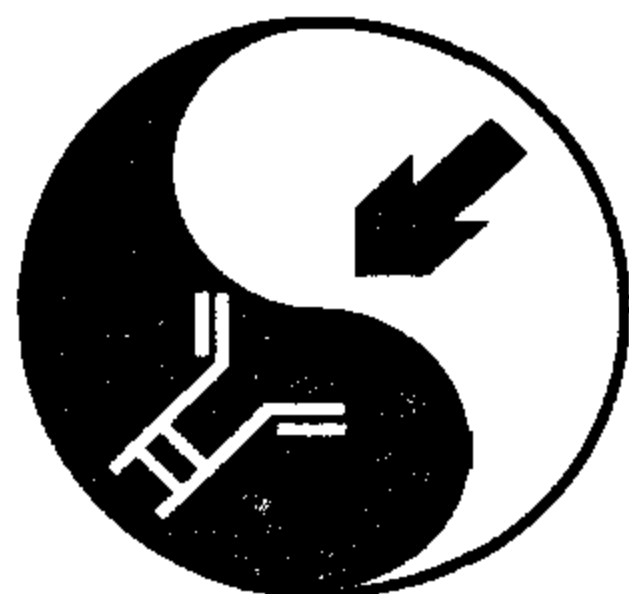


**РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК**  
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ  
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ  
КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ

# СИСТЕМА ЦИТОКИНОВ



## ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Под редакцией  
академика РАМН *В.А. Козлова*,  
доктора медицинских наук, профессора *С.В. Сенникова*



НОВОСИБИРСК  
"НАУКА"  
2004

**О.Т. Кудаева, О.П. Колесникова**

*НИИ клинической иммунологии СО РАМН, г. Новосибирск*

**ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ  
ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ И БАЛАНС ПРО-  
И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ.  
МОДЕЛЬ РТПХ**

**Введение**

Первоначально феномен трансплантационного иммунитета — иммунных процессов, связанных с генетическими различиями между донором и реципиентом — при пересадках тканей относили только к реакциям “хозяина”, направленным против чужеродного трансплантата. В дальнейшем стало очевидно, что такая реакция возможна и со стороны трансплантата. Реакция трансплантат против хозяина (РТПХ) представляет собой иммунную реакцию клеточного типа, развивающуюся при трансплантации зрелых Т-лимфоцитов неспособному к их отторжению хозяину в условиях тканевой несовместимости донора и реципиента [5]. Существует несколько ситуаций, при которых возможно ее развитие: введение лимфоидных клеток несовместимым новорожденным или взрослым иммунокомпromетированным реципиентам (недостаточность Т-системы различной этиологии, облучение, введение цитостати-

ческих препаратов), полуаллогенный перенос лимфоцитов родительских линий гибридам первого поколения. Реакция трансплантат против хозяина является самым частым и тяжелым осложнением при аллогенной трансплантации костного мозга (ТКМ), активно используемой в настоящее время для терапии многих заболеваний, включая лейкозы и аутоиммунные болезни [11, 48]. Ситуация осложняется развитием так называемой сингенной РТПХ при трансплантации совместимого костного мозга реципиенту, предварительно подвергнутому химиотерапии или облучению [32]. В зависимости от многих факторов и в первую очередь от степени тканевой несовместимости РТПХ может протекать по двум сценариям и реализовываться в виде острой или хронической формы. Острая РТПХ обусловлена различием донора и реципиента по антигенам МНС класса I и II, приводит к выраженной цитотоксической реакции трансплантационных клеток против тканей хозяина и часто заканчивается гибелью реципиента. Хроническая РТПХ, возникающая при различиях по антигенам МНС класса II или при терапевтических воздействиях, направленных на ослабление тяжести острой РТПХ, характеризуется сравнительно низкой летальностью, более разнообразна по иммунным механизмам и соответственно по клиническим проявлениям: могут наблюдаться нарушения гемо- и иммунопоэза, сопровождающиеся как иммунодефицитными состояниями, так и лимфопролиферативными процессами и аутоиммунными расстройствами, возникают поражения кожи, кишечника и других внутренних органов [5].

