

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS623020>

Интерлейкин-38 и сердечно-сосудистая патология: обзор литературы

А.М. Алиева, И.Е. Байкова, Т.В. Пинчук, И.А. Котикова, И.Г. Никитин

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Кардиоваскулярная патология — основная причина заболеваемости и смертности населения во всём мире. Важной задачей современной кардиологии является поиск и изучение новых биологических маркёров. Интерес учёных активно сосредоточен на изучении интерлейкина (IL) 38. IL-38 — противовоспалительный цитокин, член семейства IL-1. Целью нашей работы было проанализировать данные литературы, посвящённые изучению IL-38 в роли сердечно-сосудистого биологического маркёра. Проведён анализ источников литературы, включавший все релевантные публикации в базах данных и электронных библиотеках PubMed (MEDLINE), eLibrary (РИНЦ), Google Scholar, Science Direct. Глубина поиска составила 9 лет. Известно, что IL-38 обнаруживается в коже, сердце, плаценте, печени плода, селезёнке, тимусе и активированных В-клетках миндалин. Белок IL-38 идентифицируется в плазме и сыворотке крови и клеточных культурах человека методом иммуноферментного анализа. IL-38 регулирует иммунные и воспалительные реакции, связываясь со своими рецепторами и активируя нисходящие сигналы. Дефицит IL-38 связан с усилением системного воспаления при старении, сердечно-сосудистой патологии и метаболических заболеваниях. В настоящее время накоплено не так много клинических и экспериментальных данных в отношении влияния IL-38 на сердечно-сосудистую систему, но ожидается, что дальнейшие исследования продемонстрируют возможность его использования в качестве дополнительного лабораторного инструмента диагностики и оценки прогноза у пациентов кардиологического профиля. Регуляция концентрации и экспрессии IL-38, вероятно, окажется многообещающей стратегией для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания; биологические маркёры; интерлейкин-38.

Как цитировать:

Алиева А.М., Байкова И.Е., Пинчук Т.В., Котикова И.А., Никитин И.Г. Интерлейкин-38 и сердечно-сосудистая патология: обзор литературы // CardioСоматика. 2023. Т 14, № 4. С. XXX–XXX. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS623020>

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS623020>

Amina M. Alieva, Irina E. Baykova, Tatiana V. Pinchuk, Irina A. Kotikova, Igor G. Nikitin

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

Keywords:

To cite this article:

Alieva AM, Baykova IE, Pinchuk TV, Kotikova IA, Nikitin IG. *CardioSomatics*. 2023;14(4):XXX–XXX. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS623020>

Received: 06.11.2023

Accepted: 09.11.2023

Published online:

ОБОСНОВАНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) — основная причина заболеваемости и смертности населения в развитых странах мира [1, 2]. Важной задачей современной кардиологии является поиск и изучение новых сердечно-сосудистых биологических маркёров, способных помочь ранней диагностике ССЗ, служить лабораторным критерием оценки эффективности лечения, выступать в роли прогностического маркёра неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов и значимого инструмента стратификации риска [4–6].

В настоящее время интерес учёных сосредоточен на анализе интерлейкина-38 (ИЛ-38, interleukin-38, IL-38) при различной патологии [7–9]. Интерлейкины — это группа цитокинов, в основном синтезируемая лейкоцитами [10]. Цитокины представляют собой небольшие растворимые секретируемые белки, которые участвуют в ауто-, пара- и эндокринной передаче сигналов, обеспечивая широкий спектр физиологических функций, включая регуляцию иммунитета, воспаления, пролиферацию и рост клеток [10]. IL-38 — противовоспалительный цитокин, член семейства IL-1 [10]. Семейство IL-1 можно разделить на 2 типа: про- (IL-1 α , IL-1 β , IL-18, IL-33, IL-36 α , IL-36 β и IL-36 γ) и противовоспалительные (IL-1Ra, IL-36Ra, IL-37 и IL-38; табл. 1) цитокины [9, 10].

IL-38 был впервые обнаружен *in silico* и клонирован Н. Lin и соавт. в 2001 году; его первоначально назвали IL-1HY2 / IL-1F10 [11]. Доказано изменение уровня IL-38 при таких воспалительных заболеваниях, как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, псориаз, воспалительные заболевания кишечника, первичный синдром Шегрена [7–9, 12].

Цель работы — проанализировать источники, посвящённые изучению IL-38 в роли сердечно-сосудистого биологического маркёра.

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

В статье представлен обзор актуальных публикаций. Поиск публикаций осуществляли в октябре 2023 года. Мы

провели анализ источников литературы, включавший все релевантные публикации с 06.11.2014 до 25.10.2023 в базах данных и электронных библиотеках PubMed (MEDLINE), eLibrary (РИНЦ), Google Scholar, Science Direct. Глубина поиска составила 9 лет. При поиске статей использовали следующие ключевые слова: «биологические маркёры», «сердечно-сосудистые заболевания», «интерлейкин-38», «biological markers», «cardiovascular diseases», «interleukin-38». Всего было отобрано 88 статей. После удаления абстрактов статей, препринтов и неполнотекстовых публикаций выбрано 50 источников как наиболее соответствующих тематике исследования.

ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристики интерлейкина-38

IL-38 обнаружен в коже, сердце, плаценте, печени плода, селезёнке, тимусе и активированных В-клетках миндалин [12]. IL-38 имеет молекулярную формулу C757H1164N198O226S9, изоэлектрическую точку 4,94, период полураспада 7 ч [12]. Молекулярная масса IL-38 составляет около 17 кДа [9]. Он принадлежит к подсемейству IL-36, которое также содержит IL-36 α , IL-36 β , IL-36 γ , IL-36Ra, и может взаимодействовать с различными рецепторами (R), ингибируя экспрессию провоспалительных факторов [9]. IL-38 имеет 37% гомологию с IL-1Ra и 43% гомологию с IL-36Ra [9]. У человека ген IL-38 содержит 5 экзонов, расположен на хромосоме 2q13–14.1 между генами, кодирующими IL-1Ra и IL-36Ra [7]. IL-38 состоит из 12 β -нитей, соединённых 11 петлями, организованными в β -трилистную конфигурацию [8].

IL-38 регулирует иммунные и воспалительные реакции, связываясь со своими рецепторами и активируя нисходящие сигналы [9, 13]. Он конкурентно связывается с рецептором IL-36R вместе с IL-36 α , IL-36 γ и IL-36 β [9, 13]. Кроме того, IL-38 связывается с рецептором IL-1R1 вместе с IL-1 α и IL-1 β , тем самым ингибируя рекрутирование

Таблица 1. Члены семейства IL-1

Table 1. IL-1 family members

Семейство IL-1	Рецептор	Корецептор	Функция
IL-1 α , IL-1 β	IL-1R1	IL-1R3	Провоспалительная
IL-1-Receptor Antagonist	IL-1R1	NA	Противовоспалительная
IL-18	IL-1R5	IL-1R7	Провоспалительная
IL-33	IL-1R4	IL-1R3	Провоспалительная
IL-36 α , IL-36 β , IL-36 γ	IL-1R6	IL-1R3	Провоспалительная
IL-36-Receptor Antagonist	IL-1R6	NA	Противовоспалительная
IL-37	IL-1R5	IL-1R8	Противовоспалительная
IL-38	IL-1R6	IL-1R9	Противовоспалительная

Примечание. IL — интерлейкин, R — рецептор.

Note. IL — interleukin, R — receptor.

