

УДК 571.27

## ИНТЕРЛЕЙКИН-11, ЧЛЕН СЕМЕЙСТВА IL-6-ПОДОБНЫХ ЦИТОКИНОВ

© 2011 г. К. Д. Гук, Д. В. Купраш\*

Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук, Москва, 119991

Поступила в редакцию и принята к печати 27.07.2010 г.

В обзоре предпринята попытка собрать воедино разнородные данные о функциях интерлейкина-11 (IL-11), входящего в состав семейства IL-6-подобных цитокинов. Многочисленные работы, выполненные на культурах клеток, позволяют составить внушительный список свойств IL-11, к которым относятся регуляция процессов пролиферации и дифференцировки клеток крови, а также участие в развитии различных тканей, в том числе, костной, нервной и ряда других. Пониманию физиологической роли IL-11 препятствует тот факт, что многие данные, полученные *in vitro*, не нашли подтверждения в опытах на мышиных моделях. Мы обсуждаем возможные причины этих расхождений, а также перспективы применения кондиционного генетического нокаута для изучения роли IL-11 в онтогенезе и при иммунном ответе на инфекции.

**Ключевые слова:** gp130, гемопоэз, рекомбинантный интерлейкин-11.

INTERLEUKIN-11, AN IL-6 LIKE CYTOKINE, by Ch. D. Hook, D. V. Kuprash\* (Engelgardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991 Russia; \*e-mail: kuprash@gmail.com). The aim of this review is to consolidate various data about different functions of interleukin-11 (IL-11), a member of the IL-6 family. Numerous *in vitro* experiments have suggested a long list of IL-11 activities, including support and control of proliferation and differentiation of hematopoietic progenitors, as well as participation in osteoclastogenesis, neurogenesis and development of some other tissues. However, many of the *in vitro* effects of IL-11 have not been confirmed in experiments using animal models, hampering understanding of the physiological role of this cytokine. We discuss possible reasons for this apparent discrepancy between *in vitro* and *in vivo* data as well as perspectives of using conditional gene targeting to assess the role of IL-11 in ontogenesis and immune responses.

**Keywords:** gp130, hemopoiesis, recombinant IL-11.

### СЕМЕЙСТВО IL-6-ПОДОБНЫХ ЦИТОКИНОВ

Члены семейства IL-6-подобных цитокинов содержат в рецепторном комплексе общую сигнальную цепь (gp130). В это семейство входят полипептиды с молекулярной массой около 20 кДа, такие как IL-6, IL-11, IL-31, цилиарный нейротрофический фактор (CNTF), лейкоз-ингибирующий фактор (LIF), онкостатин-М (OSM), кардиотропин-1 (CT-1), кардиотропин-подобный цитокин (CLC) и нейропоэтин (NPN). Иногда сюда же относят и IL-27, который использует gp130 в качестве корецептора [1], как и другие члены семейства IL-6, но по структуре более сходен с IL-12-подобными цитокинами [2]. Это семейство представлено в основном классическими секреторными белками с N-концевой сигнальной последовательностью. IL-6, OSM и LIF гликозилированы по N-концу. Пространственная структура цитокинов семейства IL-6, согласно дан-

ным кристаллографическому анализу IL-6 [3], CNTF [4] и LIF [5], представляет собой пучок из четырех  $\alpha$ -спиралей, соединенных петлями разной длины.

В передаче сигнала IL-6-подобных цитокинов участвуют гетеродимерные рецепторные комплексы, состоящие из общей сигнальной цепи gp130 [6] и субъединицы рецептора, специфичной для каждого из членов семейства. Исключение составляет IL-31, который связывается с рецепторами, содержащими одну из изоформ gp130-подобной сигнальной цепи и с рецептором OSM [7]. Рецепторы IL-6-подобных цитокинов – это мембранные белки первого типа с длинной внутриклеточной частью, необходимой для передачи сигнала [8]. Цитокины взаимодействуют с рецепторным комплексом за счет цитокин-связывающих модулей как специфических субъединиц рецепторов, так и gp130 [9]. При образовании классического комплекса цитокин-рецептор должна произойти димеризация JAK-ки-

\* Эл. почта: kuprash@eimb.ru

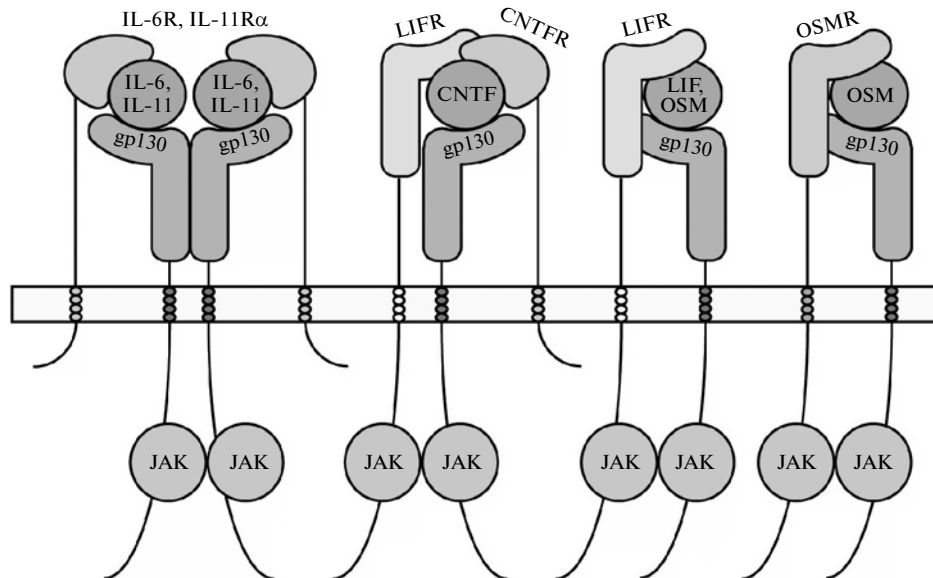


Рис. 1. Основные конфигурации лиганд-рецепторных комплексов цитокинов семейства IL-6.

наз, связанных с сигнальными доменами рецепторных молекул [10]. В случае IL-6 и IL-11 киназы не связываются с внутриклеточными доменами специфических рецепторов, поэтому в образовании комплекса участвуют две молекулы gp130 [11]. При этом реализуется следующая схема: цитокин взаимодействует с субъединицей рецептора, а затем пара комплексов цитокин-рецептор связывается с молекулами gp130, инициируя их гомодимеризацию [12]. У некоторых членов семейства, например CNTF и LIF, происходит димеризация двух JAK-киназ, одна из которых связана с gp130, а другая с рецептором LIF [13]. На рис. 1 представлены рецепторные комплексы основных членов семейства.

Следующая ступень сигнального каскада после димеризации JAK-киназ [14, 15] – фосфорилирование факторов транскрипции STAT [16]. Фосфорилирование остатков тирозина (Y767 и Y905) в цитоплазматической части gp130 обеспечивают киназы Jak1, Jak2 и Tyk2, которые затем фосфорилируют STAT3 и STAT1 [17]. Активированные гомо- или гетеродимеры STAT попадают в ядро, где активируют гены, отвечающие за разнообразные процессы, в том числе, за регуляцию клеточного цикла, апоптоза, синтез белков острой фазы воспаления, гены факторов транскрипции и различных сигнальных молекул (например IL-6R). Помимо факторов транскрипции, с цитоплазматической частью gp130 способна взаимодействовать тирозин-фосфатаза SHP2. Подобным образом может активироваться MAP-киназный каскад, также участвующий в передаче сигнала от IL-6-подобных цитокинов [18].

Цитокины семейства IL-6 регулируют активность генов и такие процессы, как пролиферация и дифференцировка клеток (табл. 1). Ввиду того, что все члены семейства используют для передачи сигнала молекулы gp130, за регуляцию одного и того же процесса могут отвечать несколько цитокинов. Так, например, в поддержании кроветворения участвуют IL-6, IL-11, LIF, а в синтезе белков острой фазы – почти все члены семейства (IL-6, IL-11, LIF, OSM, CNTF, CT-1) [36]. Поскольку эффекты различных цитокинов семейства значительно перекрываются, выделить основные и второстепенные функции каждого из них достаточно сложно.