Выраженность и характер развития РТПХ, как и других многокомпонентных и многоступенчатых иммунных процессов, находится под регулирующим влиянием системы цитокинов. Реакция трансплантат против хозяина вызывает поистине “цитокиновую бурю”, характеризующуюся резким изменением уровня и спектра продуцируемых цитокинов [27, 29]. Особенно важна в развитии той или иной формы реакции преимущественная активация Th1 или Th2 типа и соответственно баланс про- и противовоспалительных цитокинов.

### **Индукция РТПХ**

Перенос лимфоидных клеток генетически несовместимому реципиенту индуцирует развитие РТПХ в случае неспособности последнего по тем или иным причинам отторгнуть трансплантат. Несмотря на множество факторов, определяющих течение реакции (степень генетической несовместимости донора и реципиента, коли-

чество, фенотип и функциональная активность трансплантированных клеток, выраженность иммунологической неотвечаемости реципиента и т.д.), и в силу этого многочисленных особенностей течения реакции в каждом конкретном случае существуют общие закономерности развития РТПХ, сопровождающиеся фазовыми изменениями продукции цитокинов.

Ранняя фаза и острой, и хронической РТПХ протекает похоже. Пусковым событием является распознавание CD4<sup>+</sup>-клетками донора аллоантигенов хозяина. Первое событие, следующее за этим — активация продукции IL-2. Трансгенные мыши, Т-лимфоциты которых несут одну TCR- $\beta$  цепь, обладают сниженным разнообразием TCR, демонстрируют слабую продукцию IL-2 в MLC и не способны развивать выраженную РТПХ [68]. Концентрация IL-2 достигает максимума через 24–48 ч после индукции РТПХ, причем в продукции этого цитокина участвуют и Th-клетки хозяина [16, 27, 29, 34]. Повышение уровня IL-2 приводит к усилению экспрессии IL-2 рецепторов и Т-клеточной пролиферации [44]. Однако короткий курс больших доз экзогенного IL-2 в момент трансплантации костного мозга приводит к отмене развития РТПХ, возможно, благодаря возрастанию популяции CD3<sup>+</sup>CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup> клеток хозяина, регистрируемой селезенки на 3–4-й день после трансплантации, которая, как было показано, ингибирует РТПХ [6].

Через 2 дня на фоне резкого повышения IL-2 mRNA начинается увеличение IL-10 и IL-4 mRNA [72]. Через неделю IL-4 mRNA повышена по-прежнему, тогда как IL-10 mRNA продолжает возрастать. В это время IL-2 mRNA не отличается от такового в группе контрольных животных [34]. На протяжении этого периода IFN- $\gamma$  mRNA не отличается от контроля, хотя, по-видимому, оказывает определенное влияние на течение реакции: эксперименты с нокаутными мышами показали, что в отсутствие IFN- $\gamma$  продукция IL-2 донорскими клетками более выражена, а реакция протекает более остро [55]. Еще большее значение имеет продукция IL-4, так как при отсутствии IL-4 реакция не развивается [55]. Донорские Т-клетки активно продуцируют MIP-1 $\alpha$ , что ведет к усилению рециркуляции CD8<sup>+</sup>, но не CD4<sup>+</sup>-клеток донора [75]. Изменение уровня цитокинов в это время приводит к активации воспалительных эффекторных клеток и В-лимфоцитов хозяина. Наблюдается бурная пролиферация в лимфоидных органах и ретикулоэндотелиальной системе, в результате чего происходит увеличение лимфатических узлов, селезенки и печени. Развитие в дальнейшем той или иной формы РТПХ определяется в первую неделю после переноса [5, 87].

