УДК 616-071+615.1/.4+577.27+616-092.6+612.017.1+616-003.93+576.343+577.175.8

ИНТЕРЛЕЙКИН-10. БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

© *Ольга Петровна Гурина[1], Ольга Николаевна Варламова[1], Лилия Фаузятовна Мухитова[2]*

[1]Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

[2] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Контактная информация: Ольга Петровна Гурина — к.м.н., с.н.с. лаборатории «Медико-социальных проблем в педиатрии». E-mail: ol.gurina@yandex.ru ORCID ID 0000-0002-10665423

РЕЗЮМЕ: Цель работы: на основе анализа современной научной литературы, с помощью электронных баз — PubMed, CellPress, Uptodate, E-library, Google Scholar, описать биологическую и клиническую значимость противовоспалительного цитокина — интерлейкина-10 (IL-10). В обзоре представлены данные экспериментальных, клинических и лабораторных исследований IL-10 при онкологических, аутоиммунных, аллергических, инфекционных и других заболеваниях, которые позволяют сделать вывод о его роли в развитии и исходе патологического процесса в зависимости от полиморфизма гена IL-10, а также о его парадоксальном влиянии на те или иные заболевания. IL-10 служит важнейшим регулятором иммунного ответа, подавляющим активность макрофагов и Th1-клеток и обеспечивающим реализацию некоторых биологических эффектов Th2. Противовоспалительный цитокин IL-10 обладает способностью подавлять иммунное воспаление и является важнейшим регулятором цитокиногенеза, во многом определяющим направленность иммунных реакций.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: интерлейкин-10; цитокины; цитокиновый статус.

INTERLEUKIN-10. BIOLOGICAL ROLE AND CLINICAL SIGNIFICANCE

© *Olga P. Gurina[1], Olga N. Varlamova[1], Lilia F. Mukhitova[2]*

[1]Saint-Petersburg State Pediatric Medical University.
194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

[2] First Saint-Petersburg State Medical University. 197022, Saint-Petersburg, ul. Leo Tolstoy, d. 6–8

Contact information: Olga P. Gurina — Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher laboratory «Medical and social problems in pediatrics». E-mail: ol.gurina@yandex.ru ORCID ID 0000-0002-10665423

ABSTRACT: Purpose: based on the analysis of modern scientific literature, using electronic databases — PubMed, CellPress, Uptodate, E-library, Google Scholar, to describe the biological and clinical significance of the anti-inflammatory cytokine-interleukin-10 (IL-10). The review presents data from experimental, clinical and laboratory studies of IL-10 in oncological, autoimmune, allergic, infectious and other diseases, which allow us to conclude about its role in the development and outcome of the pathological process depending on the polymorphism of the IL-10 gene, as well as its paradoxical effect on certain diseases. IL-10 serves as an important regulator of the immune response, suppressing the activity of macrophages and Th1 cells and ensuring the implementation of certain biological effects of Th2. Anti-inflammatory cytokine IL-10 has the ability to suppress immune inflammation and is an important regulator of cytokinogenesis, largely determining the direction of immune responses.

KEY WORDS: interleukin-10; cytokines; cytokine status.

ВВЕДЕНИЕ

Интерлейкин-10 (англ.: *Interleukin-10, IL-10*) — противовоспалительный, иммуносупрессивный цитокин, продукт гена человека *IL10*. Впервые был выделен и охарактеризован Т.Р. Мосманном и его коллегами в 1989–1990-х годах [9, 41]. Первоначально он был назван фактором, ингибирующим синтез цитокинов (CSIF) [9, 12, 13, 41]. Интерлейкин-10 является

димерным белком, каждая субъединица которого состоит из 178 аминокислот. Он относится ко 2-му классу цитокинов вместе с интерлейкинами 19, 20, 22, 24, 26 и интерферонами 1-го типа (альфа, бета, эпсилон, каппа и омега), 2-го типа (гамма) и 3-го типа (лямбда, или интерлейкины 28 и 29) [9, 12, 13, 41].

IL-10 продуцируется главным образом моноцитами, макрофагами и, в меньшей степени, лимфоцитами, включая Т-хелперы типа 2 (Th2), тучными клетками, $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ регуляторными Т-клетками, цитотоксическими клетками и некоторыми субпопуляциями активированных Т- и В-лимфоцитов [1, 43]. Интерлейкин-10 может синтезироваться моноцитами в ответ на активацию PD-1. Экспрессия этого интерлейкина в обычных условиях минимальна в нестимулированных тканях и требует активации клеток обычной либо патогенной микрофлорой [3, 39].

IL-10 имеет широкий спектр действия с выраженным иммуносупрессивным эффектом: подавляет пролиферацию и активность Т-клеток, продукцию синтеза ряда цитокинов, снижает активность макрофагов и моноцитов. Снижает активность Th-1 в большей степени, чем Th-2. IL-10 может стимулировать синтез иммуноглобулина Е (IgE). В своем ингибирующем действии на клеточный иммунитет IL-10 синергичен IL-4.

Передача сигнала, опосредуемого интерлейкином-10, обеспечивается рецепторным комплексом, состоящим из 2 IL10RA (альфа-субъединиц) и 2 IL10RB (бета-субъединиц). IL-10 активирует STAT3-опосредуемый сигнальный путь. Фосфорилирование рецепторов проходит под действием киназ JAK1 и Tyk2 для альфа- и бета-субъединиц, соответственно [9, 13, 22, 33, 41].

У человека ген IL-10 находится в хромосоме 1 и содержит 5 экзонов. Это: -3575, -2763, -1082, -819 и -592. Они определены относительно их положения в последовательности гена IL-10 перед сайтом инициации транскрипции [12, 34]. Проведены исследования, где изучались ассоциации между тремя промоторными полиморфизмами -592C/A (rs1800872), -819C/T (rs1800871) и -1082A/G (rs1800896) гена интерлейкина-10 с восприимчивостью к синдрому псевдоэксфолиации (PEX), псевдоэксфолиативной глаукоме (PEXG) и первичной открытоугольной глаукоме (POAG). Результаты показали, что генотип AA SN-IL-10 -592C/A ассоциирован с PEX, генотип AA-1082A/G связан с восприимчивостью к PEXG, а генотип TT -819C / T к POAG [12, 34].