В табл. 1 суммированы данные, полученные в опытах *in vitro*, что, конечно, не отражает полностью функции этих цитокинов *in vivo*. В свете сказанного особенно интересны опыты на трансгенных мышах и на мышах с нокаут-мутациями. Такие модели получены для большинства цитокинов семейства и их рецепторов. Отсутствие одного из основных элементов сигнального каскада – gp130 [37], STAT3 [38], Jak1 [39] – оказалось летальным, в то время как животные с дефицитом различных IL-6-подобных цитокинов были жизнеспособными, но имели фенотипические отклонения (табл. 2). Последнее обстоятельство еще раз свидетельствует в пользу вырожденности сигналов, передаваемых цитокинами этого семейства.

## ИНТЕРЛЕЙКИН-11

IL-11 впервые выделили в 1990 г. как цитокин системы кроветворения, влияющий на продукцию

**Таблица 1.** Синтез и функции основных представителей семейства IL-6-подобных цитокинов

Функция	IL-6 <sup>1</sup>	IL-11 <sup>2</sup>	LIF <sup>3</sup>	CNTF <sup>4</sup>	Ссылка
Регуляция					
кровообразования	+	+	+	–	[19–21]
роста эпителия	–	+	–	–	[22]
развития костной ткани	+	+	–	–	[23]
развития нервной ткани	–	+	+	+	[24]
синтеза белков острой фазы	+	+	+	+	[18]
адипогенеза	–	+	–	–	[25]
метаболизма внеклеточного матрикса	–	+	–	–	[26, 27]
синтеза ингибитора металлопротеаз TIMP-1	+	+	+	–	[28]
воспаления	+	+	–	+	[29]
имплантации бластоцисты	–	+	+	–	[30, 31]
дифференцировки и пролиферации Т- и В-клеток	+	+	–	–	[19, 32]
дифференцировки эмбриональных стволовых клеток	–	–	+	–	[33]
апоптоза	–	–	–	+	[34]
продукции адренокортикотропного гормона	+	–	–	–	[35]

Примечание. Типы клеток, продуцирующих цитокины:

1 – моноциты, клетки эндотелия, фибробласты, Т-лимфоциты, хондроциты, остеобласты;

2 – фибробласты, клетки эндотелия, остеобласты, хондроциты, кератиноциты, нейроны;

3 – моноциты, фибробласты, Т-лимфоциты, кератиноциты, хондроциты, остеокласты, астроциты;

4 – астроциты.

тромбоцитов [59]. С тех пор изучили физико-химические свойства белка, появились данные о регуляции экспрессии гена *il11*. Установлено, что IL-11 выполняет важные функции в процессах кровотообразования, влияет на эпителиальные и нервные клетки, участвует в развитии костной ткани, а также, как показано недавно, вносит вклад в формирование децидуальной оболочки эмбриона. Однако, несмотря на обилие экспериментальных данных об эффектах IL-11, до сих пор не вполне понятно, какие из его функций существенны на уровне целого организма.

### Особенности строения и биосинтеза IL-11

Предшественник IL-11 состоит из 199 аминокислотных остатков, включая лидерный пептид из 21 остатка. Молекулярная масса зрелого белка равна примерно 19 кДа. Аминокислотные последовательности IL-11 мыши и человека совпадают на 88% [60]. IL-11 обогащен остатками пролина и не содержит остатков цистеина, что означает отсутствие дисульфидных связей во вторичной структуре. IL-11, как и многие члены семейства IL-6-подобных цитокинов, имеет форму пучка из четырех  $\alpha$ -спиралей [61]. Во взаимодействии с рецептором участвует С-концевая область белка [62].

IL-11 синтезируется во многих тканях. Во-первых, это уже упомянутые кровотообразные клетки различных рядов дифференцировки (эритроидного, тромбоцитарного и др.). Во-вторых, IL-11 обнаружен в клетках нервной ткани, в легочном эпителии и эндотелии кровеносных сосудов, в костной ткани. Синтез IL-11 индуцируется в ответ на воздействие разнообразных агентов, в основном IL-1 $\alpha$ . В клеточных культурах индуктором часто служат форболовые эфиры (например, 4-форбол-12-миристат-13-ацетат (PMA)) и для разных тканей существуют свои специфические индукторы (табл. 3). Различаются и закономерности регуляции синтеза IL-11. Так, в костномозговой линии клеток индукторами могут быть IL-1 $\alpha$  и PMA, причем регуляция происходит на посттранскрипционном уровне, в то время как в легочных фибробластах регуляция осуществляется на уровне транскрипции, а стимуляция обусловлена совместным действием трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) и гистамина и, соответственно, зависит от рецепторов H1 (табл. 3).

### Пути передачи сигнала IL-11

Как и большинство IL-6-подобных цитокинов, для передачи сигнала IL-11 использует молекулу gp130. Димер gp130 входит в состав рецепторного

**Таблица 2.** Фенотип мышей с дефицитом цитокинов семейства IL-6 или их рецепторов

Цитокин/рецептор	Фенотип нокаута	Ссылка
IL-6/IL-6R	Нарушения метаболизма костной ткани у самок; нарушения антивирусного ответа; снижение антибактериального ответа; нарушения острой фазы воспаления	[40–42]
IL-11R	Стерильность самок, нарушение имплантации эмбриона	[43]
CNTF	Потеря мотонейронов у взрослых мышей	[44]
CNTFR	Дефект развития мотонейронов, смерть в первые сутки жизни	[45]
LIF	Стерильность самок, нарушения имплантации эмбриона; снижение числа стволовых клеток; снижение выживаемости симпатических нейронов	[31, 44, 46]
LIFR	Дефекты строения плаценты; уменьшение объема костной ткани; снижение числа астроцитов, мотонейронов	[47–49]
OSM	Гипоплазия тимуса; гломерулонефрит	[50]
CT-1	Нарушение развития симпатических нейронов; нарушения развития костной ткани	[51, 52]
gp130	Гибель 12-дневных эмбрионов; нарушения развития сердца; нарушения гемопоэза	[37]
IL-27p28, WSX-1 (IL-27R)	Нарушения Th1-иммунного ответа	[53–55]
IL-31R	Нарушения Th2-иммунного ответа, снижение числа незрелых гемопоэтических предшественников	[56–58]

**Таблица 3.** Типы клеток и ткани, продуцирующие IL-11

Ткань/Орган	Тип клеток/клеточная линия	Индуктор
Центральная нервная система	Нейроны гиппокампа/H19-7	IL-1 $\alpha$ [33]
	Спинальные мотонейроны и симпатические Астроцитарная глиобластома/U373, U87 [63]	IL-1 $\beta$ , PMA, кальциевые ионофоры
Тимус	Миелоидные клетки/T2	LPS [60]
Легкие	Фибробласты/MRC5, CCL202 [64]	IL-1 $\alpha$ , TGF- $\beta$ , PMA, вирус саркомы Рауса, кальмодулин
	Эпителий/9НТЕ, A549 [65, 66]	Риновирусы, гистамин
Костные ткани	Мышечные клетки [67]	IL-1 $\alpha$ , TGF- $\beta$
	Фибробласты / P-34, KM102 [26]	IL-1 $\alpha$ , PMA, протеинкиназа C
	Клеточные линии остеосаркомы [68]	IL-1 $\alpha$ , TGF- $\beta$ , cAMP, протеинкиназа C
Соединительные ткани	Остеобласты [69]	IL-1 $\alpha$ , TGF- $\beta$ , TNF $\alpha$ , 25(OH) $_2$ D $_3$
	Хондроциты, синовиоциты [70]	IL-1 $\alpha$ , TGF- $\beta$ , PMA, протеинкиназа C
Матка	Венозный эндотелий [71]	IL-1 $\alpha$ , TGF- $\beta$ , PMA
	Фибробласты	IL-1 $\alpha$
	Трофобласты / ТРА30-1 [59]	IL-1 $\alpha$ , PMA
Кожа	Эндометрий [72]	
	Клеточные линии меланомы [73]	
Семенники	Круглые сперматиды [33]	