IL-1RAcP (вспомогательный белок рецептора IL-1) и MyD88 (ген первичного ответа миелоидной дифференцировки) и активацию нисходящих сигнальных путей, таких как NF- κ B (ядерный фактор каппа В), ERK (киназа, регулируемая внеклеточными сигналами), JNK (С-Jun N-концевая киназа), P38 (митоген-активируемая протеинкиназа) [8, 13]. IL-18 связывается с IL-18R α и IL-18R β для рекрутирования MyD88 и активации нисходящих сигнальных путей [8, 9, 13]. IL-18BP (IL-18-связывающий белок) и IL-37 конкурируют с IL-18 за связывание с IL-18R α , что предотвращает связывание IL-18 и блокирует передачу сигналов [8, 9, 13].

У IL-38 отсутствует специфический сайт расщепления CASP-1 (каспаза-1), и для его биологической активации необходим N-концевой процессинг [14, 15]. L. Teufel и соавт. сообщили, что расщеплённый IL-38 уменьшал активность JNK и AP-1 (белок-активатор), что приводило к снижению продукции IL-6 макрофагами при стимуляции IL-1 β и уменьшению дифференцировки лимфоцитов в Th₁₇ (Т-хелперы 17-го типа) [15]. Кроме того, показано, что IL-38 снижал активацию mTOR (мишень рапамицина млекопитающих) и, следовательно, провоспалительную продукцию цитокинов, а также индукцию тренированного иммунитета у мышей [16].

IL-38 ингибировал пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток за счёт снижения экспрессии ангиогенных факторов, снижал интенсивность экспрессии IL-8 и фактора некроза опухоли (TNF) α , тем самым подавляя ангиогенез [9]. F. Van de Veerdonk и соавт. оценивали выработку цитокинов в Т-клетках памяти, индуцированных *Candida albicans* (диплоидный грибок — форма дрожжеподобных грибов), после добавления рекомбинантного IL-38 [17]. Отмечено снижение содержания IL-22 и IL-17 в Т-лимфоцитах на 37 и 39% соответственно, что сопровождалось значительным снижением интенсивности Th17-связанного ответа. Кроме того, IL-38 уменьшал выработку IL-8 в мононуклеарных клетках периферической крови (PBMC) примерно на 42%. IL-36Ra продемонстрировал такой же эффект и подавлял выработку IL-8 примерно на 73%. В целом эти данные свидетельствуют в пользу противовоспалительной роли IL-36Ra и IL-38 [17]. X. Yuan и соавт. сообщили, что IL-38 ингибировал выработку воспалительных цитокинов (TNF- α , MCP-1 — моноцитарный хемоаттрактантный белок 1, IL-1 β , IL-17) в липополисахарид (LPS)-индуцированных клетках THP1 (моноцитарная клеточная линия человека, полученная от пациента с острым моноцитарным лейкозом) [18]. Согласно данным Y. Naito и соавт., IL-38 уменьшал воспаление кожи, регулируя γ Т-клетки (Т-лимфоциты, сочетающие в себе свойства клеток как врождённого, так и приобретённого иммунитета), и ограничивал выработку IL-17 [19]. IL-38, секретируемый апоптотическими клетками, ограничивал выработку цитокинов в макрофагах и тем самым регулировал последующие воспалительные реакции [18, 20]. На моделях сепсиса у мышей Y. Ge и соавт. обнаружили, что IL-38 был связан с усилением иммуносупрессивных реакций, вероятно,

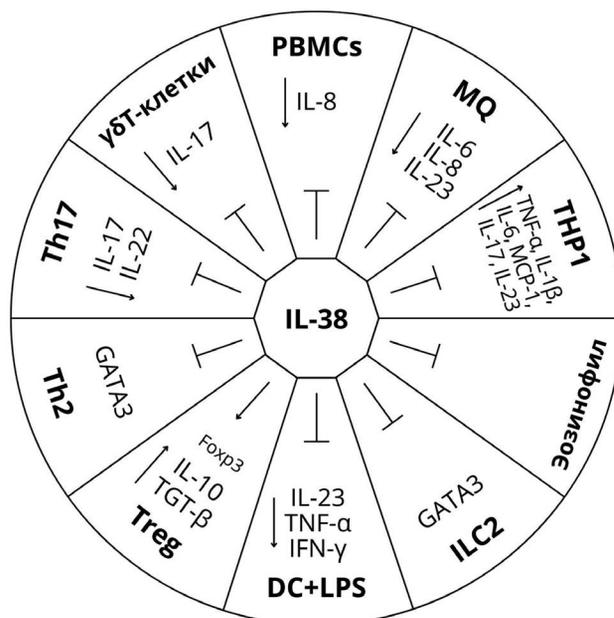


Рис. 1. Биологическая функция IL-38.

Примечание. DC — дендритные клетки, GATA-3 — транскрипционный фактор, FOXP3 (scurfin) — белок, вовлечённый в иммунные реакции, GLUT4 — глюкозный транспортер типа 4, IL — интерлейкин, LPS — липополисахарид, MCP-1 — моноцитарный хемоаттрактантный белок 1, MQ — макрофаг, PBMC — мононуклеарные клетки периферической крови, γ Т-клетки — Т-лимфоциты, сочетающие в себе свойства клеток как врождённого, так и приобретённого иммунитета, TGF- β — трансформирующий фактор роста β , Th2 — Т-хелперы 2-го типа, Th₁₇ — Т-хелперы 17-го типа, THP-1 — моноцитарная клеточная линия человека, полученная от пациента с острым моноцитарным лейкозом, TNF- α — фактор некроза опухоли α , Treg — регуляторные Т-клетки.

Fig. 1. Biological function of interleukin-38.

Note. DC — dendritic cells, GATA-3 — transcription factor, FOXP3 (scurfin) — protein involved in immune responses, GLUT4 — glucose transporter type 4, IL — interleukin, ILC2 — type 2 innate immune lymphoid cells, LPS — lipopolysaccharide, MCP-1 — monocyte chemoattractant protein 1, MQ — macrophage, PBMC — peripheral blood mononuclear cells, γ T cells — T-lymphocytes combining the properties of both innate and acquired immunity cells, TGF- β — transforming growth factor β , Th2 — type 2 T-helper cells, Th₁₇ — type 17 T-helper cells, THP-1 — human monocytic cell line derived from a patient with acute monocytic leukemia, TNF- α — tumor necrosis factor α , Treg — regulatory T-cells.

за счёт повышения активности CD4 (клетки-хелперы) / CD25 (белок из группы дифференцировочных антигенов лейкоцитов) / T_{reg} (регуляторные Т-клетки) [21]. При инфаркте миокарда (ИМ) у мышей воздействие на дендритные клетки (ДК, DC) LPS и IL-38 влияло на функции этих клеток за счёт уменьшения количества CD40 (TNFRSF5, член 5-го суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли) и CD86 (мембранный белок суперсемейства иммуноглобулинов, экспрессированный на антигенпредставляющих клетках), а также IL-23, интерферона (IFN) γ и TNF- α [22]. Согласно сведениям X. Sun и соавт., при астме аллергического генеза IL-38 снижал накопление эозинофилов и

число Th2, Th17 и ILC2 (лимфоидные клетки врождённого иммунитета 2-го типа), но увеличивал долю T_{regs} [23]. У мышей с сепсисом IL-38 стимулировал и амплифицировал Tregs, но уменьшал пролиферацию эффекторных T-клеток [21]. Перечисленные исследования в основном демонстрируют противовоспалительную роль IL-38, обусловленную связыванием с IL-36R или IL-1R1, однако несколько работ показали, что IL-38 выполнял как про-, так и противовоспалительную функцию в зависимости от дозы, типа рецептора и длины цитокина (полная или укороченная форма) [14]. Например, при использовании DC, полученных из моноцитов крови человека, IL-38, а также IL-36Ra увеличивали уровень LPS-индуцированного IL-6 в 2 раза [17]. Укорочение N-конца влияло на функцию IL-38, поскольку укороченный IL-38 проявлял более высокий уровень биологической активности по сравнению с полноразмерной формой [14, 19]. J. Moга и соавт. установили, что, хотя предшественник IL-38 и увеличивал продукцию IL-6 человеческими макрофагами, усечённая форма IL-38 способствовала снижению уровня IL-6 посредством влияния на фосфорилирование JNK и последующей активации AP-1 [14]. Пока не совсем понятно, почему IL-38 оказывает такое разнонаправленное влияние, и необходимы дальнейшие исследования в этом направлении [7]. На рис. 1 схематично представлена биологическая функция IL-38.