В настоящее время проведены научные исследования, раскрывающие различные свойства интерлейкина-10, и роль этого цитокина в развитии патологического процесса при онкологических, аутоиммунных, аллергических, инфекционных и других заболеваниях. Есть данные об исследовании IL-10 при меланоме, карциноме, лимфоме, системной красной волчанке, аллергическом контактном дерматите, рассеянном склерозе, астме, а также его терапевтическом применении в клинической практике при ревматоидном артрите, псориазе, болезни Крона, гепатите С [1, 3].

ЦЕЛЬ ОБЗОРА

На основе анализа современной научной литературы описать биологическую и клиническую значимость противовоспалительного цитокина — интерлейкина-10.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С помощью электронных баз — PubMed, CellPress, Uptodate, E-library, Google Scholar и ключевых слов — интерлейкин-10, цитокины, цитокиновый статус было найдено более 51 000 источников. Отобран 51 источник для анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Интерлейкин-10 обладает множественными плейотропными воздействиями на иммунорегуляцию и воспаление. После открытия интерлейкина-10 первоначально было обнаружено, что он подавляет синтез цитокинов, презентацию антигенов и активацию $CD4^+$Т-клеток. Позже было показано, что он ингибирует индукцию секреции провоспалительных цитокинов (ФНО, IL-1β, IL-12 и интерферона-гамма), опосредованную липополисахаридом и другими бактериальными продуктами через активацию Толл-подобных рецепторов на миелоидных клетках. Кроме того, IL-10 способен усиливать продукцию антагониста рецептора IL-1 и уменьшать адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам, активированным IL-1. IL-10 описан как фактор, продуцируемый мононуклеарными фагоцитами и усиливающий Т-клеточный ответ на антигены или поликлональные активаторы, т.е. является костимулятором Т-клеточной активации [21, 26].

IL-10 подавляет экспрессию молекул MHC II класса, пролиферацию Т-клеток, вызванную митогенами, а также развитие гиперчувствительности замедленного типа. В то же время

IL-10 выступает в качестве кофактора IL-2 и IL-7 в отношении пролиферации тимоцитов, служит синергистом IL-4, усиливает пролиферацию В-клеток, защищает их от апоптоза, повышает синтез IgM, IgA, IgE. В результате IL-10 способствует развитию гуморальной составляющей иммунного ответа, обусловливая антипаразитарную защиту и аллергическую реактивность организма [2, 12, 22, 34].

По мнению ряда авторов, среди идентифицированных к настоящему времени групп «генов-кандидатов», определяющих развитие атопического дерматита (АД), наибольший интерес представляют изменения нуклеотидной последовательности в генах белков цитокиновой сети, в частности в генах IL-4, IL-10, IL-13, приводящих к формированию предрасположенности к аллергическим заболеваниям, в том числе к АД, путем взаимодействия со своими рецепторами на В-клетках и активации синтеза иммуноглобулина Е [2, 12, 22, 34].

Многочисленные исследования посвящены роли интерлейкина-10 в патогенезе рака. Получены противоречивые результаты. Одни ученые полагают, что IL-10 уменьшает противоопухолевый иммунный ответ. Ряд исследований демонстрируют положительную корреляцию между уровнями IL-10 и плохим прогнозом заболевания для пациента. Это касается различных форм рака, включая меланому, рак легкого и лимфому. Некоторые исследования показывают, что IL-10 может продуцироваться самими опухолевыми клетками как механизм ухода от иммунного надзора [1, 22, 23, 31, 36, 50]. В то же время, другие ученые подтверждают выраженное противоопухолевое действие IL-10. Ряд исследований демонстрируют быстрое отторжение опухоли при усиленной секреции IL-10. Интересно, что на последующее введение тех же опухолевых клеток происходит их немедленное отторжение. Все это указывает на роль IL-10 в развитии иммунной памяти [22, 31, 36, 50].

Эффект IL-10 в отношении опухолевого роста не столь однозначен. Например, у IL-10-трансгенных мышей опухоли более агрессивны, а введение лимфоцитов от этих мышей способствует ускорению роста опухоли. Однако было показано ингибирующее действие IL-10-продуцирующих опухолевых клеток человека у иммуносупрессивных или бестимусных мышей. Таким образом, предполагается, что эффект зависит от состояния иммунокомпетентных клеток. Полученные данные о влиянии IL-10 на антигенпрезентирующую способность дендритных клеток могут быть использованы для повышения эффективности противоопухолевых вакцин [5, 7, 10, 16, 23–25, 31, 36].

Имеются исследования, где проанализирована микроанатомическая экспрессия иммуносупрессивного цитокина IL-10 в тканях легких пациентов, перенесших операцию по поводу немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). Были проведены иммуногистохимические исследования на гистологических препаратах легочной ткани, взятых из опухолевых и контрольных участков легких пациентов (n=48), перенесших операцию по поводу НМРЛ [5, 7, 9, 10, 16, 24, 25]. Чтобы понять, был ли IL-10 связан с опухолевыми клетками, ученые определили количество IL-10-позитивных клеток в препаратах легочной ткани различной локализации. Обнаружено, что количество IL-10-позитивных клеток было повышено в контрольных участках легких пациентов с аденокарциномой по сравнению с участками, пораженными опухолью, а также по сравнению с контрольными и пораженными опухолью участками легких при плоскоклеточном раке. В целом эта тенденция сохранялась у всех пациентов с НМРЛ. Кроме того, обнаружено, что мРНК не была снижена в участках, пораженных опухолью у пациентов с аденокарциномой. Это указывает на наличие ингибиторных механизмов по трансляции белка IL-10 в опухолевой ткани. У пациентов с плоскоклеточным раком наблюдалась пониженная регуляция мРНК в месте опухолевого процесса по сравнению с контрольными участками. Таким образом, обнаружена пониженная регуляция IL-10 в опухолевой ткани у пациентов с НМРЛ [5, 25]. Ученые выявили прямую положительную корреляцию между мРНК и размером опухоли у больных аденокарциномой и, в целом, у больных НМРЛ. Это указывает на возможную связь между мРНК в клетках окружающих опухоль и размером опухоли.