комплекса IL-11 наряду со специфической субъединицей, рецептором IL-11R $\alpha$  [11]. Связывание IL-11 с IL-11R влечет за собой ряд событий: связывание и димеризацию gp130, фосфорилирование gp130 [74] и факторов транскрипции. Димеризация

gp130 приводит к активации тирозиновых киназ семейства JAK, которые фосфорилируют остатки тирозина (Y767 и Y905), локализованные во внутриклеточной части gp130 [17]. Далее сигнал передается двумя путями: через активацию Ras [75], а затем и

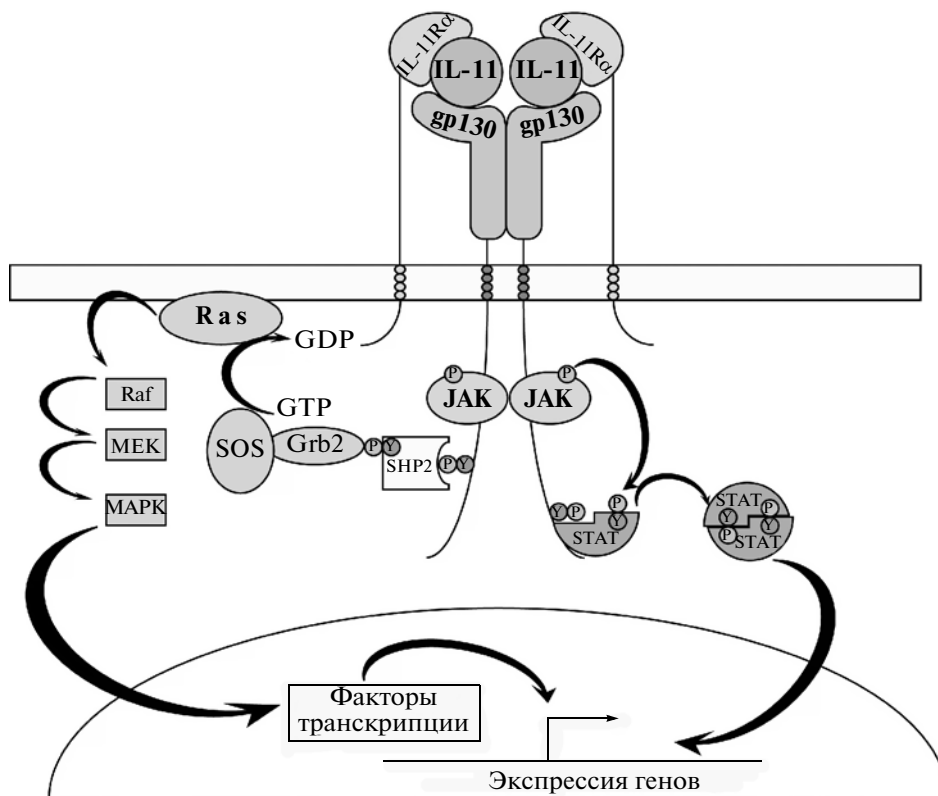


Рис. 2. Схема основных внутриклеточных сигнальных каскадов с участием IL-11.

MAP-киназного каскада [76], либо через факторы транскрипции семейства STAT [77]. Схема основных внутриклеточных сигнальных каскадов представлена на рис. 2.

### Функции IL-11

К настоящему времени описаны разнообразные функции IL-11, установленные, в основном, по результатам опытов *in vitro*. С использованием мышиных моделей список функций удалось пополнить, однако многие пришлось исключать. К тому же в проявлении большинства эффектов участвуют несколько цитокинов, действующих кооперативно с IL-11, так что точно определить роль каждого из них весьма непросто.

Рассмотрим по порядку функции IL-11.

Наиболее значимая из них — **поддержание кроветворения**. Вместе с другими факторами роста IL-11 стимулирует различные стадии гемопоэза. IL-11 участвует в развитии тромбоцитов, эритроцитов, лимфоцитов, миелоидных клеток, а также влияет на их микроокружение. В начальных стадиях дифференцировки стволовых клеток принимают участие IL-3 [78], IL-4 [79], IL-7, IL-12 [80], IL-13 [81], а также IL-11 [82]. IL-11 поддерживает пролиферацию стволовых клеток, их превращение в мультипотент-

ные и дифференцировку клеток-предшественников [83].

**Мегакариопоэз.** IL-11 не способен индуцировать формирование колоний в культуре мегакариоцитов в отсутствие других факторов роста [84], но значительно усиливает эффект таких цитокинов, как тромбопоэтин [85], IL-3 [86] и фактор стволовых клеток (SCF). Наиболее яркий эффект наблюдается в паре IL-11–тромбопоэтин, что позволило предположить участие тромбопоэтина в формировании лиганд-рецепторного комплекса [87]. Тем не менее показано, что некоторые из признаков созревания мегакариоцитов (увеличение размеров, плоидности, продукции ацетилхолинэстеразы) проявляются при добавлении как IL-11, так и IL-11 в комплексе с IL-3 [21]. Показано, что введение IL-11 мышам, у которых удалена селезенка, приводит к росту количества тромбоцитов за счет увеличения числа клеток-предшественников [88]. Перечисленные факты поставили под сомнение гипотезу о зависимости сигнала IL-11 от тромбопоэтина, что подтвердили и последующие опыты на мышках с дефицитом тромбопоэтина. Несмотря на отсутствие тромбопоэтина, введение IL-11 приводило к увеличению числа тромбоцитов [89]. Тем удивительнее оказались данные, полученные группой исследова-

телей из Австралии, [43], согласно которым у мышей IL-11R $\alpha^{-/-}$  количество тромбоцитов и их предшественников такое же, как у гетерозиготных мышей (IL-11R $\alpha^{+/-}$ ) и мышей дикого типа. В дальнейшем показали, что в культуре мегакариоцитов IL-11 снимает негативный эффект TGF- $\alpha$ , восстанавливая нормальный уровень пролиферации клеток [90].

**Эритропоэз.** Вместе с другими факторами роста IL-11 контролирует различные стадии эритропоэза [91]. Совместно с SCF IL-11 поддерживает бурст-образующий потенциал культуры клеток костного мозга [92]. IL-11 и IL-3 стимулируют также созревание и рост колоний ранних предшественников эритроидного ряда [93]. При эритропоэзе, в отличие от мегакариопоэза, IL-11 не усиливает активность основного фактора – эритропоэтина, и никак не зависит от него. От SCF и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) действие IL-11 также не зависит, что доказано с использованием антител к этим цитокинам [94, 95]. У мышей с дефицитом IL-11R $\alpha$  не изменено количество эритроцитов и ретикулоцитов [43].

**Миелопоэз.** Влияние IL-11 как стимулятора миелоидных колоний на миелопоэз незначительно, зато он усиливает эффекты IL-3 [82], SCF [20], GM-CSF [96], IL-4 [82], IL-7, IL-12 [80], IL-13 [81] и тромбопоэтина [97]. В опытах *in vivo* отсутствие рецептора IL-11 не приводило к значительным изменениям в количестве лейкоцитов или их предшественников. Однако при сверхэкспрессии гена *IL-11* наблюдалось повышение уровня миелоидных предшественников, в то время как количество лейкоцитов оставалось на нормальном уровне [98].

**Лимфопоэз.** На развитие предшественников лимфоидного ряда IL-11 влияет только вместе с другими факторами, в том числе с IL-3 и IL-4 [99]. В присутствии Th2-клеток IL-11 стимулирует развитие В-клеток и продукцию антител [19, 100]. IL-11 может активировать пролиферацию клеток CD4<sup>+</sup> и наивных Т-лимфоцитов *in vitro*, по-видимому, за счет подавления синтеза негативного регулятора клеточного цикла p27 [32]. Отсутствие у мышей с дефицитом IL-11R $\alpha$  каких-либо отклонений (сохраняется нормальное количество клеток различных рядов кроветворения) объясняется, вероятнее всего, вырожденностью сигнала IL-11, т.е. его компенсацией за счет LIF и IL-6 и других членов семейства [43].