В своём исследовании D. de Graaf и соавт. (2021) оценили противовоспалительные свойства IL-38 у мышей с артритом и системным воспалением. В DC костного мозга мышей предшественники IL-38 человека и мыши с усечением 2 N-концевых аминокислот подавляли LPS-индуцированный IL-6. Рекombинантный человеческий IL-38 был исследован на предмет иммуномодулирующего потенциала с использованием 4 мышинных моделей воспалительных заболеваний: артрит, индуцированный компонентами клеточной стенки (SCW); артрит, индуцированный кристаллами моноурата натрия (MSU); перитонит и системный эндотоксикоз. В каждой из этих моделей IL-38 значительно подавлял воспаление. При SCW и MSU отёк суставов, приток воспалительных клеток и синовиальные уровни IL-1 β и IL-6 снизились на 50% и более. Эти супрессивные свойства IL-38 при SCW не зависели от противовоспалительного корецептора IL-1R8. При перитоните содержание IL-6 в плазме крови снизилось на 65–70%. В модели эндотоксикоза введение IL-38 подавляло выработку IL-6 и TNF- α . В культивированном костном мозге *ex vivo* LPS-индуцированные IL-6 и TNF- α снизились на 75–90%. В целом IL-38 проявлял широкие противовоспалительные свойства в моделях системного и местного воспаления и, следовательно, может оказаться эффективным вариантом для терапии [24].

Y. Ge и соавт. (2021) показали, что в перитонеальных макрофагах мышей LPS активировал IL-38 и его рецептор IL-36R, в результате чего IL-38 сместил макрофаги с фенотипа M1 на M2. Более того, действия одного только IL-38 было достаточно для ингибирования апоптоза макрофагов и LPS-индуцированной активации доменов NLRP3

(криопирин). Эти эффекты были частично устранены снижением регуляции IL-38. Также, согласно полученным результатам, у мышей с сепсисом IL-38 заметно снижал концентрацию провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и значимо улучшал выживаемость. И наоборот: блокада IL-38 приводила к летальности. В совокупности эти результаты позиционируют IL-38 как мощный иммуномодулятор, который уменьшает воспаление путём подавления апоптоза макрофагов и снижения активности NLRP3. Таким образом, IL-38 может помочь защитить органы от повреждений, связанных с сепсисом [25].

Обнаружение в крови

Белок IL-38 обнаруживается в плазме и сыворотке крови и клеточных культурах человека методом иммуноферментного анализа [8, 15]. Однако IL-38 может связываться с плазменными факторами, и для сравнительных исследований требуется стандартизация обнаружения IL-38, например, путём сравнения с вестерн-блоттингом [8, 15]. Кроме того, следует изучить влияние растворимых корецепторов на IL-38, а также взаимодействия с другими циркулирующими белками [8, 15]. Согласно данным литературы, референсные значения IL-38 находятся в диапазоне от 30,0 до 1403,2 пг/мл [8, 15].

Экспериментальные и клинические исследования, посвящённые изучению роли интерлейкина-38 при кардиоваскулярной патологии

D. De Graaf и соавт. (2021) сообщили, что концентрации IL-38 в плазме крови у 288 здоровых европейцев положительно коррелировали с числом циркулирующих В-клеток памяти. Концентрации IL-38 отрицательно коррелировали с возрастом ($p=0,02$) и оставались стабильными у 48 пациентов в течение 12 мес. По сравнению с первичными кератиноцитами, экспрессия IL-38 в CD19 (В-лимфоцитарный антиген CD19 — белок, корецептор, расположенный на поверхности В-лимфоцитов) из PBMC была ниже, в то время как клеточно-ассоциированная экспрессия IL-38 была сопоставима. *In vitro* IL-38 высвобождался из CD19 после стимуляции ритуксимабом. Внутривенное введение LPS у людей не привело к индуцированию циркулирующего IL-38 по сравнению со 100-кратной индукцией IL-6 и антагониста рецепторов IL-1. В когорте из 296 человек с индексом массы тела >27 кг/м² и с высоким риском развития ССЗ концентрации IL-38 в плазме крови были значительно ниже, чем у здоровых людей ($p < 0,0001$), самые низкие концентрации наблюдали у лиц с метаболическим синдромом ($p < 0,05$). Содержание IL-38 также обратно коррелировало с уровнем высокочувствительного С-реактивного белка (hs-CRP; $p < 0,01$), IL-6, IL-1Ra и лептина ($p < 0,05$). Авторы пришли к выводу, что относительный дефицит IL-38 связан с усилением системного воспаления при старении, сердечно-сосудистых и метаболических заболеваниях [26].

Как известно, гиперлипидемия является фактором риска развития атеросклероза, приводящего к инфарктам, ишемической болезни сердца и ИМ [27]. Кроме того, гиперлипидемия ассоциируется с ожирением, инсулинорезистентностью (ИР) и неалкогольной жировой болезнью печени. Каждое из этих состояний служит «драйвером» метаболического синдрома [27]. У пациентов с гиперлипидемией концентрации циркулирующего IL-38 и экспрессия матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) в PBMC были повышены по сравнению с лицами с гиперлипидемией, а более высокие концентрации IL-38 в плазме крови ассоциировались с большим снижением липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) после терапии статинами [28, 29].

N. Yang и соавт. (2018) обнаружили, что сывороточные уровни мРНК IL-38 и IL-38 в PBMC пациентов с гиперлипидемией были повышены. *In vitro* показано, что этот цитокин может ингибировать секрецию IL-6, CRP и IL-1 β в PBMC у данной категории больных. Хотя уровень IL-38 повышался во время развития гиперлипидемии у мышей, находившихся на диете с высоким содержанием жиров, сверхэкспрессия IL-38, обусловленная аденоассоциированным вирусом, подавляла этот процесс. Более того, сверхэкспрессия исследуемого цитокина значительно снижала уровень общего холестерина (ОХ), ЛПНП и триглицеридов (ТГ). IL-38 также уменьшал интенсивность экспрессии таких провоспалительных факторов, как IL-1 β , IL-6 и С-реактивный белок [29].

Ожирение тесно связано с субклиническим воспалением — подтипом системного воспалительного процесса, характеризующимся воспалительными реакциями низкой интенсивности [30]. Клинические данные убедительно продемонстрировали ассоциации между ожирением и уровнями провоспалительных цитокинов в крови [31]. IL-38 ингибировал дифференцировку преадипоцитов, усиливал экспрессию транскрипционного фактора GATA-3, снижал синтез ТГ и уменьшал размеры адипоцитов [9]. Кроме того, IL-38 подавлял высвобождение IL-1 β , IL-6 и MCP-1 (монокитарный хемотаксический белок 1), а также уровни ОХ, ТГ и ЛПНП, тем самым улучшая метаболизм липидов и глюкозы и снижая риск развития ССЗ [9, 28, 32]. У мышей с ожирением перенос плазмидной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), кодирующей IL-38, привёл к уменьшению объёма жировой ткани, накоплению жира в печени и ИР [33]. Перенос гена IL-38 также способствовал снижению содержания таких воспалительных цитокинов, как IL-1 β , MCP-1 и IL-6 [33]. Согласно данным Y. Li и соавт., IL-38 увеличивал интенсивность экспрессии мРНК транскрипционного фактора GATA-3, GLUT4 (глюкозный транспортёр типа 4) и ингибировал секрецию IL-1 β , IL-6 и MCP-1 клетками 3T3-L1 [34]. Таким образом, в совокупности эти исследования показали, что IL-38 может быть использован как многообещающий инструмент для лечения ожирения и ИР.