Чтобы лучше охарактеризовать клетки, экспрессирующие IL-10 в опухоли легкого, было проведено иммунное окрашивание тканевых препаратов анти-IL-10 и анти-CD3 антителами с целью выявления связи между IL-10 и Т-лимфоцитами при НМРЛ. Но значительной совместной локализации этих двух маркеров в легочных тканях не найдено. Кроме того, уровень маркера CD3 был повышен в ткани опухоли у пациентов, страдающих аденокарциномой. Этот факт подтверждает, что основным типом клеток, продуцирующих IL-10 в легких больных, были не Т-лимфоциты. С учетом морфологии предполагается, что эти окрашенные клетки являются макрофагами и лейкоцитами, реже — опухолевыми клетками [7, 9, 10,

16]. Представленные данные свидетельствуют о том, что IL-10 противодействует эффектам других противовоспалительных цитокинов. И это приводит к возможной резистентности опухоли к иммунотерапии.

Неоднозначна и оценка роли IL-10 при аутоиммунных заболеваниях. Например, обнаружено, что при псориазе имеется относительный дефицит экспрессии мРНК IL-10 в коже по сравнению с другими воспалительными дерматозами. У пациентов на фоне проведения антипсориатической терапии отмечалась более высокая экспрессия мРНК IL-10 мононуклеарными клетками периферической крови, чем до начала терапии. Это позволило предположить, что IL-10 может обладать антипсориатическими свойствами, поэтому были проведены исследования с подкожным введением IL-10 (8 мкг/кг/сут) в течение 24 дней у трех пациентов. Выявлена клиническая эффективность, измеряемая по объективным и субъективным показателям. Наблюдались иммуносупрессивные эффекты (угнетенная моноцитарная экспрессия HLA-DR, сниженная секреция TNF-альфа и IL-12, пониженный уровень IL-12 в плазме крови и замедленная реакция на антигены), а также сдвиг в сторону цитокинового паттерна 2-го типа (увеличение доли IL-4, IL-5 и IL-10, продуцирующих их Т-клеток, селективное повышение уровня IgE в сыворотке крови) [6]. Последующие исследования показали положительную динамику у пациентов с псориазом на лечение комбинацией IL-4, IL-10 и IL-11 [40].

В отличие от псориаза и большинства других аутоиммунных заболеваний, при системной красной волчанке (СКВ) в патогенетический механизм вовлечено перепроизводство IL-10. Увеличение IL-10 у нелеченных пациентов с СКВ впервые было описано в 1993 году. Причем уровень IL-10 в сыворотке крови положительно коррелировал с тяжестью заболевания [44].

В одной из работ ученые проанализировали, способствовала ли повышенная продукция IL-10 аномальной продукции иммуноглобулинов и аутоантител при СКВ. Роль IL-10 сравнивали с ролью IL-6, другого цитокина, который предположительно участвует в этих процессах. Спонтанная продукция in vitro IgM, IgG и IgA мононуклеарными клетками периферической крови от больных СКВ была слабо стимулирована рекомбинантным IL (rIL)-6, но сильно стимулирована рекомбинантным IL (rIL)-10. Эта продукция практически не повлияла на анти-IL-6 антитела, но значительно уменьшила анти-IL-10 антитела. Был протестирован in vivo эффект этих антител у мышей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом, которым вводили мононуклеарные клетки от больных СКВ. Анти-IL-6 незначительно повлиял на концентрацию аутоантител к человеческому иммуноглобулину в сыворотке крови мышей. Тогда как анти-IL-10 сильно ингибировал выработку аутоантител и, в меньшей степени, общего IgG человека. Эти результаты указывают на то, что при СКВ продукция иммуноглобулинов В-лимфоцитами в значительной степени зависит от IL-10, и что повышенная продукция IL-10 В-лимфоцитами и моноцитами может представлять собой основной механизм в возникновении аутоиммунных проявлений заболевания [8, 15, 29, 30, 44].

Продукция IL-10 важна при воспалительных заболеваниях кишечника, таких как болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), которые чаще встречаются в педиатрической практике. IL-10 играет особенно важную роль в поддержании гомеостаза кишечника, о чем свидетельствует хронический колит, который спонтанно развивается при повреждении гена IL-10 у мышей, находящихся в обычных условиях [27]. Обнаружена значительная корреляция между одним нуклеотидным полиморфизмом в гене IL-10 и ЯК [19]. Кроме того, нарушение продукции IL-10 было выявлено в тяжелых случаях ЯК и БК [14, 32, 28, 46]. Однако последующие клинические испытания дали в основном отрицательные результаты. С одной стороны, лечение рекомбинантным IL-10 не позволило предотвратить рецидив болезни Крона [11]. С другой стороны, многоцентровое исследование показало, что подкожное введение IL-10 пациентам с легкой и средней степенью тяжести болезни Крона было безопасным и приводило к клиническому и эндоскопическому улучшению [18]. Как считают некоторые ученые, единственный разумный способ объяснить эту разницу заключается в том, чтобы связать ее с очень сложными механизмами, регулирующими физиологическую продукцию и реакцию на IL-10, и очевидными техническими трудностями [44, 49].

Проведены исследования, которые доказывают роль IL-10 при таких распространенных заболеваниях, как внебольничная пневмония. В одном из таких исследований рассматривается роль полиморфизма гена IL-10 -1082 G/A у египетских детей с внебольничной пневмонией. В данное исследование были включены 100 пациентов с внебольничной пневмонией и 100 детей контрольной группы. Их возраст колебался от 2 месяцев до 13 лет. У 39 больных заболевание

протекало в легкой форме, у 35 — в средней и у 26 — в тяжелой. За время их пребывания в стационаре 25 пациентов были переведены в ОРИТ, 8 пациентов умерли. У 21 пациента развился тяжелый сепсис. Распределение генотипов IL-10 -1082 различалось между пациентами с внебольничной пневмонией и контрольной группой. Гомозиготный генотип AA был чаще представлен у пациентов с пневмонией (51%) по сравнению с контрольной группой (27%). Гомозиготные пациенты имели повышенный риск развития внебольничной пневмонии (в 2,8 раза), в то время как генотипы AG/GG не были репрезентативны для пациентов с данным заболеванием. У пациентов с генотипом GG частота тяжелого сепсиса была достоверно выше (54,5%), чем у пациентов с генотипами AG (28,9%) и AA (7,8%). Генотип AA был защитным фактором от тяжелого сепсиса. Распределение генотипов у пациентов, поступивших в ОРИТ во время пребывания в стационаре, было следующим: генотип AA — 9,8%, генотип AG — 34% и генотип GG — 63,6%. Генотип GG нес риск поступления в ОРИТ, а генотип AA был протективным. Госпитальная летальность находилась в значимой корреляции с генотипом GG (36%), в то время как у пациентов с генотипом AG и AA встречалась намного реже. Интересно, что у пациентов с генотипом GG уровень IL-10 в сыворотке крови был достоверно выше по сравнению с пациентами с генотипом AG и генотипом AA [20, 35, 37, 48, 51]. Предполагается, что генетическая информация будет использоваться в будущем клиницистами для определения различных подтипов заболевания и верификации пациентов с внебольничной пневмонией в соответствии с их риском неблагоприятного исхода. Кроме того, генотипирование будет использоваться для определения оптимальных лекарственных средств и их дозировки для лечения пациентов и минимизации побочных эффектов.