IL-11 найден в различных тканях и органах, он участвует не только в кроветворении, но и в других нормальных и патологических процессах. В качестве примера можно привести **высокий уровень IL-11 в эпителиальных клетках легкого и кишечника**. В тканях легкого уровень IL-11 повышается в ответ на

провоспалительные цитокины, ретиноевую кислоту и ряд инфекционных агентов, что предполагает его участие в развитии воспалительных процессов в легком [65]. В эпителии желудочно-кишечного тракта IL-11, возможно, выполняет регуляторную функцию: снижает уровень пролиферации клеток кишечных крипт [22].

Важную роль IL-11 играет в **развитии костной ткани**. По данным *in vitro* в присутствии стромальных клеток IL-11 стимулирует развитие остеобластов. Необходимость в стромальных клетках указывает на то, что в данном случае речь идет не о прямом влиянии IL-11, а об усилении эффектов витамина D3 и паратиреоидного гормона. Однако необходимость в IL-11 *in vitro* считается доказанной, поскольку антитела к IL-11 могут существенно снизить темпы развития остеокластов [23]. Продукция IL-11, IL-11R $\alpha$  и gp130 не только остеобластами, но и зрелыми остеокластами говорит о значительном вкладе IL-11 в метаболизм костной ткани [69].

**Развитие нервной ткани.** Предположения о сходной природе регуляции пролиферации и дифференцировки кроветворной и нервной тканей высказывали различные группы исследователей. В эту концепцию прекрасно укладываются данные о том, что гемопоэтические факторы роста служат факторами дифференцировки предшественников нейронов гиппокампа. IL-11 находится в этих нейронах и стимулирует пролиферацию их предшественников [101]. Кроме того, на основании данных о стимуляции продукции субстанции Р симпатическими нейронами рассматривается возможность того, что в альвеолярном и бронхиальном эпителии IL-11 действует как фактор выживания сенсорных и моторных нейронов [24].

В последнее десятилетие IL-11 изучают в основном в связи с его **патологическими эффектами**. Избыток или недостаток IL-11 может привести к различным нарушениям в кроветворной, костной, нервной и других тканях. Усилия медиков направлены на попытки клинического использования рекомбинантного IL-11. Так, группа японских исследователей обнаружила дозозависимый эффект IL-11 на модели геморрагического шока у свиней. Согласно этим данным, IL-11 восстанавливает кровяное давление и снижает проницаемость сосудов [102]. На мышинной модели туберкулеза обнаружена корреляция между прогрессией заболевания и синтезом легочными макрофагами провоспалительных факторов, в том числе IL-11 [103]. Недостаток IL-11 усугубляет протекание рассеянного склероза. Показано, что у мышей IL-11R $\alpha^{-/-}$  повышен уровень демиелинизации и снижено число нейронов, тогда как введение IL-11 снижало у этих мышей уровень воспаления [104].

Неоднозначную роль играет IL-11 в развитии костной ткани. С одной стороны, IL-11 положительно влияет на развитие остеобластов, активируя ген костного морфогенетического белка [105], что может предотвратить развитие старческого остеопороза за счет достаточного количества остеобластов. С другой стороны, вместе с гепарином IL-11 активирует формирование остеокластов, что, наоборот, способствует развитию остеопороза [106]. Кроме того, предполагается, что IL-11 участвует в развитии злокачественных образований, в частности, рецептор IL-11 находится на поверхности клеток остеосаркомы [107]. В качестве другого примера можно привести синтез IL-11 и его рецептора клетками аденокарциномы кишечника [108].

Особое внимание привлекает роль IL-11 в формировании плаценты, где IL-11 и его рецептор продуцируются стромальными клетками и трофобластами [30]. Важное значение IL-11 в дифференцировке эндометрия в децидуальную оболочку плода показано на мышцах с дефицитом IL-11R $\alpha$ . Нарушения в децидуализации сопровождались изменением профиля синтеза белков внеклеточного матрикса [27]. Присутствие IL-11 в клетках оболочки матки обуславливает дифференцировку стромы, прикрепление бластоцисты [109], нормальное созревание НК-клеток [110] и другие процессы. В связи с этим антагонист IL-11 рассматривается в качестве потенциального негормонального контрацептива.

Клиническое применение рекомбинантного IL-11 (rhIL-11, Oprelvekin) связано с терапией тромбоцитопении, возникающей при химиотерапии [111], а также при применении ингибиторов тирозинкиназ [112]. В настоящее время рекомбинантный IL-11 успешно используют для повышения уровня тромбоцитов при миелодиспластическом синдроме [113]. Подтверждена также эффективность и безопасность rhIL-11 при лимфосаркомах и солидных опухолях [114], а также при гинекологических злокачественных опухолях [115].

Физиологические функции белков семейства IL-6 и их рецепторов изучали с помощью многочисленных опытов на мышцах с нокаут-мутациями. С целью изучения специфических функций IL-11 получили линию мышей без рецептора IL-11R $\alpha$ . Однако анализ фенотипа этих мышей оставил множество вопросов и показал необходимость нокаута гена *il-11*. Эти попытки были сделаны, но об успешном создании такой модели пока не известно. В результате мы имеем противоречивые данные, полученные *in vitro* и *in vivo*. Согласно первым, IL-11 активно участвует в таких жизненно важных процессах, как кроветворение, моделирование костной ткани и развитие нервной ткани, однако на фенотипе мышей IL-11R $\alpha$ <sup>-/-</sup> это не отразилось. Похожая

загадка возникла при анализе фенотипа мышей с нокаутом другого IL-6-подобного цитокина — CNTF [45]. Инактивация CNTF приводила к потере мотонейронов у взрослых животных, в то время как при нокауте гена рецептора мышата гибли в первые сутки после рождения. Это позволило предположить существование другого CNTF-подобного цитокина, что и подтвердили в 2000 г. французские ученые [116]. Вторым лигандом CNTFR оказался комплекс CLC (кардиотропин-подобный цитокин) и растворимого рецептора цитокин-подобного фактора-1 (CLF-1), играющий важную роль в развитии нервной системы.

Таким образом, несоответствия в функциях IL-11, наблюдаемых *in vitro* и *in vivo*, можно объяснить несколькими способами. Первое, по аналогии с CNTF, — существует другой специфический рецептор, позволяющий в большинстве тканей обойти отсутствие IL-11R $\alpha$ . Второе объяснение связано с вырожденностью сигнальной системы цитокинов. IL-11 может играть роль дополнительного цитокина. В культурах клеток в отсутствие других цитокинов он регулирует множество процессов, а в организме является избыточным, а не необходимым цитокином. Однако такие далеко идущие выводы делать рано, пока не существует животной модели и мы не можем проанализировать фенотип мышей IL-11 $\alpha$ .

Работа поддержана Российским фондом фундаментальных исследований (08-04-01742-а), программой “Молекулярная и клеточная биология” Президиума Российской академии наук и госконтрактом № 16.740.11.0006 с Минобрнауки РФ по программе “Научные и научно-педагогические кадры инновационной России” на 2009–2013 годы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pflanz S., Hibbert L., Mattson J., Rosales R., Vaisberg E., Bazan J.F., Phillips J.H., McClanahan T.K., de Waal Malefyt R., Kastelein R.A. 2004. WSX-1 and glycoprotein 130 constitute a signal-transducing receptor for IL-27. *J. Immunol.* **172**, 2225–2231.
2. Pflanz S., Timans J.C., Cheung J., Rosales R., Kanzler H., Gilbert J., Hibbert L., Churakova T., Travis M., Vaisberg E., Blumenschein W.M., Mattson J.D., Wagner J.L., To W., Zurawski S., McClanahan T.K., Gorman D.M., Bazan J.F., de Waal Malefyt R., Rennick D., Kastelein R.A. 2002. IL-27, a heterodimeric cytokine composed of EB13 and p28 protein, induces proliferation of naive CD4(+) T cells. *Immunity.* **16**, 779–790.
3. Somers W., Stahl M., Sehra J.S. 1997. 1.9 A crystal structure of interleukin 6: implications for a novel mode of receptor dimerization and signaling. *EMBO J.* **16**, 989–997.
4. McDonald N.Q., Panayotatos N., Hendrickson W.A. 1995. Crystal structure of dimeric human ciliary neu-