Доказано, что воспаление тесно связано с патогенезом сахарного диабета 2-го типа (СД2) [35]. F. Gurau и соавт. (2021) оценивали уровни IL-38 в плазме крови у пациентов с СД2 и у здоровых людей. Концентрация IL-38 в плазме

крови была выше у пациентов с СД2, чем у здоровых лиц, и положительно коррелировала с соотношением талии и бёдер, концентрациями HbA_{1c} (гликированный гемоглобин), мочевой кислоты, уровнями печёночных ферментов, ТГ. Пациенты, страдающие диабетической нефропатией, имели самое высокое содержание IL-38 [36]. Y. Liu и соавт. (2020) обследовали детей с недавно диагностированным СД2 (группа контроля — здоровые дети). Более высокий уровень IL-38 был связан с ИР [37].

Как известно, хроническое воспаление, вызванное иммунными клетками и их медиаторами, характерно для атеросклероза [38]. Согласно сведениям X. Zhang и соавт., при атеросклерозе IL-38 подавлял активность MAPK (митоген-активируемая протеинкиназа), NK-кВ и других сигнальных путей, связанных с воспалением [39]. A. Esmailzadeh и соавт. продемонстрировали, что IL-38 блокировал сигнальные пути NK-кВ, AP-1 и уменьшал образование атероматозного ядра [40].

Установлено, что развитие ИМ влечёт за собой возникновение системной и локальной воспалительной реакции [41]. В своём исследовании Y. Wei и соавт. (2020) обнаружили, что экспрессия IL-38 повышалась у мышей с ИМ, вызванным перевязкой коронарной артерии (КА). Кроме того, авторы показали, что после инъекции рекомбинантного IL-38 мышам произошло улучшение функции сердца, ограничение воспалительной реакции, уменьшение повреждения миокарда и выраженности фиброза миокарда. Результаты *in vitro* показали, что IL-38 влиял на фенотип DC, а толерогенные DC, обработанные IL-38, ослабляли адаптивный иммунный ответ при совместном культивировании с CD4 T-клетками. Таким образом, IL-38 оказывает защитное действие при ремоделировании желудочков после ИМ, возможно, за счёт влияния на DC. Кроме того, IL-38, возможно, обладает терапевтическим потенциалом в лечении ИМ [22].

Y. Zhong и соавт. (2015) определяли концентрацию IL-38 в плазме крови у пациентов с ИМ с подъёмом сегмента ST (ИМпST) (при поступлении, через 24, 48 ч и спустя 7 дней). Уровни IL-38 в плазме крови и экспрессия гена IL-38 в PBMC были значительно повышены у пациентов с ИМпST по сравнению с контрольной группой и зависели от времени, достигая максимума через 24 ч. Кроме того, уровни IL-38 в плазме крови были значительно сниженными у пациентов, получавших реперфузионное лечение, по сравнению с контрольной группой. Было показано, что у пациентов с ИМпST содержание IL-38 положительно коррелировало с концентрациями С-реактивного белка, сТNI (сердечный тропонин I) и NT-proBNP (N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида) и слабо отрицательно коррелировало с фракцией выброса левого желудочка. Таким образом, результаты этого исследования указывают на то, что IL-38 является потенциально новым биомаркером при ИМпST [42].

Реперфузионная терапия — важный этап при остром ИМ [43]. Однако она может привести к парадоксальной

дисфункции кардиомиоцитов, известной как ишемическое реперфузионное повреждение (ИРП) [43]. У. Wei и соавт. (2023) временно лигировали КА у мышей C57BL/6 для индукции модели ИРП. Авторы обнаружили, что ИРП приводило к экспрессии эндогенного IL-38, который в основном продуцировался локально инфильтрирующими макрофагами. Сверхэкспрессия IL-38 у мышей C57BL/6 уменьшала воспалительное повреждение и апоптоз миокарда после ишемии-реперфузии миокарда. IL-38 ингибировал индуцированное LPS воспаление макрофагов *in vitro*. Кардиомиоциты, совместно культивированные с супернатантом макрофагов, обработанных IL-38, показали более низкую скорость апоптоза, чем контрольные [44].

Доказано, что местное воспаление играет весомую роль в патогенезе дегенеративного аортального стеноза [45]. Обнаружено, что IL-38 ингибировал остеогенную активность в аортальном клапане, подавляя NLRP3 и CASP-1 [46].

Показано, что IL-38 является независимым фактором инсульта и смерти у пациентов с фибрилляцией предсердий [47, 48]. В своё исследование J. Ma и соавт. (2023) включили 299 пациентов с впервые возникшей фибрилляцией предсердий. В течение среднего периода наблюдения (около 28 нед) более высокие уровни IL-38 были связаны со смертностью от всех причин ($p < 0,05$) [47].

Макрофаги играют решающую роль в формировании аневризмы брюшной аорты (АБА) посредством воспалительной реакции и деградации внеклеточного матрикса [48, 49]. S. Kurose и соавт. (2023) изучали мышей C57BL/6J с АБА, индуцированной ангиотензином II. IL-38 снижал частоту образования АБА наряду со снижением накопления макрофагов M1 и экспрессии матриксной металлопротеиназы (MMP)-2, MMP-9 в стенке АБА. Активность макрофагов, включая стимулированную продукцию оксида азота, MMP-2 и MMP-9, а также веретенообразные изменения значительно подавлялись IL-38. Кроме того, авторы обнаружили, что ингибирование фосфорилирования P38 снижало влияние IL-38 на регуляцию макрофагов, уменьшало частоту возникновения АБА, что свидетельствует в пользу того, что защитные эффекты IL-38 зависели от пути P38. Таким образом, IL-38 играет защитную функцию при данной патологии посредством регуляции накопления макрофагов в стенке аорты и модуляции воспалительного фенотипа. Использование IL-38 может стать новым методом лечения людей с АБА [49].

Большой интерес представляет работа F. Xu и соавт. (2018). Исследователи измеряли концентрации IL-38 в крови у взрослых и детей с сепсисом. Также использовали мышинные модели эндотоксемии, вызванной LPS, и сепсиса, индуцированного перевязкой и пункцией слепой кишки (CLP), оценивали влияние IL-38 на выживаемость, воспаление, повреждение тканей и бактериальный клиренс. Содержание IL-38 в сыворотке крови оказалось значительно повышено у взрослых и детей с сепсисом по сравнению со здоровыми взрослыми и детьми (группа контроля). При сепсисе повышенный уровень IL-38 отрицательно

коррелировал с числом лейкоцитов, содержанием IL-6 и TNF- α . Антитела против IL-38 ухудшали выживаемость, а рекомбинантный IL-38 улучшал выживаемость в мышинных моделях эндотоксемии, индуцированной LPS, и сепсиса, вызванного CLP. При сепсисе, индуцированном CLP, введение IL-38 снижало воспалительную реакцию, о чём свидетельствовали более низкие концентрации IL-6, TNF- α , IL-10, IL-17, IL-27, CXCL1 (хемокиновый лиганд 1), CCL2 (хемокиновый лиганд 2), а также уменьшало повреждение тканей. Кроме того, IL-38 увеличивал бактериальный клиренс при полимикробном сепсисе, индуцированном CLP. Эти результаты позволяют предположить, что IL-38 уменьшает выраженность воспаления и увеличивает бактериальный клиренс при сепсисе; этот цитокин может стать новым инструментом лечения сепсиса [50].