Вклад IL-10 в иммунный ответ при респираторных инфекциях был оценен и на других моделях. Экспериментальные работы показывают, что отсутствие IL-10 на ранних стадиях пневмококковой пневмонии чаще всего приводит к летальному исходу, что обусловлено избыточным рекрутированием нейтрофилов в легкие и продукцией провоспалительных цитокинов, усиливающих воспалительную реакцию. Авторы пришли к выводу, что IL-10 играет ключевую роль в регуляции иммунного ответа против Streptococcus pneumonia [38, 42, 45, 47].

При энцефалопатиях у доношенных новорожденных детей экспрессия рецепторов к IL-10 в клетках мозга способствует выживанию нейронов и нейроглии посредством блокирования апоптоза данных клеток, снижения уровня провоспалительных цитокинов и экспрессии рецепторов к данным цитокинам, а также посредством уменьшения синтеза оксида азота. Таким образом, интерлейкин-10 снижает деструктивные процессы в мозговой ткани при нейродегенеративных заболеваниях [4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные экспериментальные, клинические и лабораторные исследования IL-10 при онкологических, аутоиммунных, аллергических, инфекционных и других заболеваниях позволяют сделать вывод о его роли в развитии и исходе патологического процесса в зависимости от полиморфизма гена IL-10, а также о его парадоксальном влиянии на те или иные заболевания. IL-10 служит важнейшим регулятором иммунного ответа, подавляющим активность макрофагов и Th1-клеток и обеспечивающим реализацию некоторых биологических эффектов Th2. Противовоспалительный цитокин IL-10 обладает способностью подавлять иммунное воспаление и является важнейшим регулятором цитокиногенеза, во многом определяющим направленность иммунных реакций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дементьева Е.А., Гурина О.П. Иммунологические изменения, сопровождающие развитие экспериментального неопластического процесса. Педиатр. 2015; 6(2): 96–108. DOI: 10.17816/PED6296-108.
2. Дементьева Е.А., Гурина О.П., Блинов А.Е., Варламова О.Н., Блинов Г.А., Степанова А.А. Особенности клеточного и гуморального иммунитета при атопическом дерматите у детей первого года жизни. Педиатр. 2019; 10(6): 35–44. DOI: 10.17816/PED5495-103.
3. Калюжная Л.И., Земляной Д.А. Нарушения теплообмена и лихорадка. Педиатр. 2015; 6(1): 124–33. DOI: 10.17816/PED61124-133.
4. Панова М.С., Панченко А.С. Роль цитокинов и их генетического полиморфизма в развитии гипоксически-ишемической энцефалопатии у доношенных новорожденных детей. Педиатр. 2017; 8(6): 99–104. DOI: 10.17816/PED8699-104.
5. Almatroodi S., McDonald C., Darby I., Pouniotis D. Characterization of M1/M2 tumour-associated macrophages (TAMs) and Th1/Th2 cytokine profiles in patients with NSCLC. Cancer Microenviron. 2016; 9 (1): 1–11. DOI: 10.1007/s12307-015-0174-x.