- rotrophic factor determined by MAD phasing. *EMBO J.* **14**, 2689–2699.
5. Robinson R.C., Grey L.M., Staunton D., Vankelecom H., Vernallis A.B., Moreau J.F., Stuart D.I., Heath J.K., Jones E.Y. 1994. The crystal structure and biological function of leukemia inhibitory factor: implications for receptor binding. *Cell*. **77**, 1101–1116.
  6. Hirano T., Nakajima K., Hibi M. 1997. Signaling mechanisms through gp130: a model of the cytokine system. *Cytokine Growth. Factor. Rev.* **8**, 241–252.
  7. Diveu C., Lelievre E., Perret D., Lak-Hal A.H., Frogger J., Guillet C., Chevalier S., Rousseau F., Wesa A., Preisser L., Chabbert M., Gauchat J.F., Galy A., Gascan H., Morel A. 2003. GPL, a novel cytokine receptor related to GP130 and leukemia inhibitory factor receptor. *J. Biol. Chem.* **278**, 49850–49859.
  8. Bazan J.F. 1990. Structural design and molecular evolution of a cytokine receptor superfamily. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **87**, 6934–6938.
  9. Horsten U., Muller-Newen G., Gerhartz C., Wollmer A., Wijdenes J., Heinrich P.C., Grotzinger J. 1997. Molecular modeling-guided mutagenesis of the extracellular part of gp130 leads to the identification of contact sites in the interleukin-6 (IL-6).IL-6 receptor.gp130 complex. *J. Biol. Chem.* **272**, 23748–23757.
  10. Socolovsky M., Fallon A.E., Wang S., Brugnara C., Lodish H.F. 1999. Fetal anemia and apoptosis of red cell progenitors in Stat5a<sup>-/-</sup>Stat5b<sup>-/-</sup> mice: a direct role for Stat5 in Bcl-X(L) induction. *Cell*. **98**, 181–191.
  11. Matadeen R., Hon W.C., Heath J.K., Jones E.Y., Fuller S. 2007. The dynamics of signal triggering in a gp130–receptor complex. *Structure*. **15**, 441–448.
  12. Murakami M., Hibi M., Nakagawa N., Nakagawa T., Yasukawa K., Yamanishi K., Taga T., Kishimoto T. 1993. IL-6–induced homodimerization of gp130 and associated activation of a tyrosine kinase. *Science*. **260**, 1808–1810.
  13. Skiniotis G., Lupardus P.J., Martick M., Walz T., Garcia K. C. 2008. Structural organization of a full-length gp130/LIF-R cytokine receptor transmembrane complex. *Mol. Cell*. **31**, 737–748.
  14. Luticken C., Wegenka U.M., Yuan J., Buschmann J., Schindler C., Ziemiecki A., Harpur A.G., Wilks A.F., Yasukawa K., Taga T., Kishimoto T., Barbieri G., Pellegrini S., Sendtner M., Heinrich P.C., Horn F. 1994. Association of transcription factor APRF and protein kinase Jak1 with the interleukin-6 signal transducer gp130. *Science*. **263**, 89–92.
  15. Stahl N., Boulton T.G., Farruggella T., Ip N.Y., Davis S., Witthuhn B.A., Quelle F.W., Silvennoinen O., Barbieri G., Pellegrini S., Ihle J.N., Yancopoulos G.D. 1994. Association and activation of Jak-Tyk kinases by CNTF-LIF-OSM-IL-6 beta receptor components. *Science*. **263**, 92–95.
  16. Stahl N., Farruggella T.J., Boulton T.G., Zhong Z., Darnell J.E., Jr., Yancopoulos G.D. 1995. Choice of STATs and other substrates specified by modular tyrosine-based motifs in cytokine receptors. *Science*. **267**, 1349–1353.
  17. Gerhartz C., Heesel B., Sasse J., Hemmann U., Landgraf C., Schneider-Mergener J., Horn F., Heinrich P.C., Graeve L. 1996. Differential activation of acute phase response factor/STAT3 and STAT1 via the cytoplasmic domain of the interleukin 6 signal transducer gp130. I. Definition of a novel phosphotyrosine motif mediating STAT1 activation. *J. Biol. Chem.* **271**, 12991–12998.
  18. Schaper F., Gendo C., Eck M., Schmitz J., Grimm C., Anhof D., Kerr I.M., Heinrich P.C. 1998. Activation of the protein tyrosine phosphatase SHP2 via the interleukin-6 signal transducing receptor protein gp130 requires tyrosine kinase Jak1 and limits acute-phase protein expression. *Biochem. J.* **335 (Pt 3)**, 557–565.
  19. Anderson K.C., Morimoto C., Paul S.R., Chauhan D., Williams D., Cochran M., Barut B.A. 1992. Interleukin-11 promotes accessory cell-dependent B-cell differentiation in humans. *Blood*. **80**, 2797–2804.
  20. Ariyama Y., Misawa S., Sonoda Y. 1995. Synergistic effects of stem cell factor and interleukin 6 or interleukin 11 on the expansion of murine hematopoietic progenitors in liquid suspension culture. *Stem Cells*. **13**, 404–413.
  21. Burstein S.A., Mei R.L., Henthorn J., Friese P., Turner K. 1992. Leukemia inhibitory factor and interleukin-11 promote maturation of murine and human megakaryocytes *in vitro*. *J. Cell. Physiol.* **153**, 305–312.
  22. Peterson R.L., Bozza M.M., Dorner A.J. 1996. Interleukin-11 induces intestinal epithelial cell growth arrest through effects on retinoblastoma protein phosphorylation. *Am. J. Pathol.* **149**, 895–902.
  23. Girasole G., Passeri G., Jilka R.L., Manolagas S.C. 1994. Interleukin-11: a new cytokine critical for osteoclast development. *J. Clin. Invest.* **93**, 1516–1524.
  24. Fann M.J., Patterson P.H. 1994. Neuropoietic cytokines and activin A differentially regulate the phenotype of cultured sympathetic neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **91**, 43–47.
  25. Garcia Palacios V., Morita I., Murota S. 2001. Expression of adipogenesis markers in a murine stromal cell line treated with 15–deoxy Delta(12,14)-prostaglandin J2, interleukin-11, 9–cis retinoic acid and vitamin K2. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* **65**, 215–221.
  26. Paul S.R., Yang Y.C., Donahue R.E., Goldring S., Williams D.A. 1991. Stromal cell-associated hematopoiesis: immortalization and characterization of a primate bone marrow-derived stromal cell line. *Blood*. **77**, 1723–1733.
  27. White C.A., Robb L., Salamonsen L.A. 2004. Uterine extracellular matrix components are altered during defective decidualization in interleukin-11 receptor alpha deficient mice. *Reprod. Biol. Endocrinol.* **2**, 76.
  28. Hermann J.A., Hall M.A., Maini R.N., Feldmann M., Brennan F.M. 1998. Important immunoregulatory role of interleukin-11 in the inflammatory process in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **41**, 1388–1397.
  29. Kopf M., Baumann H., Freer G., Freudenberg M., Lamers M., Kishimoto T., Zinkernagel R., Bluethmann H., Kohler G. 1994. Impaired immune and acute-phase responses in interleukin-6–deficient mice. *Nature*. **368**, 339–342.
  30. Dimitriadis E., Robb L., Liu Y.X., Enders A.C., Martin H., Stoikos C., Wallace E., Salamonsen L.A. 2003. IL-11 and IL-11Ralpha immunolocalisation at pri-



