin-1 activity and release of biologically active IL-1 from monocytes by trypsin and plasmin // *J. Immunol.* — 1986. — V. 136. — P. 2883–2892.
- McAllister S. K., Bland L. A., Arduino M. J., Wenger P. N., Jarvis W. R.* Patient cytokine response in transfusion-associated sepsis // *Infection and Immunity.* — 1994. — V. 62. — P. 2126–2128.
- McGuinness M., Powers J., Bias W. et al.* Human leukocyte antigens and cytokine expression in cerebral inflammatory demyelinating lesions of X-linked adrenoleukodystrophy and multiple sclerosis // *J. Neuroimmunol.* — 1997. — V. 75. — P. 174–182.
- McInnes I., Schett G.* Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis // *Nat. Rev. Immunol.* — 2007. — V. 7. — P. 429–442.
- Meager A.* Measurement of cytokines by bioassays: theory and application // *Methods.* — 2006. — V. 38. — P. 237–252.
- Medvedev A., Lentschat A., Kuhns D. et al.* Distinct mutations in IRAK-4 confer hyporesponsiveness to lipopolysaccharide and interleukin-1 in a patient with recurrent infections // *J. Exp. Med.* — 2003. — V. 198. — P. 521–531.
- Medzhitov R., Janeway C.* Innate immunity: the virtues of a nonclonal system of recognition // *Cell.* — 1997. — V. 91. — P. 295–298.
- Medzhitov R., Preston-Hurlburt P., Janeway C.* A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity // *Nature.* — 1997. — V. 388. — P. 394–397.
- Mertens M., Singh J.* Anakinra for rheumatoid arthritis: a systematic review // *J. Rheumatol.* — 2009. — 36. — N 6. — P. 1118–1125.
- Meyer-Hoffert U.* Neutrophil-derived serine proteases modulate innate immune responses // *Front. Biosci.* — 2009. — V. 14, N 1, P. 3409–3418.
- Meyers C., Johanson K., Miles L. et al.* Purification and characterization of human recombinant interleukin-1 β // *J. Biol. Chem.* — 1987. — V. 262. — N 23. — P. 11176–11181.
- Miao E., Alpujch-Aranda C., Dors M., Clark A., Bader M. et al.* Cytoplasmic flagellin activates caspase-1 and secretion of interleukin-1 β via Ipaf // *Nat. Immunol.* — 2006. — V. 7. — P. 569–575.
- Miller L., Pietras E., Uricchio L. et al.* Inflammasome-mediated production of IL-1 β is required for neutrophil recruitment against *Staphylococcus aureus* in vivo // *J. Immunol.* — 2007. — V. 179. — N 10. — P. 6933–6942.
- Mizutani H., Black R., Kupper T.* Different strategies of interleukin-1 production and processing in keratinocytes and monocytes // *Cytokine.* — 1989. — V. 1. — P. 78–82.
- Mizutani H., Ohmoto Y., Kupper T. S., Shimizu M.* Endogenous neutralizing anti-IL-1 α autoantibodies in inflammatory skin diseases: possible natural inhibitor for over expressed epidermal IL-1 // *J. Dermatol. Sci.* — 1998. — V. 20 (1). — P. 63–71.
- Mizutani H., Ohmoto Y., Mizutani T., Murata M., Shimizu M.* Role of increased production of monocytes TNF- α , IL-1 β and IL-6 in psoriasis: relation to focal infection, disease activity and responses to treatments // *J. Dermatol. Sci.* — 1997. — V. 14 (2). — P. 145–153.
- Mogi M., Harada M., Narabayashi H. et al.* Interleukin (IL)-1 β , IL-2, IL-4, IL-6 and transforming growth factor- α levels are elevated in ventricular cerebrospinal fluid in juvenile parkinsonism and Parkinson's disease // *Neurosci. Lett.* — 1996. — V. 211. — P. 13–16.