6. Asadullah K., Sterry W., Stephanek K., Jasulaitis D., Leupold M., Audring H. et al. IL-10 is a key cytokine in psoriasis. Proof of principle by IL-10 therapy: a new therapeutic approach. J Clin Invest. 1998; 101: 783–94. DOI: 10.1172/jc11476.
7. Banat G-A., Tretyn A., Pullamsetti S.S., Wilhelm J., Weigert A., Olesch C., Ebel K., Stiewe T., Grimminger F., Seeger W. Immune and inflammatory cell composition of human lung cancer stroma. PLoS One. 2015; 10(9): e0139073. DOI: 10.1371/journal.pone.0139073.
8. Blair P.A., Norena L.Y., Flores-Borja F., Rawlings D.J., Isenberg D.A., Ehrenstein M.R. et al. CD19(+) CD24(hi)CD38(hi) B cells exhibit regulatory capacity in healthy individuals but are functionally impaired in systemic Lupus Erythematosus patients. Immunity. 2010; 32: 129–40. DOI: 10.3892/mmr.2017.738.
9. Chaudhry A., Samstein R.M., Treuting P., Liang Y., Pils M.C., Heinrich J-M., Jack R.S., Wunderlich F.T., Brüning J.C., Müller W. Interleukin-10 signaling in regulatory T cells is required for suppression of Th17 cell-mediated inflammation. Immunity. 2011; 34 (4): 566–78**.** DOI: 10.1007/978-1-4614-7953-6_1.
10. Chen S., Ni G., Wu X., Zhu B., Liao Z., Wang Y., Liu X. Blocking IL-10 signalling at the time of immunization renders the tumour more accessible to T cell infiltration in mice. Cell Immunol. 2016; 300: 9–17. DOI: 10.1016/j.cellimm.2015.11.002.
11. Colombel J.F., Rutgeerts P., Malchow H., Jacyna M., Nielsen O.H., Rask-Madsen J. et al. Interleukin 10 (Tenovil) in the prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. Gut. 2001; 49: 42–6. DOI: 10.1136/gut.49.1.42.
12. Commins S., Steinke J.W., Borish L. The extended IL-10 superfamily: IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26, IL-28, and IL-29. J Allergy Clin Immunol. 2008; 121: 1108–11. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.02.026.
13. Corre B., Perrier J.,Khouri M., Cerboni S., Pellegrini S., Michel F. Type I interferon potentiates T-cell receptor mediated induction of IL-10 — producing $CD4^{+}$T cells. Eur J Immunol. 2013; 43(10): 2730–40. DOI: 10.1002/eji.201242977.
14. Correa I., Veny M., Esteller M., Pique J.M., Yague J., Panes J., et al. Defective IL-10 production in severe phenotypes of Crohn's disease. J Leukoc Biol. 2009; 85: 896–903. DOI: 10.1189/jlb.1108698.
15. David J. DiLillo, Takashi Matsushita, Thomas F. Tedder. B10 cells and regulatory B cells balance immune responses during inflammation, autoimmunity, and cancer. Annals Of The New York Academy Of Sciences. 2010: 38–57. DOI: 10.1111/j.1749–6632.2009.05137.x.
16. Dennis K.L., Blatner N.R., Gounari F., Khazaie K. Current status of IL-10 and regulatory T-cells in cancer. Curr Opin Oncol. 2013; 25(6): 637. DOI: 10.1097/CCO. 0000000000000006.
17. Eskdale J., Kube D., Tesch H., Gallagher G. Mapping of the human IL10 gene and further characterization of the 5' flanking sequence. Immunogenetics. 1997; 46: 120–8.
18. Fedorak R.N., Gangl A., Elson C.O., Rutgeerts P., Schreiber S., Wild G. et al. Recombinant human interleukin 10 in the treatment of patients with mild to moderately active Crohn's disease. The Interleukin 10 Inflammatory Bowel Disease Cooperative Study Group. Gastroenterology. 2000; 119: 1473–82.
19. Franke A., Balschun T., Karlsen T.H., Sventoraityte J., Nikolaus S., Mayr G., et al. Sequence variants in IL10, ARPC2 and multiple other loci contribute to ulcerative colitis susceptibility. Nat Genet. 2008; 40: 1319–23.
20. Gallagher P.M., Lowe G., Fitzgerald T., Bella A., Groene M., McElvaney N.G., et al. Association of IL-10 polymorphism with severity of illness in community acquired pneumonia. Thorax. 2003; 58(2): 154–6. DOI: 10.1136/thorax.58.2.154.
21. Hammer M., Mages J., Dietrich H., Schmitz F., Striebel F., Murray P. J., Wagner H., Lang R. Control of dual-specificity phosphatase-1 expression in activated macrophages by IL-10. European Journal of Immunology. 2005; 35(10): 2991—3001. DOI: 10.1002/eji.200526192.
22. Hedrich C.M., Bream J.H. Cell type-specific regulation of IL-10 expression in inflammation and disease. Immunol. Res. 2010; 47: 185–206. DOI: 10.1007/s12026-009-8150-5.
23. Hölsken O., Miller M., Cerwenka A. Exploiting natural killer cells for therapy of melanoma, J. Dtsch. Dermatol. Ges. 2015; 13: 23–8. DOI: 10.1111/ddg.12557.
24. Jaeseung Lim. Harnessing Natural Killer Cells' Killing Function in Cancer. Second Generation Cell and Gene-based Therapies. 2020: 91–155. DOI: 10.1016/B978-0-12-812034-7.00005-4.
25. Julius Malte Vahl, Juliane Friedrich, Susanne Mittler, Sonja Trump, Lisanne Heim, Katerina Kachler. Interleukin-10-regulated tumour tolerance in non-small cell lung cancer. British Journal of Cancer. 2017; 117(11): 1644–55. DOI: 10.1038/bjc.2017.336.
26. Kremlev S.G., Palmer C. Interleukin-10 inhibits endotoxin-induced pro-inflammatory cytokines in microglial cell cultures. J Neuroimmunol. 2005; 162(1–2): 71–80. DOI: 10.1007/BF00185297.
27. Kuhn R., Lohler J., Rennick D., Rajewsky K., Muller W. Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis. Cell. 1993; 75: 263–74.
28. Ljuca F., Gegic A., Salkic N.N., Pavlovic-Calic N. Circulating cytokines reflect mucosal inflammatory status in patients with Crohn's disease. Dig Dis Sci. 2010; 55: 2316–26. DOI: 10.1007/s10620–009–1016–9.
29. Llorente L., Richaud-Patin Y., Wijdenes J., Alcocer-Varela J., Maillot M.C., Durand-Gasselin I. et al. Spontaneous production of interleukin-10 by B lymphocytes and monocytes in systemic lupus erythematosus. Eur Cytokine Netw. 1993; 4: 421–27.
30. Llorente L., Zou W., Levy Y., Richaud-Patin Y., Wijdenes J., Alcocer-Varela J. et al. Role of interleukin 10 in the B lymphocyte hyperactivity and autoantibody production of human systemic lupus erythematosus. J Exp Med. 1995; 181: 839–44.