- mate implantation sites supports a role for IL-11 in placentation and fetal development. *Reprod. Biol. Endocrinol.* **1**, 34.
31. Cheng J.G., Chen J.R., Hernandez L., Alvord W.G., Stewart C.L. 2001. Dual control of LIF expression and LIF receptor function regulate Stat3 activation at the onset of uterine receptivity and embryo implantation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **98**, 8680–8685.
  32. Curti A., Tafuri A., Ricciardi M.R., Tazzari P., Petrucci M.T., Fogli M., Ratta M., Lapalombella R., Ferri E., Tura S., Baccarani M., Lemoli R.M. 2002. Interleukin-11 induces proliferation of human T-cells and its activity is associated with downregulation of p27(kip1). *Haematologica.* **87**, 373–380.
  33. Du X.X., Shi W.K. 1996. [Study on growth and differentiation of ES cells transfected with LIF gene]. *Shi Yan Sheng Wu Xue Bao.* **29**, 413–427.
  34. Li W., Fishman M.C., Yuan J. 1996. Prevention of apoptosis in CNTF-dependent neurons by a mutant ICE and by viral protein CrmA but not by proto-oncogene product Bcl-2. *Cell Death Differ.* **3**, 105–112.
  35. Silverman M.N., Miller A.H., Biron C.A., Pearce B.D. 2004. Characterization of an interleukin-6– and adrenocorticotropin-dependent, immune-to-adrenal pathway during viral infection. *Endocrinology.* **145**, 3580–3589.
  36. Heinrich P.C., Behrmann I., Muller-Newen G., Schaper F., Graeve L. 1998. Interleukin-6–type cytokine signalling through the gp130/Jak/STAT pathway. *Biochem. J.* **334** ( Pt 2), 297–314.
  37. Yoshida K., Taga T., Saito M., Suematsu S., Kumanogoh A., Tanaka T., Fujiwara H., Hirata M., Yamagami T., Nakahata T., Hirabayashi T., Yoneda Y., Tanaka K., Wang W.Z., Mori C., Shiota K., Yoshida N., Kishimoto T. 1996. Targeted disruption of gp130, a common signal transducer for the interleukin 6 family of cytokines, leads to myocardial and hematological disorders. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **93**, 407–411.
  38. Takeda K., Noguchi K., Shi W., Tanaka T., Matsumoto M., Yoshida N., Kishimoto T., Akira S. 1997. Targeted disruption of the mouse Stat3 gene leads to early embryonic lethality. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **94**, 3801–3804.
  39. Rodig S.J., Meraz M.A., White J.M., Lampe P.A., Riley J.K., Arthur C.D., King K.L., Sheehan K.C., Yin L., Pennica D., Johnson E.M., Jr., Schreiber R.D. 1998. Disruption of the Jak1 gene demonstrates obligatory and nonredundant roles of the Jaks in cytokine-induced biologic responses. *Cell.* **93**, 373–383.
  40. McFarland-Mancini M.M., Funk H.M., Paluch A.M., Zhou M., Giridhar P.V., Mercer C.A., Kozma S.C., Drew A.F. 2010. Differences in wound healing in mice with deficiency of IL-6 versus IL-6 receptor. *J. Immunol.* **184**, 7219–7228.
  41. Mysliwiec J., Zbucki R., Winnicka M.M., Sawicki B., Nikolajuk A., Kaminski K., Mysliwiec P., Musial W., Bondyra Z., Walecki J., Gorska M. 2007. A crucial role of interleukin-6 in the pathogenesis of thyrotoxicosis-related disturbances of bone turnover in mice. *Horm. Metab. Res.* **39**, 884–888.
  42. de Hooge A.S., van de Loo F.A., Bennink M.B., Arntz O.J., de Hooge P., van den Berg W.B. 2005. Male IL-6 gene knock out mice developed more advanced osteoarthritis upon aging. *Osteoarthritis Cartilage.* **13**, 66–73.
  43. Nandurkar H.H., Robb L., Tarlinton D., Barnett L., Kontgen F., Begley C.G. 1997. Adult mice with targeted mutation of the interleukin-11 receptor (IL11Ra) display normal hematopoiesis. *Blood.* **90**, 2148–2159.
  44. Francis N.J., Asmus S.E., Landis S.C. 1997. CNTF and LIF are not required for the target-directed acquisition of cholinergic and peptidergic properties by sympathetic neurons *in vivo*. *Dev. Biol.* **182**, 76–87.
  45. DeChiara T.M., Vejsada R., Poueymirou W.T., Acheson A., Suri C., Conover J.C., Friedman B., McClain J., Pan L., Stahl N., Ip N.Y., Yancopoulos G.D. 1995. Mice lacking the CNTF receptor, unlike mice lacking CNTF, exhibit profound motor neuron deficits at birth. *Cell.* **83**, 313–322.
  46. Cafferty W.B., Gardiner N.J., Gavazzi I., Powell J., McMahon S.B., Heath J.K., Munson J., Cohen J., Thompson S.W. 2001. Leukemia inhibitory factor determines the growth status of injured adult sensory neurons. *J. Neurosci.* **21**, 7161–7170.
  47. Li M., Sendtner M., Smith A. 1995. Essential function of LIF receptor in motor neurons. *Nature.* **378**, 724–727.
  48. Takahashi Y., Carpino N., Cross J.C., Torres M., Parganas E., Ihle J.N. 2003. SOCS3: an essential regulator of LIF receptor signaling in trophoblast giant cell differentiation. *EMBO J.* **22**, 372–384.
  49. Ware C.B., Horowitz M.C., Renshaw B.R., Hunt J.S., Liggitt D., Koblar S.A., Gliniak B.C., McKenna H.J., Papayannopoulou T., Thoma B., Cheng L., Donovan P.J., Peschon J.J., Bartlett P.F., Willis C.R., Wright B.D., Carpenter M.K., Davison B.L., Gearing D.P. 1995. Targeted disruption of the low-affinity leukemia inhibitory factor receptor gene causes placental, skeletal, neural and metabolic defects and results in perinatal death. *Development.* **121**, 1283–1299.
  50. Esashi E., Ito H., Minehata K., Saito S., Morikawa Y., Miyajima A. 2009. Oncostatin M deficiency leads to thymic hypoplasia, accumulation of apoptotic thymocytes and glomerulonephritis. *Eur. J. Immunol.* **39**, 1664–1670.
  51. Oberle S., Schober A., Meyer V., Holtmann B., Henderson C., Sendtner M., Unsicker K. 2006. Loss of leukemia inhibitory factor receptor beta or cardiotrophin-1 causes similar deficits in preganglionic sympathetic neurons and adrenal medulla. *J. Neurosci.* **26**, 1823–1832.
  52. Walker E.C., McGregor N.E., Poulton I.J., Pompolo S., Allan E.H., Quinn J.M., Gillespie M.T., Martin T.J., Sims N.A. 2008. Cardiotrophin-1 is an osteoclast-derived stimulus of bone formation required for normal bone remodeling. *J. Bone Miner. Res.* **23**, 2025–2032.
  53. Diveu C., McGeachy M.J., Boniface K., Stumhofer J.S., Sathe M., Joyce-Shaikh B., Chen Y., Tato C.M., McClanahan T.K., de Waal Malefyt R., Hunter C.A., Cua D.J., Kastelein R.A. 2009. IL-27 blocks RORc expression to inhibit lineage commitment of Th17 cells. *J. Immunol.* **182**, 5748–5756.
  54. Shimano Y., Miyazaki Y., Hara H., Inokuchi A., Yoshida H. 2009. Amelioration of experimental allergic rhinitis with suppression of topical immune re-