## Острая РТПХ

Острая форма реакции возникает при трансплантации иммунологически компетентных Т-клеток при различиях донора и реципиента по антигенам МНС I и II класса. В эксперименте на мышах острая РТПХ в полуаллогенной системе возникает при следующих сочетаниях родитель → реципиент: (C57Bl/6 → (C57Bl/6×DBA/2)F1; C57Bl/10 → (C57Bl/10×DBA/2)F1; A/J → (C57Bl/6×A/J)F1; C57Bl/6 → (C57Bl/6×A/J)F1.

После активной пролиферации клеток в результате индуктивной фазы РТПХ в случае развития острой реакции наступает вторая, цитотоксическая, фаза: экспансия CD8<sup>+</sup>-клеток донора, направленных против аллоантигенов хозяина, что ограничивает гиперактивацию В-лимфоцитов и в дальнейшем приводит к деструкции тканей хозяина в первую очередь лимфоидной и миелоидной ткани, кишечника, печени реципиента. Исчезновение лимфоидных клеток приводит к резкому угнетению иммунологической реактивности. Развитие иммуносупрессии наблюдается уже через две недели после индукции острой РТПХ и касается большей части реакций иммунитета: цитотоксической активности, направленной против антигенов, отличных от антигенов хозяина, антителиобразования к Т-зависимым антигенам, Con A и LPS-индуцированной пролиферации, естественного иммунитета к инфекционным агентам [35].

Тимус — единственный лимфоидный орган, в котором не наблюдается усиления пролиферативной активности и возрастания клеточности в индуктивную фазу. Напротив, достаточно быстро происходят резкое снижение числа тимоцитов хозяина и инфильтрация тимуса клетками донора. Развитие острой РТПХ приводит к глубокой атрофии тимуса [49].

Описываемые события сопровождаются фазовыми изменениями уровня и спектра цитокинов. Подъем продукции IL-2 продолжается в течение первой недели [7]. На 3-й день начинает увеличиваться уровень IFN, достигающий максимума на 5–6-й день; интерферон идентифицирован как  $\alpha/\beta$  [68]. Индукция острой РТПХ клетками IFN- $\gamma$ -нокаутных мышей значительно смягчает реакцию и делает ее похожей на хроническую [25]. Экзогенный IL-2, ингибируя подъем IFN- $\gamma$ , приводит к такому же эффекту [78]. IFN- $\gamma$  индуцирует продукцию IL-1 и TNF- $\alpha$ , являющихся дистальными медиаторами РТПХ [48]. Показано, что провоспалительные цитокины, в частности IL-1 и TNF- $\alpha$ , имеют большое значение в развитии острой РТПХ и играют роль после активации IL-2, можно сказать, сменяя ее. Данные, полученные с помощью количественной ПЦР, показали

возрастание в несколько сот раз уровня IL-1 mRNA транскриптов в органах-мишенях; введение растворимых IL-1R или антагонистов IL-1R после окончания IL-2 ответа снижает тяжесть течения трансплантационной болезни после пересадки костного мозга у человека [83]; повышенная экспрессия IL-1 mRNA держится продолжительное время [7, 50]. Изменение экспрессии TNF- $\alpha$  mRNA аналогично таковой IL-1, но менее резко выражено: уровень транскриптов TNF- $\alpha$  mRNA возрастает в 4–6 раз [7]. TNF- $\alpha$  играет важную роль в гипореактивности В-клеток на LPS, имеющей место при острой РТПХ. При этом зависимое от TNF- $\alpha$  — кратное снижение пролиферативного ответа В-клеток на LPS опосредуется продукцией NO [26]. Сывороточные уровни IFN- $\gamma$ , IL-1 $\alpha$ , TNF- $\alpha$  снижаются к концу первой недели после индукции РТПХ [78].