31. Mannino M.H., Zhu Z., Xiao H., Bai Q., Wakefield M.R., Fang Y. The paradoxical role of IL-10 in immunity and cancer. Cancer Lett. 2015; 367(2): 103–7.
32. Meresse B., Rutgeerts P., Malchow H., Dubucquoi S., Dessaint J.P., Cohard M. et al. Low ileal interleukin 10 concentrations are predictive of endoscopic recurrence in patients with Crohn's disease. Gut. 2002; 50: 25–8. DOI: 10.1136/gut.50.1.25.
33. Moore K.W., de Waal Malefyt R., Coffman R.L., O'Garra A. Interleukin-10 and the Interleukin-10 Receptor. Annual Review of Immunology. 2001; 19: 683–765. DOI: 10.1146/annurev.immunol.19.1.683.
34. Mosser D.M., Zhang X. Interleukin-10: New Perspectives on an Old Cytokine. Immunological Reviews. 2008; 226: 205–18. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2008.00706.x.
35. Neuman M.I., Monuteaux M.C., Scully K.J., Bachur R.G. Prediction of pneumonia in a pediatric emergency department. Pediatrics. 2011; 128(2): 246–53. DOI: 10.1542/peds.2010-3367.
36. Oseguera C.A.V., Spencer J.V. CmvIL-10 stimulates the invasive potential of MDA-MB-231 breast cancer cells. PLoS ONE. 2014; 9(2): e88708. DOI: 10.1371/journal.pone.0088708.
37. Pan W., Zhang A.Q., Yue C.L., Gao J.N., Zeng L., Gu W. et al. Association between interleukin-10 polymorphisms and sepsis: a meta-analysis. Epidemiol Infect. 2015; 143: 366–75. DOI: 10.1017/S0950268814000703.
38. Peñaloza H.F., Nieto P.A., Muñoz-Durango N., Salazer-Echegarai F.J., Torres J., Parga M.J., et al. Interleukin-10 plays a key role in the modulation of neutrophils recruitment and lung inflammation during infection by Streptococcus pneumoniae. Immunology. 2015; 146(1): 100–12. DOI: 10.1111/imm.12486.
39. Pestka S., Krause C. D., Sarkar D., Walter M. R., Shi Y., Fisher P. B. Interleukin-10 and related cytokines and receptors. Annual Review of Immunology. 2004; 22(1): 929–79.
40. Roberti M.L., Ricottini L., Capponi A., Sclauzero E., Vicenti P., Fiorentini E. et al. Immunomodulating treatment with low dose interleukin-4, interleukin-10 and interleukin-11 in psoriasis vuigaris. J Biol Regull Homeost Agents. 2014; 28: 133–9.
41. Rutz S., Ouyang W. Regulation of Interleukin-10 Expression. Adv Exp Med Biol. 2016; 941: 89–116. DOI: 10.1007/978-94-024-0921-5_5.
42. Said E.A., Dupuy F.P., Trautmann L., Shi Y., El-Far M., Hill B. J. et al. Programmed death-1-induced interleukin-10 production by monocytes impairs $CD4^+$T cell activation during HIV infection. Nature Medicine. 2010; 16(4): 452–9. DOI: 10.1038/nm.2106.
43. Saraiva M., O'Garra A. The Regulation of IL-10 Production by Immune Cells. Nature Reviews Immunology. 2010; 10: 170–181. DOI: 10.1038/nri2711.
44. Saxena Ankit, Khosraviani Sam, Noel Sanjeev, Mohan Divya, Donner Thomas, Hamad Abdel Rahim A. Interleukin-10 paradox: A potent immunoregulatory cytokine that has been difficult to harness for immunotherapy. Cytokine. 2015; 74(1): 27–34. DOI: 10.1016/j.cyto.2014.10.031.
45. Schaaf B.M., Boehmke F., Esnaashari H. et al. Pneumococcal septic shock is associated with the interleukin-10–1082 gene promoter polymorphism. Am J Respir Crit Care Med. 2003; 168(4): 476–80. DOI: 10.1164/rccm.200210-1164OC.
46. Schreiber S., Heinig T., Thiele H.G., Raedler A. Immunoregulatory role of interleukin 10 in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 1995; 108(5): 1434–44. DOI: 10.1016/0016-5085(95)90692-4.
47. Schulte L.N., Eulalio A., Mollenkopf H.J., Reinhardt R., Vogel J. Analysis of the host microRNA response to Salmonella uncovers the control of major cytokines by the let-7 family. EMBO J. 2011; 30(10): 1977–89. DOI: 10.1038/emboj.2011.94.
48. Seham F. Azab, Mohamed A. Abdalhady, Hosam F. Elsaadany, Mohamed A. Elkomi, Eman M. Interleukin-10–1082 G/A gene polymorphisms in Egyptian children with CAP. Medicine. 2016; 95(26): e4013. DOI: 10.1097/MD.0000000000004013.
49. Shouval D.S., Biswas A., Goettel J.A., McCann K., Conaway E., Redhu N.S., et al. Interleukin-10 receptor signaling in innate immune cells regulates mucosal immune tolerance and anti-inflammatory macrophage function. Immunity. 2014; 40: 706–19. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.03.011.
50. Shouval D.S., Ouahed J., Biswas A., Goettel J.A., Horwitz B.H., Klein C., et al. Interleukin 10 receptor signaling: master regulator of intestinal mucosal homeostasis in mice and humans. Adv. Immunol. 2014; 122: 177–210. DOI: 10.1016/B978-0-12-800267-4.00005-5.
51. Teepe J., Grigoryan L., Verheij T.J. Determinants of community-acquired pneumonia in children and young adults in primary care. Eur Respir J. 2010; 35(5): 1113–7. DOI: 10.1183/09031936.00101509.

REFERENCES

1. Dement'yeva Ye.A., Gurina O.P. Immunologicheskiye izmeneniya, soprovozhdayushchiye razvitiye eksperimental'nogo neoplasticheskogo protsessa. [Immunological changes accompanying the development of the experimental neoplastic process]. Pediatr. 2015; 6(2): 96–108. DOI: 10.17816/PED6296–108. (In Russian).
2. Dement'yeva Ye.A., Gurina O.P., Blinov A.Ye., Varlamova O.N., Blinov G.A., Stepanova A.A. Osobennosti kletochnogo i gumoral'nogo immuniteta pri atopicheskom dermatite u detey pervogo goda zhizni. [Features of cellular and humoral immunity in atopic dermatitis in children of the first year of life]. Pediatr. 2019; 10(6): 35–44. DOI: 10.17816/PED5495-103. (In Russian).
3. Kalyuzhnaya L.I., Zemlyanoy D.A. Narusheniya teploobmena i likhoradka. [Heat transfer disorders and