- sponses by lack of IL-27/WSX-1 signaling. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* **102**, 223–232.
55. Yoshida H., Hamano S., Senaldi G., Covey T., Faggioni R., Mu S., Xia M., Wakeham A.C., Nishina H., Potter J., Saris C.J., Mak T.W. 2001. WSX-1 is required for the initiation of Th1 responses and resistance to L. major infection. *Immunity.* **15**, 569–578.
56. Perrigoue J.G., Li J., Zaph C., Goldschmidt M., Scott P., de Sauvage F.J., Pearce E.J., Ghilardi N., Artis D. 2007. IL-31–IL-31R interactions negatively regulate type 2 inflammation in the lung. *J. Exp. Med.* **204**, 481–487.
57. Perrigoue J.G., Zaph C., Guild K., Du Y., Artis D. 2009. IL-31–IL-31R interactions limit the magnitude of Th2 cytokine-dependent immunity and inflammation following intestinal helminth infection. *J. Immunol.* **182**, 6088–6094.
58. Broxmeyer H.E., Li J., Hangoc G., Cooper S., Tao W., Mantel C., Graham-Evans B., Ghilardi N., de Sauvage F.J. 2007. Regulation of myeloid progenitor cell proliferation/survival by IL-31 receptor and IL-31. *Exp. Hematol.* **35**, 78–86.
59. Paul S.R., Bennett F., Calvetti J.A., Kelleher K., Wood C.R., O'Hara R.M., Jr., Leary A.C., Sibley B., Clark S.C., Williams D.A., Yang Y.-C. 1990. Molecular cloning of a cDNA encoding interleukin 11, a stromal cell-derived lymphopoietic and hematopoietic cytokine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **87**, 7512–7516.
60. Morris J.C., Neben S., Bennett F., Finnerty H., Long A., Beier D.R., Kovacic S., McCoy J.M., DiBlasio-Smith E., La Vallie E.R., Caruso A., Calvetti J., Morris G., Welch N., Paul S.R., Crosier P.S., Turner K.J., Wood C.R. 1996. Molecular cloning and characterization of murine interleukin-11. *Exp. Hematol.* **24**, 1369–1376.
61. Czapryn M., Bennett F., Dube J., Grant K., Scoble H., Sookdeo H., McCoy J.M. 1995. Alanine-scanning mutagenesis of human interleukin-11: identification of regions important for biological activity. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **762**, 152–164.
62. Czapryn M.J., McCoy J.M., Scoble H.A. 1995. Structure-function relationships in human interleukin-11. Identification of regions involved in activity by chemical modification and site-directed mutagenesis. *J. Biol. Chem.* **270**, 978–985.
63. Murphy G.M., Jr., Bitting L., Majewska A., Schmidt K., Song Y., Wood C.R. 1995. Expression of interleukin-11 and its encoding mRNA by glioblastoma cells. *Neurosci. Lett.* **196**, 153–156.
64. Elias J.A., Zheng T., Whiting N.L., Trow T.K., Merrill W.W., Zitnik R., Ray P., Alderman E.M. 1994. IL-1 and transforming growth factor-beta regulation of fibroblast-derived IL-11. *J. Immunol.* **152**, 2421–2429.
65. Elias J.A., Zheng T., Einarsson O., Landry M., Trow T., Rebert N., Panuska J. 1994. Epithelial interleukin-11. Regulation by cytokines, respiratory syncytial virus, and retinoic acid. *J. Biol. Chem.* **269**, 22261–22268.
66. Zheng T., Nathanson M.H., Elias J.A. 1994. Histamine augments cytokine-stimulated IL-11 production by human lung fibroblasts. *J. Immunol.* **153**, 4742–4752.
67. Du X.X., Williams D.A. 1994. Interleukin-11: a multifunctional growth factor derived from the hematopoietic microenvironment. *Blood.* **83**, 2023–2030.
68. Elias J.A., Tang W., Horowitz M.C. 1995. Cytokine and hormonal stimulation of human osteosarcoma interleukin-11 production. *Endocrinology.* **136**, 489–498.
69. Romas E., Udagawa N., Zhou H., Tamura T., Saito M., Taga T., Hilton D.J., Suda T., Ng K.W., Martin T.J. 1996. The role of gp130-mediated signals in osteoclast development: regulation of interleukin 11 production by osteoblasts and distribution of its receptor in bone marrow cultures. *J. Exp. Med.* **183**, 2581–2591.
70. Maier R., Ganu V., Lotz M. 1993. Interleukin-11, an inducible cytokine in human articular chondrocytes and synoviocytes, stimulates the production of the tissue inhibitor of metalloproteinases. *J. Biol. Chem.* **268**, 21527–21532.
71. Du X.X., Scott D., Yang Z.X., Cooper R., Xiao X.L., Williams D.A. 1995. Interleukin-11 stimulates multilineage progenitors, but not stem cells, in murine and human long-term marrow cultures. *Blood.* **86**, 128–134.
72. Rier S.E., Parsons A.K., Becker J.L. 1994. Altered interleukin-6 production by peritoneal leukocytes from patients with endometriosis. *Fertil. Steril.* **61**, 294–299.
73. Paglia D., Oran A., Lu C., Kerbel R.S., Sauder D.N., McKenzie R.C. 1995. Expression of leukemia inhibitory factor and interleukin-11 by human melanoma cell lines: LIF, IL-6, and IL-11 are not coregulated. *J. Interferon Cytokine Res.* **15**, 455–460.
74. Yang Y.C., Yin T. 1992. Interleukin-11 and its receptor. *Biofactors.* **4**, 15–21.
75. Wang X.Y., Fuhrer D.K., Marshall M.S., Yang Y.C. 1995. Interleukin-11 induces complex formation of Grb2, Fyn, and JAK2 in 3T3L1 cells. *J. Biol. Chem.* **270**, 27999–28002.
76. Yin T., Yang Y.C. 1994. Mitogen-activated protein kinases and ribosomal S6 protein kinases are involved in signaling pathways shared by interleukin-11, interleukin-6, leukemia inhibitory factor, and oncostatin M in mouse 3T3–L1 cells. *J. Biol. Chem.* **269**, 3731–3738.
77. Dahmen H., Horsten U., Kuster A., Jacques Y., Minvielle S., Kerr I.M., Ciliberto G., Paonessa G., Heinrich P.C., Muller-Newen G. 1998. Activation of the signal transducer gp130 by interleukin-11 and interleukin-6 is mediated by similar molecular interactions. *Biochem. J.* **331**, 695–702.
78. Leary A.G., Zeng H.Q., Clark S.C., Ogawa M. 1992. Growth factor requirements for survival in G0 and entry into the cell cycle of primitive human hemopoietic progenitors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **89**, 4013–4017.
79. Jacobsen F.W., Keller J.R., Ruscetti F.W., Veiby O.P., Jacobsen S.E. 1995. Direct synergistic effects of IL-4 and IL-11 on proliferation of primitive hematopoietic progenitor cells. *Exp. Hematol.* **23**, 990–995.
80. Ploemacher R.E., van Soest P.L., Boudewijn A., Neben S. 1993. Interleukin-12 enhances interleukin-3 dependent multilineage hematopoietic colony formation stimulated by interleukin-11 or steel factor. *Leukemia.* **7**, 1374–1380.