- Molina-Holgado E., Ortiz S., Molina-Holgado F., Guaza C.* Induction of COX-2 and PGE (2) biosynthesis by IL-1 β is mediated by PKC and mitogen-activated protein kinases in murine astrocytes // *Br. J. Pharmacol.* — 2000. — V. 131. — P. 152–159.
- Monaco C., Paleolog E.* Nuclear factor kappa-B: a potential therapeutic target in atherosclerosis and thrombosis // *Cardiovasc. Res.* — 2004. — V. 61. — P. 671–682.
- Monneret G.* How to identify systemic sepsis-induced immunoparalysis // *Adv. Sepsis.* — 2005. — V. 4. — P. 42–49.
- Monteforte G., Takeda K., Rodriguez-Sosa M. et al.* Genetically resistant mice lacking IL-18 gene develop TH1 response and control cutaneous *Leishmania major* infection // *J. Immunol.* — 2000. — V. 163. — P. 143–147.
- Moore M., Warren D.* Synergy of interleukin-1 and granulocyte colony-stimulating factor: In vivo stimulation of stem-cell recovery and hemopoietic regeneration following 5-fluorouracil treatment of mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA).* — 1987. — V. 84. — P. 7134–7138.
- Moore M., Stolfi R., Martin D.* Hematologic effects of interleukin-1 β , granulocyte colony-stimulating factor, and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in tumor-bearing mice treated with fluorouracil // *J. Natl. Cancer Inst.* — 1990. — V. 82. — P. 1031–1037.
- Moreb J., Zucali J. R., Gross M. A., Weiner R. S.* Protective effects of IL-1 on human hematopoietic progenitor cells treated in vitro with 4-hydroperoxy-cyclophosphamide // *J. Immunol.* — 1989. — V. 142. — P. 1937–1942.
- Moriwaki Y., Yamamoto T., Shibutani Y. et al.* Elevated levels of interleukin-18 and tumor necrosis factor- α in serum of patients with type 2 diabetes mellitus: relationship with diabetic nephropathy // *Metabolism.* — 2003. — V. 52. — N 5. — P. 605–608.
- Moroz A., Eppolito C., Li Q. et al.* IL-21 enhances and sustains CD8⁺ T-cell responses to achieve durable tumor immunity: comparative evaluation of IL-2, IL-15 and IL-21 // *J. Immunol.* — 2004. — V. 173. — P. 900–909.
- Morstyn G., Lieschke G. J., Sheridan W., Layton J., Cebon J.* Pharmacology of the colony-stimulating factors // *TiPS.* — 1989. — V. 10. — P. 154–159.
- Moser B., Loetscher P.* Lymphocyte traffic control by chemokines // *Nat. Immunol.* — 2001. — V. 2. — P. 123–128.
- Mowat A. M.* Oral tolerance and regulation of immunity to dietary antigens. In *Handbook of Mucosal Immunology* / P. L. Ogra, M. E. Lamm, J. R. McGhee, J. Mestecky, W. Strober and J. Bienenstock; eds. Academic Press. — San Diego, 1994. — P. 185.
- Muret J., Marie C., Fitting C. et al.* Ex vivo T-lymphocyte derived cytokine production in SIRS patients is influenced by experimental procedures // *Shock.* — 2000. — V. 13. — P. 169–174.
- Mustafa M., Lebel M., Ramilo O. et al.* Correlation of interleukin-1 β and cachectin concentrations in cerebrospinal fluid and outcome from bacterial meningitis // *J. Pediatr.* — 1989. — V. 115. — N 2. — P. 208–213.
- Myśliwiec J., Kretowski A., Stepień A. et al.* Interleukin-18 and transforming growth factor- β 1 in the serum of patients with Graves' ophthalmopathy treated with corticosteroids // *Int. Immunopharmacol.* — 2003. — V. 3. — N 4. — P. 549–552.
- Nakae S., Asano M., Horai R., Iwakura Y.* Interleukin-1 β , but not interleukin-1 α , is required for T-cell-dependent antibody production // *Immunology.* — 2001. — V. 104. — P. 402–409.
- Nakanishi K., Yoshimoto T., Tsutsui H., Okamura H.* Interleukin-18 regulates both TH1- and TH2-responses // *Annu. Rev. Immunol.* — 2001. — V. 19. — P. 423–474.
- Nalivaeva N., Rybakina E., Pivanovich I., Kozinets I., Shanin S., Bartfai T.* Activation of neutral sphingomyelinase by IL-1 β requires the type I IL-1 receptor // *Cytokine.* — 2000. — V. 12. — P. 229–232.
- Nash A. D., Lofthouse S. A., Barcham G. J. et al.* Recombinant cytokines as immunological adjuvants // *Immunol. Cell Biol.* — 1993. — V. 71. — Pt. 5. — P. 367–379.
- Nemetz A., Nosti-Escanilla M., Molnar T. et al.* IL-1 β gene polymorphisms influence the course and severity of inflammatory bowel disease // *Immunogenetics.* — 1999. — V. 49. — P. 527–531.