fever]. Pediatr. 2015; 6(1): 124–33. DOI: 10.17816/PED61124–133. (In Russian).
4. Panova M.S., Panchenko A.S. Rol' tsitokinov i ikh geneticheskogo polimorfizma v razvitii gipoksicheski-ishemicheskoy entsefalopatii u donoshennykh novorozhdennykh detey. [The role of cytokines and their genetic polymorphism in the development of hypoxic-ischemic encephalopathy in full-term newborns]. Pediatr. 2017; 8(6): 99–104. DOI: 10.17816/PED8699-104. (In Russian).
5. Almatroodi S., McDonald C., Darby I., Pouniotis D. Characterization of M1/M2 tumour-associated macrophages (TAMs) and Th1/Th2 cytokine profiles in patients with NSCLC. Cancer Microenviron. 2016; 9 (1): 1–11. DOI: 10.1007/s12307-015-0174-x.
6. Asadullah K., Sterry W., Stephanek K., Jasulaitis D., Leupold M., Audring H. et al. IL-10 is a key cytokine in psoriasis. Proof of principle by IL-10 therapy: a new therapeutic approach. J Clin Invest. 1998; 101: 783–94. DOI: 10.1172/jc11476.
7. Banat G-A., Tretyn A., Pullamsetti S.S., Wilhelm J., Weigert A., Olesch C., Ebel K., Stiewe T., Grimminger F., Seeger W. Immune and inflammatory cell composition of human lung cancer stroma. PLoS One. 2015; 10(9): e0139073. DOI: 10.1371/journal.pone.0139073.
8. Blair P.A., Norena L.Y., Flores-Borja F., Rawlings D.J., Isenberg D.A., Ehrenstein M.R., et al. CD19(+) CD24(hi)CD38(hi) B cells exhibit regulatory capacity in healthy individuals but are functionally impaired in systemic Lupus Erythematosus patients. Immunity. 2010; 32: 129–40. DOI: 10.3892/mmr.2017.738.
9. Chaudhry A., Samstein R.M., Treuting P., Liang Y., Pils M.C., Heinrich J-M., Jack R.S., Wunderlich F.T., Brüning J.C., Müller W. Interleukin-10 signaling in regulatory T cells is required for suppression of Th17 cell-mediated inflammation. Immunity. 2011; 34 (4): 566–78**.** DOI: 10.1007/978-1-4614-7953-6_1.
10. Chen S., Ni G., Wu X., Zhu B., Liao Z., Wang Y., Liu X. Blocking IL-10 signalling at the time of immunization renders the tumour more accessible to T cell infiltration in mice. Cell Immunol. 2016; 300: 9–17. DOI: 10.1016/j.cellimm.2015.11.002.
11. Colombel J.F., Rutgeerts P., Malchow H., Jacyna M., Nielsen O.H., Rask-Madsen J., et al. Interleukin 10 (Tenovil) in the prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. Gut. 2001; 49: 42–6. DOI: 10.1136/gut.49.1.42.
12. Commins S., Steinke J.W., Borish L. The extended IL-10 superfamily: IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26, IL-28, and IL-29. J Allergy Clin Immunol. 2008; 121: 1108–11. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.02.026.
13. Corre B., Perrier J.,Khouri M., Cerboni S., Pellegrini S., Michel F. Type I interferon potentiates T-cell receptor mediated induction of IL-10 — producing CD4+T cells. Eur J Immunol. 2013; 43(10): 2730–40. DOI: 10.1002/eji.201242977.
14. Correa I., Veny M., Esteller M., Pique J.M., Yague J., Panes J. et al. Defective IL-10 production in severe phenotypes of Crohn's disease. J Leukoc Biol. 2009; 85: 896–903. DOI: 10.1189/jlb.1108698.
15. David J. DiLillo, Takashi Matsushita, Thomas F. Tedder. B10 cells and regulatory B cells balance immune responses during inflammation, autoimmunity, and cancer. Annals Of The New York Academy Of Sciences. 2010: 38–57. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.05137.x.
16. Dennis K.L., Blatner N.R., Gounari F., Khazaie K. Current status of IL-10 and regulatory T-cells in cancer. Curr Opin Oncol. 2013; 25(6): 637. DOI: 10.1097/CCO. 0000000000000006.
17. Eskdale J., Kube D., Tesch H., Gallagher G. Mapping of the human IL10 gene and further characterization of the 5' flanking sequence. Immunogenetics. 1997; 46: 120–8.
18. Fedorak R.N., Gangl A., Elson C.O., Rutgeerts P., Schreiber S., Wild G., et al. Recombinant human interleukin 10 in the treatment of patients with mild to moderately active Crohn's disease. The Interleukin 10 Inflammatory Bowel Disease Cooperative Study Group. Gastroenterology. 2000; 119: 1473–82.
19. Franke A., Balschun T., Karlsen T.H., Sventoraityte J., Nikolaus S., Mayr G., et al. Sequence variants in IL-10, ARPC2 and multiple other loci contribute to ulcerative colitis susceptibility. Nat Genet. 2008; 40: 1319–23.
20. Gallagher P.M., Lowe G., Fitzgerald T., Bella A., Groene M., McElvaney N.G., et al. Association of IL-10 polymorphism with severity of illness in community acquired pneumonia. Thorax. 2003; 58(2): 154–6. DOI: 10.1136/thorax.58.2.154.
21. Hammer M., Mages J., Dietrich H., Schmitz F., Striebel F., Murray P. J., Wagner H., Lang R. Control of dual-specificity phosphatase-1 expression in activated macrophages by IL-10. European Journal of Immunology. 2005; 35(10): 2991—3001. DOI: 10.1002/eji.200526192.
22. Hedrich C.M., Bream J.H. Cell type-specific regulation of IL-10 expression in inflammation and disease. Immunol. Res. 2010; 47: 185–206. DOI: 10.1007/s12026–009–8150–5.
23. Hölsken O., Miller M., Cerwenka A. Exploiting natural killer cells for therapy of melanoma, J. Dtsch. Dermatol. Ges. 2015; 13: 23–8. DOI: 10.1111/ddg.12557.
24. Jaeseung Lim. Harnessing Natural Killer Cells' Killing Function in Cancer. Second Generation Cell and Gene-based Therapies. 2020: 91–155. DOI: 10.1016/B978-0-12-812034-7.00005-4.
25. Julius Malte Vahl, Juliane Friedrich, Susanne Mittler, Sonja Trump, Lisanne Heim, Katerina Kachler. Interleukin-10-regulated tumour tolerance in non-small cell lung cancer. British Journal of Cancer. 2017; 117(11): 1644–55. DOI: 10.1038/bjc.2017.336.
26. Kremlev S.G., Palmer C. Interleukin-10 inhibits endotoxin-induced pro-inflammatory cytokines in microglial cell cultures. J Neuroimmunol. 2005; 162(1–2): 71–80. DOI: 10.1007/BF00185297.