Работы последних лет показали, что центральную роль в развитии острой РТПХ играет IL-12: иммуностимуляторный цитокин, индуктор Th1-клеток, активатор цитотоксических Т-лимфоцитов и NK-клеток. Нейтрализация этого цитокина в индуктивную фазу реакции защищает реципиентов от иммуносупрессии, потери веса и снижает летальность. Наблюдаются подавление синтеза IFN- $\gamma$  и стимуляция продукции IL-5 и IL-10 спленоцитами *in vitro*. Введение экзогенного IL-12 усиливает проявления трансплантационной болезни и переводит хроническую форму в острую, что сопровождается появлением цитотоксической активности против клеток реципиента, почти полной супрессией продукции аутоантител и снижением уровня сывороточных иммуноглобулинов [86, 87]. Имеются парадоксальные наблюдения, что в модели ТКМ введение IL-12 однократно в момент трансплантации вначале приводит к стимуляции продукции IFN- $\gamma$  NK-клетками хозяина на ранних сроках, как и в контроле, но затем, когда IFN- $\gamma$  должны начинать продуцировать CD4<sup>+</sup>-клетки, синтез IFN- $\gamma$  почти полностью подавляется, что снижает выраженность острой РТПХ [77]. Этот феномен связывается с нарушением нормальной активации аллореактивных Т-клеток донора в момент трансплантации, зависящей, по-видимому, от наблюдаемого возрастания Fas-экспрессии и, следовательно, Fas-зависимого апоптоза донорских Т-клеток [24]. Протективное влияние IL-12 ослабляется введением антител против IFN- $\gamma$ . Кроме того, используя нормальные и нокаутные линии в разных сочетаниях донор-реципиент, авторы [88] показали, что эффект связан со способностью клеток донора, но не реципиента продуцировать IFN- $\gamma$ .

IL-18 является уникальным цитокином, оказывающим иммуномодулирующий эффект, поляризуя Th1 или Th2 в зависимости от

иммунологического контекста. Уровень IL-18 возрастает при острой РТПХ [67]. Однако регулирующее влияние этого цитокина подчиняется сложным закономерностям. На модели ТКМ в системе B6 → B6D2F1 показана роль IL-18 в развитии острой РТПХ: экзогенный IL-18 ослабляет ранние этапы T-клеточной экспансии путем усиления Fas-экспрессии и возрастания апоптоза донорских T-клеток. Как следствие, наблюдается снижение уровня TNF- $\alpha$  и LPS в сыворотке. На модели IFN- $\gamma$ -нокаутных доноров показано, что как и для IL-12, IFN- $\gamma$  донорского происхождения необходим для протективного эффекта экзогенного IL-18 [62]. Ослабление острой РТПХ не затрагивает цитотоксической активности клеток донора, направленной против лейкозных клеток и реализующейся через перфорин-зависимый механизм [66]. При переносе клеток костного мозга BALB/c → B6 преинкубация клеток трансплантата с IL-18 оказывает действие, аналогичное экзогенному IL-18; при этом наблюдаются редукция IFN- $\gamma$  и усиление синтеза IL-4 донорскими клетками. Эффект опосредован STAT6, но не STAT4; не меняет цитотоксической активности донорских CD8<sup>+</sup>-клеток против лейкозных клеток [67]. IL-18 действует по-разному на клетки донора и реципиента при ТКМ: введенный в ранние сроки после трансплантации летально облученному реципиенту стимулирует T<sub>H</sub>1-клетки последнего; в организме донора стимулирует продукцию T<sub>H</sub>2-цитокинов, в обоих случаях происходит ослабление тяжести течения острой РТПХ [65].

Есть наблюдения о возрастании уровня сывороточного IL-5 непосредственно перед или одновременно с клиническими проявлениями острой РТПХ у человека при ТКМ. Подъем цитокина сопряжен с гиперэозинофилией [52].