A. С. Симбирцев. ИНТЕРЛЕЙКИН-1. Физиология. Патология. Клиника

- Nemunaitis J., Appelbaum F. R., Lilleby K. et al.* Phase I Study of Recombinant IL-1 β (rhIL-1 β) in Patients Undergoing Autologous Bone Marrow Transplant of Acute Myelogenous Leukemia // *Blood*. — 1994. — V. 83. — P. 3473–3479.
- Neta R., Douches S., Oppenheim J. J.* Interleukin-1 is a radioprotector // *J. Immunol.* — 1986. — V. 136. — P. 2483–2488.
- Neta R., Sztein M. B., Oppenheim J. J., Gillis S., Douches S. D.* The in vivo effects of interleukin-1. I. Bone marrow cells are induced to cycle after administration of interleukin-1 // *J. Immunol.* — 1987. — V. 139. — P. 1861–1866.
- Netea M. G., Joosten L. A., Lewis E., Jensen D. R., Voshol P. J. et al.* Deficiency of interleukin-18 in mice leads to hyperphagia, obesity and insulin resistance // *Nat. Med.* — 2006. — V. 12. — P. 650–656.
- Netea M. G., Nold-Petry C. A., Nold M. F., Joosten L. A., Opitz B. et al.* Differential requirement for the activation of the inflammasome for processing and release of IL-1 β in monocytes and macrophages // *Blood*. — 2009. — V. 113. — P. 2324–2335.
- Newton R., Uhl J., Covington M., Back O.* The distribution and clearance of radiolabeled human interleukin-1 β in mice // *Lymphokine Res.* — 1988. — V. 7. — N 3. — P. 207–216.
- Niki Y., Yamada H., Kikuchi T. et al.* Membrane-associated IL-1 contributes to chronic synovitis and cartilage destruction in human IL-1 α transgenic mice // *J. Immunol.* — 2004. — V. 172. — P. 577–584.
- Nishida T., Nishino N., Takano M. et al.* CDNA cloning of IL-1 α and IL-1 β from mRNA of U937 cell line // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1987. — V. 143. — N.1. — P. 345–352.
- Notarangelo L., Fischer A., Geha R. et al.* Primary immunodeficiencies: 2009 update // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2009. — V. 124. — P. 1161–1178.
- Novelli F., Casanova J.-L.* The role of IL-12, IL-23 and IFN- γ in immunity to viruses // *Cytokine Growth Factor Rev.* — 2004. — V. 15. — P. 367–377.
- Novick D., Kim S.-H., Fantuzzi G. et al.* Interleukin-18 binding protein: a novel modulator of the Th1 cytokine response // *Immunity*. — 1999. — V. 10. — P. 127–136.
- Obal F., Krueger J.* Biochemical regulation of sleep // *Front. Biosci.* — 2003. — V. 8. — P. 520–550.
- O'Hagan D. T.* Recent advances in vaccine adjuvants for systemic and mucosal adjuvants. *J. Pharm. Pharmacol.* — 1997. — V. 49. — P. 1–24.
- Ohkusu K., Yoshimoto T., Takeda K. et al.* Potentiality of interleukin-18 as a useful reagent for treatment and prevention of Leishmania major infection // *Infect. Immun.* — 2000. — V. 68. — P. 2449–2456.
- Okamura H., Tsutsi H., Komatsu T. et al.* Cloning of a new cytokine that induces IFN- γ production by T-cells // *Nature*. — 1995. — V. 378. — P. 88–91.
- Okubo Y., Koga M.* Peripheral blood monocytes in psoriatic patients overproduce cytokines // *J. Dermatol. Sci.* — 1998. — V. 17. — P. 223–232.
- Olofsson P., Sheikine Y., Jatta K. et al.* A functional interleukin-1 receptor antagonist polymorphism influences atherosclerosis development. The interleukin-1 β : interleukin-1 receptor antagonist balance in atherosclerosis // *Circ J.* — 2009. — V. 73. — P. 1531–1536.
- Özbek H. et al.* The Serum Levels of IL-1 β , IL-6, IL-8 and TNF- α in Nonalcoholic Fatty Liver // *Turkish Journal of Medical Science*. — 2003. — V. 33. — P. 381–386.
- Pap T., Muller-Ladner U., Gay R., Gay S.* Fibroblast biology: role of synovial fibroblasts in the pathogenesis of rheumatoid arthritis // *Arthritis Res.* — 2000. — V. 2. — P. 361–367.
- Parks C., Cooper G., Dooley M. et al.* Systemic lupus erythematosus and genetic variation in the interleukin-1 gene cluster: a population based study in the southeastern United States // *Ann. Rheum. Dis.* — 2004. — V. 63. — N 1. — P. 91–94.
- Parrish-Novak J., Dillon S., Nelson A. et al.* Interleukin-21 and its receptor are involved in NK cell expansion and regulation of lymphocyte function // *Nature*. — 2000. — V. 408. — P. 57–63.
- Paul W. E., Kishimoto T., Melchers E. et al.* Nomenclature for secreted regulatory proteins of the immune system (interleukins). WHO-IUIS Nomenclature Subcommittee on Interleukin Designation // *Clin. Exp. Immunol.* — 1992. — V. 88. — P. 367.