27. Kuhn R., Lohler J., Rennick D., Rajewsky K., Muller W. Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis. Cell. 1993; 75: 263–74.
28. Ljuca F., Gegic A., Salkic N.N., Pavlovic-Calic N. Circulating cytokines reflect mucosal inflammatory status in patients with Crohn's disease. Dig Dis Sci. 2010; 55: 2316–26. DOI: 10.1007/s10620-009-1016-9.
29. Llorente L., Richaud-Patin Y., Wijdenes J., Alcocer-Varela J., Maillot M.C., Durand-Gasselin I. et al. Spontaneous production of interleukin-10 by B lymphocytes and monocytes in systemic lupus erythematosus. Eur Cytokine Netw. 1993; 4: 421–27.
30. Llorente L., Zou W., Levy Y., Richaud-Patin Y., Wijdenes J., Alcocer-Varela J. et al. Role of interleukin 10 in the B lymphocyte hyperactivity and autoantibody production of human systemic lupus erythematosus. J Exp Med. 1995; 181: 839–44.
31. Mannino M.H., Zhu Z., Xiao H., Bai Q., Wakefield M.R., Fang Y. The paradoxical role of IL-10 in immunity and cancer. Cancer Lett. 2015; 367(2): 103–7.
32. Meresse B., Rutgeerts P., Malchow H., Dubucquoi S., Dessaint J.P., Cohard M., et al. Low ileal interleukin 10 concentrations are predictive of endoscopic recurrence in patients with Crohn's disease. Gut. 2002; 50: 25–8. DOI: 10.1136/gut.50.1.25.
33. Moore K.W., de Waal Malefyt R., Coffman R.L., O'Garra A. Interleukin-10 and the Interleukin-10 Receptor. Annual Review of Immunology. 2001; 19: 683–765. DOI: 10.1146/annurev.immunol.19.1.683.
34. Mosser D.M., Zhang X. Interleukin-10: New Perspectives on an Old Cytokine. Immunological Reviews. 2008; 226: 205–18. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2008.00706.x.
35. Neuman M.I., Monuteaux M.C., Scully K.J., Bachur R.G. Prediction of pneumonia in a pediatric emergency department. Pediatrics. 2011; 128(2): 246–53. DOI: 10.1542/peds.2010-3367.
36. Oseguera C.A.V., Spencer J.V. CmvIL-10 stimulates the invasive potential of MDA-MB-231 breast cancer cells. PLoS ONE. 2014; 9(2): e88708. DOI: 10.1371/journal.pone.0088708.
37. Pan W., Zhang A.Q., Yue C.L., Gao J.N., Zeng L., Gu W. et al. Association between interleukin-10 polymorphisms and sepsis: a meta-analysis. Epidemiol Infect. 2015; 143: 366–75. DOI: 10.1017/S0950268814000703.
38. Peñaloza H.F., Nieto P.A., Muñoz-Durango N., Salazer-Echegarai F.J., Torres J., Parga M.J. et al. Interleukin-10 plays a key role in the modulation of neutrophils recruitment and lung inflammation during infection by Streptococcus pneumoniae. Immunology. 2015; 146(1): 100–12. DOI: 10.1111/imm.12486.
39. Pestka S., Krause C.D., Sarkar D., Walter M.R., Shi Y., Fisher P. B. Interleukin-10 and related cytokines and receptors. Annual Review of Immunology. 2004; 22(1): 929–79.
40. Roberti M.L., Ricottini L., Capponi A., Sclauzero E., Vicenti P., Fiorentini E., et al. Immunomodulating treatment with low dose interleukin-4, interleukin-10 and interleukin-11 in psoriasis vuigaris. J Biol Regull Homeost Agents. 2014; 28: 133–9.
41. Rutz S., Ouyang W. Regulation of Interleukin-10 Expression. Adv Exp Med Biol. 2016; 941: 89–116. DOI: 10.1007/978-94-024-0921-5_5.
42. Said E.A., Dupuy F.P., Trautmann L., Shi Y., El-Far M., Hill B. J. et al. Programmed death-1-induced interleukin-10 production by monocytes impairs $CD4^+$T cell activation during HIV infection. Nature Medicine. 2010; 16(4): 452–9. DOI: 10.1038/nm.2106.
43. Saraiva M., O'Garra A. The Regulation of IL-10 Production by Immune Cells. Nature Reviews Immunology. 2010; 10: 170–181. DOI: 10.1038/nri2711.
44. Saxena Ankit, Khosraviani Sam, Noel Sanjeev, Mohan Divya, Donner Thomas, Hamad Abdel Rahim A. Interleukin-10 paradox: A potent immunoregulatory cytokine that has been difficult to harness for immunotherapy. Cytokine. 2015; 74(1): 27–34. DOI: 10.1016/j.cyto.2014.10.031.
45. Schaaf B.M., Boehmke F., Esnaashari H. et al. Pneumococcal septic shock is associated with the interleukin-10–1082 gene promoter polymorphism. Am J Respir Crit Care Med. 2003; 168(4): 476–80. DOI: 10.1164/rccm.200210-1164OC.
46. Schreiber S., Heinig T., Thiele H.G., Raedler A. Immunoregulatory role of interleukin 10 in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 1995; 108(5): 1434–44. DOI: 10.1016/0016-5085(95)90692-4.
47. Schulte L.N., Eulalio A., Mollenkopf H.J., Reinhardt R., Vogel J. Analysis of the host microRNA response to Salmonella uncovers the control of major cytokines by the let-7 family. EMBO J. 2011; 30(10): 1977–89. DOI: 10.1038/emboj.2011.94.
48. Seham F. Azab, Mohamed A. Abdalhady, Hosam F. Elsaadany, Mohamed A. Elkomi, Eman M. Interleukin-10–1082 G/A gene polymorphisms in Egyptian children with CAP. Medicine. 2016; 95(26): e4013. DOI: 10.1097/MD.0000000000004013.
49. Shouval D.S., Biswas A., Goettel J.A., McCann K., Conaway E., Redhu N.S., et al. Interleukin-10 receptor signaling in innate immune cells regulates mucosal immune tolerance and anti-inflammatory macrophage function. Immunity. 2014; 40: 706–19. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.03.011.
50. Shouval D.S., Ouahed J., Biswas A., Goettel J.A., Horwitz B.H., Klein C., et al. Interleukin 10 receptor signaling: master regulator of intestinal mucosal homeostasis in mice and humans. Adv. Immunol. 2014; 122: 177–210. DOI: 10.1016/B978-0-12-800267-4.00005-5.
51. Teepe J., Grigoryan L., Verheij T.J. Determinants of community-acquired pneumonia in children and young adults in primary care. Eur Respir J. 2010; 35(5): 1113–7. DOI: 10.1183/09031936.00101509.