81. Jacobsen S.E., Okkenhaug C., Veiby O.P., Caput D., Ferrara P., Minty A. 1994. Interleukin 13: novel role in direct regulation of proliferation and differentiation of primitive hematopoietic progenitor cells. *J. Exp. Med.* **180**, 75–82.
82. Musashi M., Yang Y.C., Paul S.R., Clark S.C., Sudo T., Ogawa M. 1991. Direct and synergistic effects of interleukin 11 on murine hemopoiesis in culture. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **88**, 765–769.
83. Schibler K.R., Yang Y.C., Christensen R.D. 1992. Effect of interleukin-11 on cycling status and clonogenic maturation of fetal and adult hematopoietic progenitors. *Blood.* **80**, 900–903.
84. Bruno E., Bridgell R.A., Cooper R.J., Hoffman R. 1991. Effects of recombinant interleukin 11 on human megakaryocyte progenitor cells. *Exp. Hematol.* **19**, 378–381.
85. Broudy V.C., Lin N.L., Kaushansky K. 1995. Thrombopoietin (c-mpl ligand) acts synergistically with erythropoietin, stem cell factor, and interleukin-11 to enhance murine megakaryocyte colony growth and increases megakaryocyte ploidy *in vitro*. *Blood.* **85**, 1719–1726.
86. Yonemura Y., Kawakita M., Masuda T., Fujimoto K., Kato K., Takatsuki K. 1992. Synergistic effects of interleukin 3 and interleukin 11 on murine megakaryopoiesis in serum-free culture. *Exp. Hematol.* **20**, 1011–1016.
87. Kaushansky K., Broudy V.C., Lin N., Jorgensen M.J., McCarty J., Fox N., Zucker-Franklin D., Lofton-Day C. 1995. Thrombopoietin, the Mpl ligand, is essential for full megakaryocyte development. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **92**, 3234–3238.
88. Neben T.Y., Loebelenz J., Hayes L., McCarthy K., Stoudemire J., Schaub R., Goldman S.J. 1993. Recombinant human interleukin-11 stimulates megakaryocytopoiesis and increases peripheral platelets in normal and splenectomized mice. *Blood.* **81**, 901–908.
89. Carver-Moore K., Broxmeyer H.E., Luoh S.M., Cooper S., Peng J., Burstein S.A., Moore M.W., de Sauvage F.J. 1996. Low levels of erythroid and myeloid progenitors in thrombopoietin- and c-mpl-deficient mice. *Blood.* **88**, 803–808.
90. Jenkins B.J., Roberts A.W., Greenhill C.J., Najdovska M., Lundgren-May T., Robb L., Graill D., Ernst M. 2007. Pathologic consequences of STAT3 hyperactivation by IL-6 and IL-11 during hematopoiesis and lymphopoiesis. *Blood.* **109**, 2380–2388.
91. Подколотная О.А., Степаненко И.Л. 1997. Механизмы транскрипционной регуляции эритроид-специфических генов. *Молекуляр. биология.* **31**, 671–683.
92. Hassan H.T., Biermann B., Zander A.R. 1996. Maintenance and expansion of erythropoiesis in human long-term bone marrow cultures in presence of erythropoietin plus stem cell factor and interleukin-3 or interleukin-11. *Eur. Cytokine Netw.* **7**, 129–136.
93. Quesniaux V.F., Clark S.C., Turner K., Fagg B. 1992. Interleukin-11 stimulates multiple phases of erythropoiesis *in vitro*. *Blood.* **80**, 1218–1223.
94. Rodriguez M.H., Arnaud S., Blanchet J.P. 1995. IL-11 directly stimulates murine and human erythroid burst formation in semisolid cultures. *Exp. Hematol.* **23**, 545–550.
95. de Haan G., Dontje B., Engel C., Loeffler M., Nijhof W. 1995. *In vivo* effects of interleukin-11 and stem cell factor in combination with erythropoietin in the regulation of erythropoiesis. *Br. J. Haematol.* **90**, 783–790.
96. Tsuji K., Lyman S.D., Sudo T., Clark S.C., Ogawa M. 1992. Enhancement of murine hematopoiesis by synergistic interactions between steel factor (ligand for c-kit), interleukin-11, and other early acting factors in culture. *Blood.* **79**, 2855–2860.
97. Ku H., Yonemura Y., Kaushansky K., Ogawa M. 1996. Thrombopoietin, the ligand for the Mpl receptor, synergizes with steel factor and other early acting cytokines in supporting proliferation of primitive hematopoietic progenitors of mice. *Blood.* **87**, 4544–4551.
98. Hawley R.G., Fong A.Z., Ngan B.Y., de Lanux V.M., Clark S.C., Hawley T.S. 1993. Progenitor cell hyperplasia with rare development of myeloid leukemia in interleukin 11 bone marrow chimeras. *J. Exp. Med.* **178**, 1175–1188.
99. Hirayama F., Shih J.P., Awgulewitsch A., Warr G.W., Clark S.C., Ogawa M. 1992. Clonal proliferation of murine lymphohematopoietic progenitors in culture. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **89**, 5907–5911.
100. Yin T.G., Schendel P., Yang Y.C. 1992. Enhancement of *in vitro* and *in vivo* antigen-specific antibody responses by interleukin 11. *J. Exp. Med.* **175**, 211–216.
101. Mehler M.F., Rozental R., Dougherty M., Spray D.C., Kessler J.A. 1993. Cytokine regulation of neuronal differentiation of hippocampal progenitor cells. *Nature.* **362**, 62–65.
102. Honma K., Koles N.L., Alam H.B., Keith J.C., Jr., Pollack M. 2007. Dose-dependent effects of recombinant human interleukin-11 on the systemic hemodynamic function and urination. *Kurume Med. J.* **54**, 73–76.
103. Lyadova I.V., Tsiganov E.N., Kapina M.A., Shepelkova G.S., Sosunov V.V., Radaeva T.V., Majorov K.B., Shmitova N.S., van den Ham H.J., Ganusov V.V., De Boer R.J., Racine R., Winslow G.M. 2010. In mice, tuberculosis progression is associated with intensive inflammatory response and the accumulation of gr-1 cells in the lungs. *PLoS One.* **5**, e10469.
104. Gurfein B.T., Zhang Y., Lopez C.B., Argaw A.T., Zameer A., Moran T.M., John G.R. 2009. IL-11 regulates autoimmune demyelination. *J. Immunol.* **183**, 4229–4240.
105. Takeuchi Y., Watanabe S., Ishii G., Takeda S., Nakayama K., Fukumoto S., Kaneta Y., Inoue D., Matsumoto T., Harigaya K., Fujita T. 2002. Interleukin-11 as a stimulatory factor for bone formation prevents bone loss with advancing age in mice. *J. Biol. Chem.* **277**, 49011–49018.
106. Rajgopal R., Butcher M., Weitz J.I., Shaughnessy S.G. 2006. Heparin synergistically enhances interleukin-11 signaling through up-regulation of the MAPK pathway. *J. Biol. Chem.* **281**, 20780–20787.
107. Lewis V.O., Ozawa M.G., Deavers M.T., Wang G., Shintani T., Arap W., Pasqualini R. 2009. The interleukin-11 receptor alpha as a candidate ligand-directed target in osteosarcoma: consistent data from cell lines,

- orthotopic models, and human tumor samples. *Cancer Res.* **69**, 1995–1999.
108. Yamazumi K., Nakayama T., Kusaba T., Wen C.Y., Yoshizaki A., Yakata Y., Nagayasu T., Sekine I. 2006. Expression of interleukin-11 and interleukin-11 receptor alpha in human colorectal adenocarcinoma; immunohistochemical analyses and correlation with clinicopathological factors. *World J. Gastroenterol.* **12**, 317–321.
109. Menkhorst E., Salamonsen L., Robb L., Dimitriadis E. 2009. IL11 antagonist inhibits uterine stromal differentiation, causing pregnancy failure in mice. *Biol. Reprod.* **80**, 920–927.
110. Ain R., Trinh M.L., Soares M.J. 2004. Interleukin-11 signaling is required for the differentiation of natural killer cells at the maternal-fetal interface. *Dev. Dyn.* **231**, 700–708.
111. Cantor S.B., Elting L.S., Hudson D.V., Jr., Rubenstein E.B. 2003. Pharmacoeconomic analysis of oprelvekin (recombinant human interleukin-11) for secondary prophylaxis of thrombocytopenia in solid tumor patients receiving chemotherapy. *Cancer.* **97**, 3099–3106.
112. Aribi A., Kantarjian H., Koller C., Thomas D., Faderl S., Garcia-Manero G., Cortes J. 2008. The effect of interleukin 11 on thrombocytopenia associated with tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic myeloid leukemia. *Cancer.* **113**, 1338–1343.
113. Montero A.J., Estrov Z., Freireich E.J., Khouri I.F., Koller C.A., Kurzrock R. 2006. Phase II study of low-dose interleukin-11 in patients with myelodysplastic syndrome. *Leuk. Lymphoma.* **47**, 2049–2054.
114. Hatae M., Ariyoshi Y., Fukuoka M., Furuse K., Noda K., Hirabayashi K., Yakushiji M., Ogawa M., Takaku F. 2005. [An early phase II clinical study of YM 294 (rhIL-11) in patients with solid tumors and malignant lymphoma]. *Gan To Kagaku Ryoho.* **32**, 489–496.
115. Hatae M., Noda K., Yamamoto K., Ozaki M., Hirabayashi K., Nishida T., Ohashi Y., Ogawa M., Takaku F. 2005. [A clinical study of YM 294 (rhIL-11) in patients with gynecologic cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho.* **32**, 479–487.
116. Elson G.C., Lelievre E., Guillet C., Chevalier S., Plun-Favreau H., Froger J., Suard I., de Coignac A.B., Delneste Y., Bonnefoy J.Y., Gauchat J.F., Gascan H. 2000. CLF associates with CLC to form a functional heteromeric ligand for the CNTF receptor complex. *Nat. Neurosci.* **3**, 867–872.