- Pedra J., Cassel S., Sutterwala F.* Sensing Pathogens and Danger Signals by the Inflammasome // *Curr Opin Immunol.* — 2009. — V. 21. — N 1. — P. 10–16.
- Perez-Ruiz M., Ros J., Morales-Ruiz M. et al.* Vascular endothelial growth factor production in peritoneal macrophages of cirrhotic patients: regulation by cytokines and bacterial lipopolysaccharide // *Hepatology.* — 1999. — V. 29. — P. 1057 — 1063.
- Picard C., Puel A., Bonnet M. et al.* Pyogenic bacterial infections in humans with IRAK-4 deficiency // *Science.* — 2003. — V. 299. — P. 2076–2079.
- Pickersgill L., Mandrup-Poulsen T.* The anti-interleukin-1 in type 1 diabetes action trial — background and rationale // *Diabetes Metab. Res. Rev.* — 2009. — V. 25. — N 4. — P. 321–324.
- Pinteaux E., Rothwell N. J. and Boutin H.* Neuroprotective actions of endogenous interleukin-1 receptor antagonist (IL-1Ra) are mediated by glia // *Glia.* — 2006. — V. 53. — P. 551–556.
- Pinteaux E., Trotter P., Simi A.* Cell-specific and concentration-dependent actions of interleukin-1 in acute brain inflammation // *Cytokine.* — 2009. — V. 45. — P. 1–7.
- Pociot F., Molvig J., Wogensen L. et al.* A TaqI polymorphism in the human interleukin-1 β (IL-1 β) gene correlates with IL-1 β secretion in vitro // *Eur. J. Clin. Invest.* — 1992. — V. 22. — P. 396–402.
- Poltorak A., He X., Smirnova I. et al.* Defective LPS-signaling in C3H/HeJ and C57Bl/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene // *Science.* — 1998. — V. 282. — P. 2085–2088.
- Prejean C., Colamonici O. R.* Role of the cytoplasmic domains of the type I interferon receptor subunits in signaling // *Seminars in Cancer Biology.* — 2000. — V. 10. — P. 83–92.
- Priestle J., Schar H., Grutter M.* The three dimensional structure of interleukin-1 β // *Biochem. Soc. trans.* — 1988. — V. 16. — P. 945–953.
- Pruitt J., Welborn M., Edwards P. et al.* Increased soluble interleukin-1 type II receptor concentrations in postoperative patients and in patients with sepsis syndrome // *Blood.* — 1996. — V. 87. — P. 3282–3288.
- Puel A., Picard C., Ku C. et al.* Inherited disorders of NF- κ B-mediated immunity in man // *Curr. Opin. Immunol.* — 2004. — V. 16. — P. 34–41.
- Punzi L., Bertazzolo N., Pianon M., Rizzi E., Rossini P., Gambari P.* Value of synovial fluid interleukin-1 β determination in predicting the outcome of psoriatic monoarthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 1996. — V. 55. — P. 642–644.
- Puren A., Fantuzzi G., Dinarello C.* Gene expression, synthesis and secretion of IL-1 β and IL-18 are differentially regulated in human blood mononuclear cells and mouse spleen cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1999. — V. 96. — P. 2256–2261.
- Qin J., Qian Y., Yao J., Grace C., Li X.* SIGIRR inhibits interleukin-1 receptor- and Toll-like receptor 4-mediated signaling through different mechanisms // *J. Biol. Chem.* — 2005. — V. 280. — P. 25233–25241.
- Rappolee D. A., Mark D., Banda M. J., Werb Z.* Wound macrophages express TGF- α and other growth factors in vivo: analysis by mRNA phenotyping // *Science.* — 1988. — V. 241. — P. 708 — 712.
- Raqib R., Lindberg A., Wrething B. et al.* Persistence of local cytokine production in shigellosis in acute and convalescent stages // *Infect. Immun.* — 1995. — V. 63. — P. 289–296.
- Reich K., Mossner R., Konig I. R., Westphal G., Ziegler A., Neumann C.* Promoter polymorphisms of the genes encoding tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β are associated with different subtypes of psoriasis characterized by early and late disease onset // *J. Invest. Dermatol.* — 2002. — V. 118 (1). — P. 155–163.
- Reilly D. M., Parslew R., Sharpe G. R., Powell S., Green M. R.* Inflammatory mediators in normal, sensitive and diseased skin types // *Acta Derm. Venereol.* — 2000. — V. 80 (3). — P. 171–174.
- Reimers J., Wogensen L., Welinder B. et al.* The pharmacokinetics, distribution and degradation of human recombinant interleukin-1 β in normal rats // *Scand. J. Immunol.* — 1991. — V. 34. — N 5. — P. 597–610.
- Rey A., Roggero E., Randolph A. et al.* IL-1 resets glucose homeostasis at central levels // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2006. — V. 103. — N 43. — P. 16039–16044.

A. С. Симбирцев. ИНТЕРЛЕЙКИН-1. Физиология. Патология. Клиника

- Richard K., Speziale S., Staite N. et al.* Isolation and bioactivities of three IL-1 β N-terminal variants // *Agents Action.* — 1989. — V. 27. — P. 265–267.
- Romero L., Ikejima T., Pincus S.* In situ localization of interleukin-1 in normal and psoriatic skin // *J. Invest. Dermatol.* — 1989. — V. 93. — P. 518–522.
- Rothwell N.* Functions and mechanisms of interleukin-1 in the brain // *Trends Pharmacol. Sci.* — 1991. — V. 12. — P. 430–436.
- Rothwell N.* Interleukin-1 and neuronal injury: mechanisms, modification, and therapeutic potential // *Brain Behav. Immun.* — 2003. — V. 17. — P. 152–157.
- Rusai K., Huang H., Sayed N. et al.* Administration of interleukin-1 receptor antagonist ameliorates renal ischemia-reperfusion injury // *Transpl. Int.* — 2008. — V. 21. — N 6. — P. 572–580.
- Sacks D., Noben-Trauth N.* The immunology of susceptibility and resistance to *Leishmania major* in mice // *Nat. Rev. Immunol.* — 2002. — V. 2. — P. 845–858.
- Sakao Y., Takeda K., Tsutsui H. et al.* IL-18-deficient mice are resistant to endotoxin-induced liver injury but highly susceptible to endotoxin shock // *Int. Immunol.* — 1999. — V. 11. — P. 471–480.
- Sansonetti P., Arondel J., Cavaillon J.-M., Huerre M.* Role of IL-1 in the pathogenesis of experimental shigellosis // *J. Clin. Invest.* — 1995. — V. 96. — P. 884–892.
- Santtila S., Savinainen K., Hurme M.* Presence of the IL-1RA allele 2 (IL-1RN*2) is associated with enhanced IL-1 production in vitro // *Scand. J. Immunol.* — 1998. — V. 47. — P. 195–198.
- Sato Y., Ohshima T.* The expression of mRNA of proinflammatory cytokines during skin wound healing in mice: a preliminary study for forensic wound age estimation (II) // *Int. J. Legal. Med.* — 2000. — V. 113. — P. 140–145.
- Sauder D. N., Kilian P. L., McLane J. A., Quick T. W., Jakubovich H. et al.* Interleukin-1 enhances epidermal wound healing // *Lymphokine Res.* — 1990. — V. 9. — P. 465–473.
- Scarffe J. H.* Therapeutic application of haemopoietic growth factors: G-CSF and GM-CSF // *Brit. J. Haematol.* — 1992. — V. 82. — P. 215–216.
- 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. — V. 23. — P. 479–490.
- Schulze-Koops H., Kalden J.* The balance of Th1/Th2 cytokines in rheumatoid arthritis // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* — 2001. — V. 15. — P. 677–691.
- Schwabe M., Hartert A., Bertz H., Finke J.* Treatment with granulocyte colony-stimulating factor increases interleukin-1 receptor antagonist levels during engraftment following allogeneic stem-cell transplantation // *Eur. J. Clin. Invest.* — 2004. — V. 34. — N 11. — P. 759–765.
- Sciaccia F., Ferri C., Vandebroek K. et al.* Relevance of interleukin-1 receptor antagonist intron-2 polymorphism in Italian MS patients // *Neurology.* — 1999. — V. 52. — P. 1896–1898.
- Seckinger P., Dayer J.-M.* Interleukin-1 inhibitors // *Ann. Inst. Pasteur.* — 1987. — V. 138. — P. 486–489.
- Seta Y., Kanda T., Tanaka T. et al.* Interleukin-18 in patients with congestive heart failure: induction of atrial natriuretic peptide gene expression // *Research Communications in Molecular Pathology and Pharmacology.* — 2000. — V. 108. — N 1–2. — P. 87–95.
- Settas L., Tsimirikas G., Vosvotekas G. et al.* Reactivation of pulmonary tuberculosis in a patient with rheumatoid arthritis during treatment with IL-1 receptor antagonists (anakinra) // *J. Clin. Rheumatol.* — 2007. — V. 13. — N 4. — P. 219–220.
- Shafiq S., Griffin W., O'Banion M.* The role of interleukin-1 in neuroinflammation and Alzheimer disease: an evolving perspective // *J. Neuroinflammation.* — 2008. — V. 5. — P. 7–18.
- Shafiq S., Kyrkanides S., Olschowka J. et al.* Sustained hippocampal IL-1 β overexpression mediates chronic neuroinflammation and ameliorates Alzheimer plaque pathology // *J. Clin. Invest.* — 2007. — V. 117. — P. 1595–1604.
- Shoham N., Centola M., Mansfield E. et al.* Pyrin binds the PSTPIP1/CD2BP1 protein, defining familial Mediterranean fever and PAPA syndrome as disorders in the same pathway // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2003. — V. 100. — P. 13501–13506.