Таким образом, данные вышеперечисленных экспериментальных и клинических работ свидетельствуют о том, что IL-38 может быть использован в качестве потенциального биологического маркера и терапевтической мишени при сердечно-сосудистой патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современном мире существуют высокие технологии для идентификации новых биомаркеров, вследствие чего необходимо создание мультибиомаркерной модели диагностики и прогнозирования течения сердечно-сосудистой патологии. Изменение содержания IL-38 обнаружено при многих воспалительных заболеваниях. Несмотря на то, что IL-38 предположительно играет защитную роль при воспалении, его регуляторный механизм и связанная с ним передача сигналов остаются в значительной степени неизвестными. Между тем IL-38 может стать терапевтическим методом для лечения воспалительных заболеваний.

На момент написания этой статьи накоплено не так много клинических и экспериментальных данных в отношении влияния IL-38 на сердечно-сосудистую систему, но уже сейчас можно сказать, что полученные сведения указывают на потенциально важную диагностическую и прогностическую значимость оценки IL-38. В отечественной медицинской литературе данные об IL-38 практически отсутствуют, а единичные замечания имеют отношение либо к лабораторным методикам определения этого цитокина, либо к упоминаниям наряду с другими цитокинами в патогенезе аутоиммунных заболеваний. Однако важность проведения дальнейших исследований, в том числе и на территории Российской Федерации, не вызывает сомнений. Результаты этих исследований позволят сделать окончательный вывод о возможности использования IL-38 в качестве дополнительного лабораторного инструмента диагностики и для оценки прогноза у пациентов кардиологического профиля. Регуляция концентрации и интенсивности экспрессии IL-38, вероятно, окажется многообещающей стратегией для лечения патологии сердца и сосудов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Вклад авторов. А.М. Алиева — создание идеи рукописи, поиск литературных источников, написание статьи, окончательное редактирование рукописи; И.Е. Байкова — кооперация авторского состава, редактирование текста статьи; Т.В. Пинчук — редактирование текста статьи; И.А. Котикова — поиск литературных источников; И.Г. Никитин — научное консультирование, утверждение окончательного варианта рукописи.

Источник финансирования. Не указан.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шляхто Е.В., Баранова Е.И. Основные направления снижения сердечно-сосудистой смертности: что можно изменить уже сегодня? // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25, № 7. С. 3983. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3983
2. Алиева А.М., Голухова Е.З., Пинчук Т.В. Вариабельность сердечного ритма при хронической сердечной недостаточности (литературный обзор) // Архивь внутренней медицины. 2013. № 6. С. 47–52. doi: 10.20514/2226-6704-2013-0-6-47-52
3. Кожевникова М.В., Беленков Ю.Н. Биомаркеры сердечной недостаточности: настоящее и будущее // Кардиология. 2021. Т. 61, № 5. С. 4–16. doi: 10.18087/cardio.2021.5.n1530
4. Жаткина М.В., Метельская В.А., Гаврилова Н.Е., и др. Биохимические маркеры коронарного атеросклероза: построение моделей и оценка их прогностической значимости для верификации выраженности поражения // Российский кардиологический журнал. 2021. Т. 26, № 6. С. 4559. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4559
5. Алиева А.М., Алмазова И.И., Пинчук Т.В., и др. Значение копейтина в диагностике и прогнозе течения сердечно-сосудистых заболеваний // Клиническая медицина. 2020. Т. 98, № 3. С. 203–209. doi: 10.30629/0023-2149-2020-98-3-203-209
6. Алиева А.М., Пинчук Т.В., Воронкова К.В., и др. Неоптерин — биомаркер хронической сердечной недостаточности (обзор современной литературы) // Consilium Medicum. 2021. Т. 23, № 10. С. 756–759. doi: 10.26442/20751753.2021.10.201113
7. Haghshenas M.R., Zamir M.R., Sadeghi M., et al. Clinical relevance and therapeutic potential of IL-38 in immune and non-immune-related disorders // Eur Cytokine Netw. 2022. Vol. 33, N 3. P. 54–69. doi: 10.1684/ecn.2022.0480
8. de Graaf D.M., Teufel L.U., Joosten L.A.B., Dinarello C.A. Interleukin-38 in Health and Disease // Cytokine. 2022. N 152. P. 155824. doi: 10.1016/j.cyto.2022.155824
9. Chen W., Xi S., Ke Y., Lei Y. The emerging role of IL-38 in diseases: A comprehensive review // Immun Inflamm Dis. 2023. Vol. 11, N 8. P. e991. doi: 10.1002/iid3.991
10. Алиева А.М., Кисляков В.А., Воронкова К.В., и др. Интерлейкин 1 — биологический маркер при сердечной недостаточности // Архивь внутренней медицины. 2022. Т. 12, № 6. С. 422–429. doi: 10.20514/2226-6704-2022-12-6-422-429
11. Lin H., Ho A.S., Haley-Vicente D., et al. Cloning and characterization of IL-1HY2, a novel interleukin-1 family member // J Biol Chem. 2001. Vol. 276, N 23. P. 20597–20602. doi: 10.1074/jbc.M010095200

ADDITIONAL INFORMATION

Author's contribution. A.M. Alieva — conception, search for literary sources, text writing, and final editing of the manuscript; I.E. Baykova — collaboration of authors, text editing; T.V. Pinchuk — text editing; I.A. Kotikova — search for literary sources; I.G. Nikitin — scientific advice, approval of the final manuscript.

Funding source. Not specified.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

12. Xia H.S., Liu Y., Fu Y., et al. Biology of interleukin-38 and its role in chronic inflammatory diseases // Int Immunopharmacol. 2021. N 95. P. 107528. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107528
13. Li Z., Ding Y., Peng Y., et al. Effects of IL-38 on Macrophages and Myocardial Ischemic Injury // Front Immunol. 2022. N 13. P. 894002. doi: 10.3389/fimmu.2022.894002
14. Mora J., Schlemmer A., Wittig I., et al. Interleukin-38 is released from apoptotic cells to limit inflammatory macrophage responses // J Mol Cell Biol. 2016. Vol. 8, N 5. P. 426–438. doi: 10.1093/jmcb/mjw006
15. Teufel L.U., de Graaf D.M., Netea M.G., et al. Circulating interleukin-38 concentrations in healthy adults // Front Immunol. 2022. N 13. P. 964365. doi: 10.3389/fimmu.2022.964365
16. de Graaf D.M., Teufel L.U., van de Veerdonk F.L., et al. IL-38 prevents induction of trained immunity by inhibition of mTOR signaling // J Leukoc Biol. 2021. Vol. 110, N 5. P. 907–915. doi: 10.1002/JLB.3A0220-143RRR
17. van de Veerdonk F.L., Stoeckman A.K., Wu G., et al. IL-38 binds to the IL-36 receptor and has biological effects on immune cells similar to IL-36 receptor antagonist // Proc Natl Acad Sci U S A. 2012. Vol. 109, N 8. P. 3001–3005. doi: 10.1073/pnas.1121534109
18. Юань С.Л., Ли Ю., Пань С.Х. и др. Продукция рекомбинантного интерлейкина-38 человека и его ингибиторное действие на экспрессию провоспалительных цитокинов в клетках THP-1 // Молекулярная биология. 2016. Т. 50, № 3. С. 466–473. doi: 10.7868/S0026898416030137
19. Han Y., Mora J., Huard A., et al. IL-38 Ameliorates Skin Inflammation and Limits IL-17 Production from $\gamma\delta$ T Cells // Cell Rep. 2019. Vol. 27, N 3. P. 835.e5–846.e5. doi: 10.1016/j.celrep.2019.03.082
20. Zarrabi M., Nazarinia M., Rahimi Jaber A., et al. Elevated IL-38 Serum Levels in Newly Diagnosed Multiple Sclerosis and Systemic Sclerosis Patients // Med Princ Pract. 2021. Vol. 30, N 2. P. 146–153. doi: 10.1159/000510915
21. Ge Y., Huang M., Wu Y., et al. Interleukin-38 protects against sepsis by augmenting immunosuppressive activity of CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells // J Cell Mol Med. 2020. Vol. 24, N 2. P. 2027–2039. doi: 10.1111/jcmm.14902
22. Wei Y., Lan Y., Zhong Y., et al. Interleukin-38 alleviates cardiac remodelling after myocardial infarction. J Cell Mol Med. 2020. Vol. 24, N 1. P. 371–384. doi: 10.1111/jcmm.14741
23. Sun X., Hou T., Cheung E., et al. Anti-inflammatory mechanisms of the novel cytokine interleukin-38 in allergic asthma // Cell Mol Immunol. 2020. Vol. 17, N 6. P. 631–646. doi: 10.1038/s41423-019-0300-7