- Simbirtsev A., Bokovanov V., Minaeva E., Sinkevich I., Prokopieva E., Konusova V., Variouchina E., Pigareva N., Antsiferova M., Kotov A., Isaeva E.* Interleukin-1 Protective Effect in Murine Bacterial Infections // *Russ. J. Immunol.* — 2003. — V. 8. — N 2–3. — P. 165–176.
- Simbirtsev A., Prokopieva E., Ivanova E., Konusova V., Kettlinsky S., Perumov N.* Interleukin-1 and tumor necrosis factor production by human monocytoïd cells: study on a single cell level // *Eur. Cytokine Netw.* — 1992. — V. 3. — N 4. — P. 421–428.
- Simbirtsev A., Variouchina E., Konusova V., Kotov A., Kettlinsky S., Salamatov A., Bisenkov L.* Local administration of interleukin-1 β for the treatment of lung abscesses induces neutrophil activation and changes in proinflammatory cytokine production // *Eur. Cytokine Netw.* — 2001. — V. 12. — N 3. — P. 420–429.
- Simon D., Braathen L., Simon H.* Eosinophils and atopic dermatitis // *Allergy.* — 2004. — V. 59. — P. 561–570.
- Sims J., Giri J., Dower S.* The two interleukin-1 receptors play different roles in IL-1 actions // *Clin. Immunol. Immunopath.* — 1994. — V. 72. — P. 9–14.
- Sims J., Nicklin M., Bazan J. et al.* A new nomenclature for IL-1-family genes // *Trends Immunol.* — 2001. — V. 22. — P. 536–537.
- Sims J., Painter S., Gow I.* Genomic organization of the type I and type II IL-1 receptors // *Cytokine.* — 1995. — V. 7. — P. 483–489.
- Singer A. J., Clark R. A. F.* Mechanisms of disease: cutaneous wound healing // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — V. 341. — P. 738 — 746.
- Sivalingam S. P., Yoon K. H., Koh D. R. et al.* Single-nucleotide polymorphisms of the interleukin-18 gene promoter region in rheumatoid arthritis patients: protective effect of AA genotype // *Tissue Antigens.* — 2003. — V. 62. — N 6. — P.498–504.
- Smith A., Humphries S.* Cytokine and cytokine receptor gene polymorphisms and their functionality. *Cytokine Growth Factor Rev.* — 2009. — V. 20. — P. 43–59.
- Smith J. W., Urba W. J., Curti B. D. et al.* The toxic and hematologic effects of interleukin-1 α administered in a phase I trial to patients with advanced malignancies // *J. Clin. Oncol.* — 1992. — V. 10. — N 7. — P.1141–1152.
- Snider D. P., Marshall J. S., Perdue M. H., Liang H.* Production of IgE antibody and allergic sensitization of intestinal and peripheral tissues after oral immunization with protein Ag and cholera toxin // *J. Immunol.* — 1994. — V. 153. — P. 647–651.
- So A., De Smedt T., Revaz S., Tschopp J.* A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout // *Arthritis Res. Ther.* — 2007. — V. 9. — P. R28.
- Solle M., Labasi J., Perregaux D. et al.* Altered cytokine production in mice lacking P2X (7) receptors // *J. Biol. Chem.* — 2001. — V. 276. — P. 125–132.
- Spulber S., Bartfai T., Schultzberg M.* IL-1/IL-1Ra balance in the brain revisited — Evidence from transgenic mouse models // *Brain Behavior and Immunity.* — 2009. — V. 23. — N 5. — P. 573–579.
- Staats H., Ennis F.* IL-1 is an effective adjuvant for mucosal and systemic immune responses when coadministered with protein immunogens // *J. Immunol.* — 1999. — V. 162. — P. 6141–6147.
- Standiford T., Strieter R.* TNF and IL-1 in sepsis: good cytokines gone bad // *J. Lab. Clin. Med.* — 1992. — V. 120. — P. 179–180.
- Stassen N. A., Breit C. M., Norfleet L. A. et al.* IL-18 promoter polymorphisms correlate with the development of post-injury sepsis // *Surgery.* — 2003. — V. 134, N 2. — P. 351–356.
- Stylianou E., O'Neil L., Rawlinson L. et al.* Interleukin-1 induces NF- κ B through its type I but not type II receptor in lymphocytes // *J. Biol. Chem.* — 1992. — V. 267. — P. 15836–15841.
- Sugavara I., Yamada H., Kaneco H. et al.* Role of interleukin-18 (IL-18) in mycobacterial infection in IL-18-gene-disrupted mice // *Infect. Immun.* — 1999. — V. 67. — P. 2585–2589.
- Sundar S., Becker K., Cierpial M. et al.* Intracerebroventricular infusion of interleukin-1 rapidly decreases peripheral cellular immune response // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* — 1989. — V. 86. — P. 6398–6402.