24. de Graaf D.M., Maas R.J.A., Smeekens S.P., et al. Human recombinant interleukin-38 suppresses inflammation in mouse models of local and systemic disease // *Cytokine*. 2021. N 137. P. 155334. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155334
25. Ge Y., Chen J., Hu Y., et al. IL-38 Alleviates Inflammation in Sepsis in Mice by Inhibiting Macrophage Apoptosis and Activation of the NLRP3 Inflammasome // *Mediators Inflamm*. 2021. N 2021. P. 6370911. doi: 10.1155/2021/6370911
26. de Graaf D.M., Jaeger M., van den Munckhof I.C.L., et al. Reduced concentrations of the B cell cytokine interleukin 38 are associated with cardiovascular disease risk in overweight subjects // *Eur J Immunol*. 2021. Vol. 51, N 3. P. 662–671. doi: 10.1002/eji.201948390
27. Mainieri F., La Bella S., Chiarelli F. Hyperlipidemia and Cardiovascular Risk in Children and Adolescents // *Biomedicines*. 2023. Vol. 11, N 3. P. 809. doi: 10.3390/biomedicines11030809
28. Cao J., Hua L., Zhang S., et al. Serum interleukin-38 levels correlated with insulin resistance, liver injury and lipids in non-alcoholic fatty liver disease // *Lipids Health Dis*. 2022. Vol. 21, N 1. P. 70. doi: 10.1186/s12944-022-01676-0
29. Yang N., Song Y., Dong B., et al. Elevated interleukin-38 level associates with clinical response to atorvastatin in patients with hyperlipidemia // *Cell Physiol Biochem*. 2018. Vol. 49, N 2. P. 653–661. doi: 10.1159/000493029
30. Юдаева А.Д., Стафеев Ю.С., Мичурина С.С., и др. Взаимодействие воспаления и инсулиновой резистентности: молекулярные механизмы в инсулинопродуцирующих и инсулинозависимых тканях // *Сахарный диабет*. 2023. Т. 26, № 1. С. 75–81. doi: 10.14341/DM12981
31. Jin X., Qiu T., Li L., et al. Pathophysiology of obesity and its associated diseases // *Acta Pharm Sin B*. 2023. Vol. 13, N 6. P. 2403–2424. doi: 10.1016/j.apsb.2023.01.012
32. Huang G., Li M., Tian X., et al. The Emerging Roles of IL-36, IL-37, and IL-38 in Diabetes Mellitus and its Complications // *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2022. Vol. 22, N 10. P. 997–1008. doi: 10.2174/1871530322666220113142533
33. Xu K., Sun J., Chen S., et al. Hydrodynamic delivery of IL-38 gene alleviates obesity-induced inflammation and insulin resistance // *Biochem Biophys Res Commun*. 2019. Vol. 508, N 1. P. 198–202. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.11.114
34. Li Y., Chen S., Sun J., et al. Interleukin-38 inhibits adipogenesis and inflammatory cytokine production in 3T3-L1 preadipocytes // *Cell Biol Int*. 2020. Vol. 44, N 11. P. 2357–2362. doi: 10.1002/cbin.11428
35. Бочкарева Л.А., Недосугова Л.В., Петунина Н.А., и др. Некоторые механизмы развития воспаления при сахарном диабете 2 типа // *Сахарный диабет*. 2021. Т. 24, № 4. С. 334–341. doi: 10.14341/DM12746
36. Gurau F., Silvestrini A., Maccacchione G., et al. Plasma levels of interleukin-38 in healthy aging and in type 2 diabetes // *Diabetes Res Clin Pract*. 2021. N 171. P. 108585. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108585
37. Liu Y., Chen T., Zhou F., et al. Interleukin-38 increases the insulin sensitivity in children with the type 2 diabetes // *Int Immunopharmacol*. 2020. N 82. P. 106264. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106264
38. Kong P., Cui Z.Y., Huang X.F., et al. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention // *Signal Transduct Target Ther*. 2022. Vol. 7, N 1. P. 131. doi: 10.1038/s41392-022-00955-7
39. Zhang X.H., Li Y., Zhou L., Tian G.P. Interleukin-38 in atherosclerosis // *Clin Chim Acta*. 2022. N 536. P. 86–93. doi: 10.1016/j.cca.2022.09.017
40. Esmailzadeh A., Pouyan S., Erfanmanesh M. Is Interleukin-38 a key player cytokine in atherosclerosis immune gene therapy? // *Med Hypotheses*. 2019. N 125. P. 139–143. doi: 10.1016/j.mehy.2019.02.048
41. Li T., Yan Z., Fan Y., et al. Cardiac repair after myocardial infarction: A two-sided role of inflammation-mediated // *Front Cardiovasc Med*. 2023. N 9. P. 1077290. doi: 10.3389/fcvm.2022.1077290
42. Zhong Y., Yu K., Wang X., et al. Elevated Plasma IL-38 Concentrations in Patients with Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Their Dynamics after Reperfusion Treatment // *Mediators Inflamm*. 2015. N 2015. P. 490120. doi: 10.1155/2015/490120
43. Ягудин Т.А., Шабанова А.Т., Хонг-Ю Лиу. Новые аспекты в механизмах ишемического и реперфузионного повреждения миокарда // *Креативная хирургия и онкология*. 2018. Т. 8, № 3. С. 216–224. doi: 10.24060/2076-3093-2018-8-3-216-224
44. Wei Y, Xing J, Su X, et al. IL-38 attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting macrophage inflammation // *Immun Inflamm Dis*. 2023. Vol. 11, N 6. P. e898. doi: 10.1002/iid3.898
45. Yu Chen H., Dina C., Small A.M., et al. Dyslipidemia, inflammation, calcification, and adiposity in aortic stenosis: a genome-wide study // *Eur Heart J*. 2023. Vol. 44, N 21. P. 1927–1939. doi: 10.1093/eurheartj/ehad142
46. The E., de Graaf D.M., Zhai Y., et al. Interleukin 38 alleviates aortic valve calcification by inhibition of NLRP3 // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022. Vol. 119, N 36. P. e2202577119. doi: 10.1073/pnas.2202577119
47. Ma J., Wu N., Yuan Z., et al. Prognostic value of interleukin-34 and interleukin-38 in patients with newly diagnosed atrial fibrillation // *Front Cardiovasc Med*. 2023. N 9. P. 1072164. doi: 10.3389/fcvm.2022.1072164
48. Wu Z., Luo C., Zheng B. Progress of Research into the Interleukin-1 Family in Cardiovascular Disease // *J Inflamm Res*. 2022. N 15. P. 6683–6694. doi: 10.2147/JIR.S390915
49. Kurose S., Matsubara Y., Yoshino S., et al. Interleukin-38 suppresses abdominal aortic aneurysm formation in mice by regulating macrophages in an IL1RL2-p38 pathway-dependent manner // *Physiol Rep*. 2023. Vol. 11, N 2. P. e15581. doi: 10.14814/phy2.15581
50. Xu F., Lin S., Yan X., et al. Interleukin 38 Protects Against Lethal Sepsis // *J Infect Dis*. 2018. Vol. 218, N 7. P. 1175–1184. doi: 10.1093/infdis/jiy289