A. С. Симбирцев. ИНТЕРЛЕЙКИН-1. Физиология. Патология. Клиника

- Sutton C., Brereton C., Keogh B. et al.* A crucial role for IL-1 in the induction of IL-17-producing T-cells that mediate autoimmune encephalomyelitis // *J. Exp. Med.* — 2006. — V. 203. — P. 1685–1691.
- Takacs L., Covacs E., Smith M. et al.* Detection of IL-1 α and IL-1 β gene expression by in situ hybridization. Tissue localization of IL-1 mRNA in the normal C57BL/6 mouse // *J. Immunol.* — 1988. — V. 141. — N 9. — P. 3081–3095.
- Take S., Mori T., Katafuchi T., Hori T.* Central interferon- α inhibits natural killer cytotoxicity through sympathetic innervation // *Am. J. Physiol.* — 1993. — V. 265. — P. 453–459.
- Takeda K., Tsutsui H., Yoshimoto T. et al.* Defective NK-cell activity and TH1-response in IL-18-deficient mice // *Immunity.* — 1998. — V. 8. — P. 383–390.
- Tarlow J. K., Blakemore A. I., Lennard A. et al.* Polymorphism in human IL-1 receptor antagonist gene intron 2 is caused by variable numbers of an 86-base pair tandem repeat // *Hum Genet.* — 1993. — V. 91. — P. 403–404.
- Tarlow J. K., Cork M. J., Clay F. E. et al.* Association between interleukin-1 receptor antagonist (IL-1RA) gene polymorphism and early and late-onset psoriasis // *Br. J. Dermatol.* — 1997. — V. 136 (1). — P. 147–148.
- Taylor S., Renshaw B., Garka K., Smith D., Sims J.* Genomic organization of the interleukin-1 locus // *Genomics.* — 2002. — V. 79. — P. 726–733.
- Tehrani R., Andell-Jonsson S., Beni S. et al.* Improved recovery and delayed cytokine induction after closed head injury in mice with central overexpression of the secreted isoform of the interleukin-1 receptor antagonist // *J. Neurotrauma.* — 2002. — V. 19. — P. 939–951.
- Terui T., Hirao T., Sato Y., Uesugi T., Honda M., Iguchi M., Matsumura N., Kudoh K., Aiba S., Tagami H.* An increased ratio of interleukin-1 receptor antagonist to interleukin-1 α in inflammatory skin diseases // *Exp. Dermatol.* — 1998. — V. 7. — P. 327–334.
- Tewari A., Buhles W., Starnes H.* Preliminary report: effects of interleukin-1 on platelet counts // *Lancet.* — 1990. — V. 336. — P. 712–714.
- Thomas J., Allen J., Tsen M. et al.* Impaired cytokine signaling in mice lacking the IL-1 receptor-associated kinase // *J. Immunol.* — 1999. — V. 163. — P. 978–984.
- Thornton S. C., Por S. B., Walsh B. J., Penny R., Breit S. N.* Interaction of immune and connective tissue cells: 1. The effect of lymphokines and monokines on fibroblast growth // *J. Leuk. Biol.* — 1990. — V. 47. — P. 312–320.
- Ting J., Lovering R., Alnemri E. et al.* The NLR gene family: a standard nomenclature // *Immunity.* — 2008. — V. 28. — P. 285–287.
- Tjernstrom F., Hellmer G., Nived O. et al.* Synergetic effect between interleukin-1 receptor antagonist allele (IL1RN*2) and MHC class II (DR17, DQ2) in determining susceptibility to systemic lupus erythematosus // *Lupus.* — 1999. — V. 8. — P. 103–108.
- Tovey M., Content J., Gresser I. et al.* Genes for IFN- β -2 (IL-6), tumor necrosis factor, and IL-1 are expressed at high levels in the organs of normal individuals // *J. Immunol.* — 1988. — V. 141. — N 9. — P. 3106–3110.
- Towne J., Garka K., Renshaw B., Virca G., Sims J.* Interleukin (IL)-1F6, IL-1F8, and IL-1F9 signal through IL-1Rrp2 and IL-1RAcP to activate the pathway leading to NF- κ B and MAPKs // *J. Biol. Chem.* — 2004. — V. 279. — P. 13677–13688.
- Tracey K.* Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway // *J. Clin. Invest.* — 2007. — V. 117. — P. 289–296.
- Tracey K., Fong Y., Hesse D. et al.* Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteraemia // *Nature.* — 1987. — V. 330. — P. 662–664.
- Trengove N., Bielefeldt-Ohmann H., Stacey M.* Mitogenic activity and cytokine levels in non-healing and healing chronic ulcers // *Wound Rep. Reg.* — 2000. — V. 8. — P. 13–25.
- Tschopp J., Martinon F., Burns K.* NALPs: a novel protein family involved in inflammation // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* — 2003. — V. 4. — P. 95–104.

- Tseneva G. Y., Voskressenskaya E. A., Simbirtsev A. S., Shestakova I. V., Demakova T. E., Chmyr I. A. Acute and chronic experimental infection processes caused by *Yersinia pseudotuberculosis* and evaluation of interleukin action on their development and outcome // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2003. — V. 529. — P. 177–179.
- Turnbull A., Rivier C. Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis by Cytokines: Actions and Mechanisms of Action // *Physiol. Rev.* — 1999. — V. 79. — N 1. — P. 1–71.
- Uyemura K., Yamamura M., Fivenson D., Modlin R., Nickoloff B. The cytokine network in lesional and lesion-free psoriatic skin is characterized by a T-helper type 1 cell-mediated response // *J. Invest. Dermatol.* — 1993. — V. 101. — P. 701–705.
- Unlu S., Kumar A., Waterman W., Tsukada J., Wang K. Phosphorylation of IRF8 in a preassociated complex with Spi-1/PU.1 and nonphosphorylated Stat1 is critical for LPS induction of the IL-1 β gene // *Mol. Immunol.* — 2007. — V. 44. — P. 3364–3379.
- Van der Helm-van Mil A., Wesoly J., Huizinga T. Understanding the genetic contribution to rheumatoid arthritis // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2005. — V. 17. — P. 299–304.
- Van der Meer J., Vogels M., Kullberg B.-J. Interleukin-1 and related pro-inflammatory cytokines in the treatment of bacterial infections in neutropenic and non-neutropenic animals // *Biotherapy.* — 1994. — V. 7. — P. 161–167.
- Van Dissel J., van Langevelde P., Westendorp R. et al. Anti-inflammatory cytokine profile and mortality in febrile patients // *Lancet.* — 1998. — V. 351. — P. 950–953.
- Van Everbroeck B., Dewulf E., Pals P. et al. The role of cytokines, astrocytes, microglia and apoptosis in Creutzfeldt-Jakob disease // *Neurobiol. Aging.* — 2002. — V. 23. — P. 59–64.
- Variouchina E., Antsiferova M., Aleksandrov G. et al. Topical Application of Interleukin-1 β Accelerates Wound Healing in Hydrocortisone-Treated Mice // *Russ. J. Immunol.* — 2003. — V. 8. — N 2–3. — P. 156–164.
- Vegesna V., McBride W. H., Taylor J. M. G., Withers H. R. The effect of interleukin-1 β or transforming growth factor- β on radiation-impaired murine skin wound healing // *J. Surg. Res.* — 1995. — V. 59. — P. 699–704.
- Vela J. M., Molina-Holgado E., Arevalo-Martin A., Almazan G., Guaza C. Interleukin-1 regulates proliferation and differentiation of oligodendrocyte progenitor cells // *Mol. Cell. Neurosci.* — 2002. — V. 20. — P. 489–502.
- Waage A., Halstensen A., Shalaby R. et al. Local production of tumor necrosis factor- α , interleukin-1, and interleukin-6 in meningococcal meningitis. Relation to the inflammatory response // *J. Exp. Med.* — 1989. — V. 170. — N 6. — P. 1859–1867.
- Wald D., Qin J., Zhao Z., Qian Y., Naramura M. et al. SIGIRR, a negative regulator of Toll-like receptor-interleukin-1 receptor signaling // *Nat. Immunol.* — 2003. — V. 4. — P. 920–927.
- Wang C., Fu C., Yang Y., Lo Y. et al. Adenovirus expressing interleukin-1 receptor antagonist alleviates allergic airway inflammation in a murine model of asthma // *Gene. Ther.* — 2006. — V. 13. — P. 1414–1421.
- Wei L., Debets R., Hegmans J. J., Benner R., Prens E. P. IL-1 β and IFN- γ induce the regenerative epidermal phenotype of psoriasis in the transwell skin organ culture system. IFN- γ up-regulates the expression of keratin-17 and keratinocyte transglutaminase via endogenous IL-1 production // *J. Pathol.* — 1999. — V. 187 (3). — P. 358–364.
- Wei X., Leung B., Niedbala W. et al. Altered immune responses and susceptibility to *Leishmania major* and *Staphylococcus aureus* infection in IL-18-deficient mice // *J. Immunol.* — 1999. — V. 163. — P. 2821–2828.
- Weitzmann M. N., Savage N. Nuclear internalization and DNA binding activities of interleukin-1, interleukin-1 receptor and interleukin-1/receptor complexes // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1992. — V. 187. — P. 1166–1170.
- Werner S., Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines // *Physiol. Rev.* — 2003. — V. 83. — P. 835–870.