REFERENCES

1. Shlyakhto EV, Baranova EI. Central directions for reducing cardiovascular mortality: what can be changed today? *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(7):3983. (In Russ). doi: 10.15829/1560-4071-2020-3983
2. Alieva AM, Golukhova EZ, Pinchuk TV. Heart rate variability in chronic heart failure (literature review). *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2013;(6):47–52. (In Russ). doi: 10.20514/2226-6704-2013-0-6-47-52
3. Kozhevnikova MV, Belenkov YuN. Biomarkers in Heart Failure: Current and Future. *Kardiologiya*. 2021;61(5):4–16. (In Russ). doi: 10.18087/cardio.2021.5.n1530
4. Zhatkina MV, Metelskaya VA, Gavrilova NE, et al. Biochemical markers of coronary atherosclerosis: building models and assessing their prognostic value regarding the lesion severity. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4559. (In Russ). doi: 10.15829/1560-4071-2021-4559
5. Aliyeva AM, Almazova II, Pinchuk TV, et al. The value of copeptin in the diagnosis and prognosis of cardiovascular diseases. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2020;98(3):203–209. (In Russ). doi: 10.30629/0023-2149-2020-98-3-203-209
6. Alieva AM, Pinchuk TV, Voronkova KV, et al. Neopterin is a biomarker of chronic heart failure (review of modern literature). *Consilium Medicum*. 2021;23(10):756–759. (In Russ). doi: 10.26442/20751753.2021.10.201113
7. Haghshenas MR, Zamir MR, Sadeghi M, et al. Clinical relevance and therapeutic potential of IL-38 in immune and non-immune-related disorders. *Eur Cytokine Netw*. 2022;33(3):54–69. doi: 10.1684/ecn.2022.0480
8. de Graaf DM, Teufel LU, Joosten LAB, Dinarello CA. Interleukin-38 in Health and Disease. *Cytokine*. 2022;(152):155824. doi: 10.1016/j.cyto.2022.155824
9. Chen W, Xi S, Ke Y, Lei Y. The emerging role of IL-38 in diseases: A comprehensive review. *Immun Inflamm Dis*. 2023;11(8):e991. doi: 10.1002/iid3.991
10. Alieva AM, Kislyakov VA, Voronkova KV, et al. Interleukin-1 is a Biological Marker in Heart Failure. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2022;12(6):422–429. (In Russ). doi: 10.20514/2226-6704-2022-12-6-422-429
11. Lin H, Ho AS, Haley-Vicente D, et al. Cloning and characterization of IL-1HY2, a novel interleukin-1 family member. *J Biol Chem*. 2001;276(23):20597–20602. doi: 10.1074/jbc.M010095200
12. Xia HS, Liu Y, Fu Y, et al. Biology of interleukin-38 and its role in chronic inflammatory diseases. *Int Immunopharmacol*. 2021;(95):107528. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107528
13. Li Z, Ding Y, Peng Y, et al. Effects of IL-38 on Macrophages and Myocardial Ischemic Injury. *Front Immunol*. 2022;(13):894002. doi: 10.3389/fimmu.2022.894002
14. Mora J, Schlemmer A, Wittig I, et al. Interleukin-38 is released from apoptotic cells to limit inflammatory macrophage responses. *J Mol Cell Biol*. 2016;8(5):426–438. doi: 10.1093/jmcb/mjw006
15. Teufel LU, de Graaf DM, Netea MG, et al. Circulating interleukin-38 concentrations in healthy adults. *Front Immunol*. 2022;(13):964365. doi: 10.3389/fimmu.2022.964365
16. de Graaf DM, Teufel LU, van de Veerdonk FL, et al. IL-38 prevents induction of trained immunity by inhibition of mTOR signaling. *J Leukoc Biol*. 2021;110(5):907–915. doi: 10.1002/JLB.3A0220-143RRR
17. van de Veerdonk FL, Stoeckman AK, Wu G, et al. IL-38 binds to the IL-36 receptor and has biological effects on immune cells similar to IL-36 receptor antagonist. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(8):3001–3005. doi: 10.1073/pnas.1121534109
18. Yuan XL, Li Y, Pan XH, et al. Production of recombinant human interleukin-38 and its inhibitory effect on the expression of proinflammatory cytokines in THP-1 cells. *Mol Biol (Mosk)*. 2016;50(3):466–473. (In Russ). doi: 10.7868/S0026898416030137
19. Han Y, Mora J, Huard A, et al. IL-38 Ameliorates Skin Inflammation and Limits IL-17 Production from $\gamma\delta$ T Cells. *Cell Rep*. 2019;27(3):835.e5–846.e5. doi: 10.1016/j.celrep.2019.03.082
20. Zarrabi M, Nazarinia M, Rahimi Jaber A, et al. Elevated IL-38 Serum Levels in Newly Diagnosed Multiple Sclerosis and Systemic Sclerosis Patients. *Med Princ Pract*. 2021;30(2):146–153. doi: 10.1159/000510915
21. Ge Y, Huang M, Wu Y, et al. Interleukin-38 protects against sepsis by augmenting immunosuppressive activity of CD4+ CD25+ regulatory T cells. *J Cell Mol Med*. 2020;24(2):2027–2039. doi: 10.1111/jcmm.14902
22. Wei Y, Lan Y, Zhong Y, et al. Interleukin-38 alleviates cardiac remodeling after myocardial infarction. *J Cell Mol Med*. 2020;24(1):371–384. doi: 10.1111/jcmm.14741
23. Sun X, Hou T, Cheung E, et al. Anti-inflammatory mechanisms of the novel cytokine interleukin-38 in allergic asthma. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(6):631–646. doi: 10.1038/s41423-019-0300-7
24. de Graaf DM, Maas RJA, Smeekens SP, et al. Human recombinant interleukin-38 suppresses inflammation in mouse models of local and systemic disease. *Cytokine*. 2021;(137):155334. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155334
25. Ge Y, Chen J, Hu Y, et al. IL-38 Alleviates Inflammation in Sepsis in Mice by Inhibiting Macrophage Apoptosis and Activation of the NLRP3 Inflammasome. *Mediators Inflamm*. 2021;(2021):6370911. doi: 10.1155/2021/6370911
26. de Graaf DM, Jaeger M, van den Munckhof ICL, et al. Reduced concentrations of the B cell cytokine interleukin 38 are associated with cardiovascular disease risk in overweight subjects. *Eur J Immunol*. 2021;51(3):662–671. doi: 10.1002/eji.201948390
27. Mainieri F, La Bella S, Chiarelli F. Hyperlipidemia and Cardiovascular Risk in Children and Adolescents. *Biomedicines*. 2023;11(3):809. doi: 10.3390/biomedicines11030809
28. Cao J, Hua L, Zhang S, et al. Serum interleukin-38 levels correlated with insulin resistance, liver injury and lipids in non-alcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis*. 2022;21(1):70. doi: 10.1186/s12944-022-01676-0
29. Yang N, Song Y, Dong B, et al. Elevated Interleukin-38 Level Associates with Clinical Response to Atorvastatin in Patients with Hyperlipidemia. *Cell Physiol Biochem*. 2018;49(2):653–661. doi: 10.1159/000493029
30. Yudaeva AD, Stafeev IS, Michurina SS, et al. The interactions between inflammation and insulin resistance: molecular mechanisms in insulin-producing and insulin-dependent tissues. *Diabetes mellitus*. 2023;26(1):75–81. (In Russ). doi: 10.14341/DM12981
31. Jin X, Qiu T, Li L, et al. Pathophysiology of obesity and its associated diseases. *Acta Pharm Sin B*. 2023;13(6):2403–2424. doi: 10.1016/j.apsb.2023.01.012
32. Huang G, Li M, Tian X, et al. The Emerging Roles of IL-36, IL-37, and IL-38 in Diabetes Mellitus and its Complications. *Endocr*