A. С. Симбирцев. ИНТЕРЛЕЙКИН-1. Физиология. Патология. Клиника

- Wild J., Sigounas A., Sur N. et al.* IFN- γ -inducing factor (IL-18) increases allergic sensitization, serum IgE, Th2-cytokines and airway eosinophilia in a mouse model of allergic asthma // *J. Immunol.* — 2000. — V. 164. — P. 2701–2710.
- Wilkinson R., Patel P., Lleweln M. et al.* Influence of polymorphism in the genes for the interleukin-1 receptor antagonist and IL-1 β on tuberculosis // *J. Exp. Med.* — 1999. — V. 189. — P. 1863–1873.
- Wilson K. P., Black J. A., Thomson J. A. et al.* Structure and mechanism of interleukin-1 β converting enzyme // *Nature.* — 1994. — V. 370. — P. 270–273.
- Witkin S., Gerber S., Ledger W.* Influence of Interleukin-1 Receptor Antagonist Gene Polymorphism on Disease // *Clin. Inf. Dis.* — 2002. — V. 34. — P. 204–209.
- Yamada H., Mizumo S., Horai R.* Protective role of IL-1 in mycobacterial infection in IL-1 α/β double-knockout mice // *Lab. Invest.* — 2000. — V. 80. — P. 759–767.
- Yamazaki Y., Kubo K., Sekiguchi M., Honda T.* Analysis of BAL fluid in *M. avium*-intracellular infection in individuals without predisposing lung diseases // *Eur. Respir. J.* — 1998. — V. 11. — P. 1227–1231.
- Ye Z., Ting J.* NLR, the nucleotide-binding domain leucine-rich repeat containing gene family // *Curr. Opin. Immunol.* — 2008. — V. 20. — P. 3–9.
- Yem A., Curry K., Tomich C., Deibel M.* A two step purification of recombinant human interleukin-1 β expressed in *E. coli* // *Immunol. Invest.* — 1988. — V. 17. — N 6–7. — P. 551–559.
- Yoshida N. et al.* Interleukin-6, tumour necrosis factor- α and interleukin-1 β in patients with renal cell carcinoma // *British Journal of Cancer.* — 2002. — V. 86 (9). — P. 1396–1400.
- Yoshimoto T., Mizutani H., Tsutsui H. et al.* IL-18 induction of IgE: dependence on CD4 T-cells, IL-4 and STAT6 // *Nat. Immunol.* — 2000. — V. 1. — P. 132–137.
- Yu J., Gaffen S.* Interleukin-17: a novel inflammatory cytokine that bridges innate and adaptive immunity // *Front Biosci.* — 2008. — V. 13. — P. 170–177.
- Zarembek K., Godowski P.* Tissue expression of human Toll-like receptors and differential regulation of Toll-like receptor mRNAs in leukocytes in response to microbes, their products, and cytokines // *J. Immunol.* — 2002. — V. 168. — P. 554–561.
- Zhao M., Kim M., Morgello S., Lee S.* Expression of inducible nitric oxide synthase, interleukin-1 and caspase-1 in HIV-1 encephalitis // *J. Neuroimmunol.* — 2001. — V. 115. — P. 182–191.
- Zheng H., Fletcher D., Kozak W., Jiang M., Hofmann K. et al.* Resistance to fever induction and impaired acute-phase response in interleukin-1 β deficient mice // *Immunity.* — 1995. — V. 3. — P. 9–19.
- Zhu H., Liu C.* Interleukin-1 inhibits hepatitis C virus subgenomic RNA replication by activation of extracellular regulated kinase pathway // *J. Virology.* — 2003. — V. 77. — P. 5493–5498.
- Zeng R. et al.* Synergy of IL-21 and IL-15 in regulating CD8⁺ T-cell expansion and function // *J. Exp. Med.* — 2005. — V. 201. — P. 139–148.
- Zorilla E. P., Sanchez-Alavez M., Sugama S., Brennan M., Fernandez R. et al.* Interleukin-18 controls energy homeostasis by suppressing appetite and feed efficiency // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2007. — V. 104. — P. 11097–11102.
- Zoschenkova N. Y., Simbirtsev A. S., Kotov A. J.* // Investigation of antiviral activity of interleukin-1 in mice infected with influenza virus // Abstract of the 2-nd International Conference «AIDS, Cancer and Human Retroviruses». — St.-Petersburg, 1993. — P. 21.

Андрей Семенович Симбирцев

ИНТЕРЛЕЙКИН-1

Физиология. Патология. Клиника

ООО «Издательство ФОЛИАНТ»
190020, Санкт-Петербург, Нарвский пр., 18, оф. 502
тел./факс: (812) 325-39-86, 786-72-36
e-mail: foliant@peterlink.ru
<http://www.foliant.com.ru>

Подписано в печать 30.01.2011.
Формат 70×100¹/₆. Печ. л. 30.
Гарнитура Таймс. Печать офсетная.
Тираж 500 экз. Заказ №

Отпечатано по технологии СТР
в ОАО «Печатный Двор» им. А. М. Горького.
197110, Санкт-Петербург, Чкаловский пр., 15.