- Metab Immune Disord Drug Targets.* 2022;22(10):997–1008. doi: 10.2174/1871530322666220113142533
- 33.** Xu K, Sun J, Chen S, et al. Hydrodynamic delivery of IL-38 gene alleviates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019;508(1):198–202. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.11.114
- 34.** Li Y, Chen S, Sun J, et al. Interleukin-38 inhibits adipogenesis and inflammatory cytokine production in 3T3-L1 preadipocytes. *Cell Biol Int.* 2020;44(11):2357–2362. doi: 10.1002/cbin.11428
- 35.** Bochkareva LA, Nedosugova LV, Petunina NA, et al. Some mechanisms of inflammation development in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus.* 2021;24(4):334–341. (In Russ). doi: 10.14341/DM12746
- 36.** Gurau F, Silvestrini A, Matacchione G, et al. Plasma levels of interleukin-38 in healthy aging and in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;(171):108585. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108585
- 37.** Liu Y, Chen T, Zhou F, et al. Interleukin-38 increases the insulin sensitivity in children with the type 2 diabetes. *Int Immunopharmacol.* 2020;(82):106264. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106264
- 38.** Kong P, Cui ZY, Huang XF, et al. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):131. doi: 10.1038/s41392-022-00955-7
- 39.** Zhang XH, Li Y, Zhou L, Tian GP. Interleukin-38 in atherosclerosis. *Clin Chim Acta.* 2022;(536):86–93. doi: 10.1016/j.cca.2022.09.017
- 40.** Esmailzadeh A, Pouyan S, Erfanmanesh M. Is Interleukin-38 a key player cytokine in atherosclerosis immune gene therapy? *Med Hypotheses.* 2019;(125):139–143. doi: 10.1016/j.mehy.2019.02.048
- 41.** Li T, Yan Z, Fan Y, et al. Cardiac repair after myocardial infarction: A two-sided role of inflammation-mediated. *Front Cardiovasc Med.* 2023;(9):1077290. doi: 10.3389/fcvm.2022.107729
- 42.** Zhong Y, Yu K, Wang X, et al. Elevated Plasma IL-38 Concentrations in Patients with Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Their Dynamics after Reperfusion Treatment. *Mediators Inflamm.* 2015;(2015):490120. doi: 10.1155/2015/490120
- 43.** Yagudin TA, Shabanova AT, Liu H. Novel Aspects of Cardiac Ischemia and Reperfusion Injury Mechanisms. *Creative surgery and oncology.* 2018;8(3):216–224. (In Russ). doi: 10.24060/2076-3093-2018-8-3-216-224
- 44.** Wei Y, Xing J, Su X, et al. IL-38 attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting macrophage inflammation. *Immun Inflamm Dis.* 2023;11(6):e898. doi: 10.1002/iid3.898
- 45.** Yu Chen H, Dina C, Small AM, et al. Dyslipidemia, inflammation, calcification, and adiposity in aortic stenosis: a genome-wide study. *Eur Heart J.* 2023;44(21):1927–1939. doi: 10.1093/eurheartj/ehad142
- 46.** The E, de Graaf DM, Zhai Y, et al. Interleukin 38 alleviates aortic valve calcification by inhibition of NLRP3. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2022;119(36):e2202577119. doi: 10.1073/pnas.2202577119
- 47.** Ma J, Wu N, Yuan Z, et al. Prognostic value of interleukin-34 and interleukin-38 in patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *Front Cardiovasc Med.* 2023;(9):1072164. doi: 10.3389/fcvm.2022.1072164
- 48.** Wu Z, Luo C, Zheng B. Progress of Research into the Interleukin-1 Family in Cardiovascular Disease. *J Inflamm Res.* 2022;(15):6683–6694. doi: 10.2147/JIR.S390915
- 49.** Kurose S, Matsubara Y, Yoshino S, et al. Interleukin-38 suppresses abdominal aortic aneurysm formation in mice by regulating macrophages in an IL1RL2-p38 pathway-dependent manner. *Physiol Rep.* 2023;11(2):e15581. doi: 10.14814/phy2.15581
- 50.** Xu F, Lin S, Yan X, et al. Interleukin 38 Protects Against Lethal Sepsis. *J Infect Dis.* 2018;218(7):1175–1184. doi: 10.1093/infdis/jiy289

ОБ АВТОРАХ

* **Алиева Амина Магомедовна**, канд. мед. наук, доцент;
адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1;
ORCID: 0000-0001-5416-8579;
eLibrary SPIN: 2749-6427;
e-mail: amisha_alieva@mail.ru

Байкова Ирина Евгеньевна, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0003-0886-6290;
eLibrary SPIN: 3054-8884;
e-mail: 1498553@mail.ru

Пинчук Татьяна Витальевна, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0002-7877-4407;
eLibrary SPIN: 1940-2017;
e-mail: doktor2000@inbox.ru

Котикова Ирина Александровна, студент;
ORCID: 0000-0001-5352-8499;
eLibrary SPIN: 1423-7300;
e-mail: kotikova.ia@mail.ru

Никитин Игорь Геннадиевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-1699-0881;
eLibrary SPIN: 3595-1990;
e-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

AUTHORS INFO

* **Amina M. Alieva**, MD, Cand. Sci. (Med.), associate professor;
address: 1 Ostrovityanova Str., Moscow, 117997, Russia;
ORCID: 0000-0001-5416-8579;
eLibrary SPIN: 2749-6427;
e-mail: amisha_alieva@mail.ru

Irina E. Baykova, MD, Cand. Sci. (Med.), associate professor;
ORCID: 0000-0003-0886-6290;
eLibrary SPIN: 3054-8884;
e-mail: 1498553@mail.ru

Tatiana V. Pinchuk, MD, Cand. Sci. (Med.), associate professor;
ORCID: 0000-0002-7877-4407;
eLibrary SPIN: 1940-2017;
e-mail: doktor2000@inbox.ru

Irina A. Kotikova, student;
ORCID: 0000-0001-5352-8499;
eLibrary SPIN: 1423-7300;
e-mail: kotikova.ia@mail.ru

Igor G. Nikitin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: 0000-0003-1699-0881;
eLibrary SPIN: 3595-1990;
e-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author