Клиническими симптомами острой РТПХ являются снижение массы тела, резкая лимфопения, апластическая анемия, гипогаммаглобулинемия, особенно IgG и IgE, поражение слизистых оболочек, кожи, печени и кишечника, атрофия тимуса, иммуносупрессия, приводящая к увеличению чувствительности к инфекциям, вплоть до сепсиса, ранний летальный исход. Повреждение слизистой желудочно-кишечного тракта сопровождается появлением в сыворотке LPS бактериального происхождения; LPS-индуцированный синтез IL-12 макрофагами приводит к возрастанию уровня IFN- $\gamma$  [29, 42]. Глубокое подавление иммунитета провоцирует экзо- и эндогенное инфицирование реципиента, развивающаяся эндотоксемия усиливает выброс провоспалительных цитокинов, вызывающих дальнейшее повреждение слизистой желудочно-кишечного тракта, что ведет к еще большему проникновению бактерий и эндотоксина — образу-

ется положительная обратная связь, усугубляющая тяжесть РТПХ вплоть до летального исхода [31]. О важной роли провоспалительных цитокинов на этой стадии РТПХ, определяющих патофизиологические механизмы трансплантационной болезни, свидетельствует успешность применения антибиотикотерапии для предотвращения развития серьезных последствий [5].

Таким образом, хотя для развития острой РТПХ, по-видимому, необходимы активация и, как следствие, продукция цитокинов обоих классов, важную роль в этом случае играют Т-клеточные взаимодействия, обеспечивающие Th1-зависимые иммунные реакции. Поляризация CD4<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup>-клеток донора в сторону Th2 и Tc2 значительно ослабляет проявления острой РТПХ [46, 56].

### Хроническая РТПХ

Хроническая РТПХ обычно развивается при различиях только по антигенам МНС класса II, при дефектах цитотоксических клеток донора либо при терапевтических воздействиях, направленных на снижение тяжести острой РТПХ. Наиболее детально хроническая РТПХ изучена в полуаллогенной системе родитель → F1, где она воспроизводится в следующих моделях: C57Bl/6 → (C57Bl/6×B6C-H-2bm12)F1; DBA/2 → (C57Bl/10ScSn×DBA/2)F1; BALB/c → (BALB/c×A/J)F1; A/J → (BALB/c×A/J)F1; A/J → (CBA×A/J)F1; B10.LP → (BALB/c×B10.LP)F1.

Развитие хронической реакции характеризуется длительным инкубационным периодом и сравнительно низкой летальностью. Яркая отличительная особенность хронической РТПХ от ее острой формы — отсутствие деструкции лимфоидной ткани, в частности атрофии тимуса. Хроническая РТПХ не сопровождается грубыми нарушениями ткани тимуса; не наблюдается инфильтрации тимуса донорскими Т-клетками, отсутствуют явные структурные изменения, признаки местного воспаления и нарушения клеточной пролиферации [49]. В отличие от острой РТПХ выраженность процессов апоптоза не отличается от интактного контроля [76]. Напротив, для хронической формы характерны лимфопролиферация и гиперплазия лимфоидных органов, так как в случае развития реакции по хроническому типу не происходит переключения Th2 на Th1, достаточного образования в дальнейшем цитотоксических CD8<sup>+</sup>-клеток, и, таким образом, не ограничиваются пролиферативные процессы в лимфоидных тканях, включая и пролиферацию В-клеток. В организме реципиента сохраняются активированные Th2-донора, результатом длительной персистенции которых является поликлональная акти-



вазия В-клеток реципиента, сопровождающаяся повышенной продукцией иммуноглобулинов, в том числе аутоантител с различной специфичностью и в высоких титрах.

Преинкубация трансплантируемых клеток с цитокинами, поляризуемыми клетки инокулята в сторону Th2, приводит к развитию хронической формы РТПХ в случаях, когда генетические различия донор-реципиент индуцируют ее острую форму [33, 37, 60]. Введение антител к IL-4 супрессирует все проявления хронической РТПХ: уровень IgE и IgG1, синтез аутоантител, патологические изменения печени и спленомегалию [82]. В патогенез РТПХ-индуцированной аутоиммунной патологии вовлечен и IL-5 [54].

Хроническая РТПХ сопровождается сниженным уровнем IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$  [33]. Введение IFN- $\gamma$  или антител к нему не меняет течение хронической РТПХ, но меняет соотношение иммуноглобулинов сыворотки [81]. Несмотря на менее выраженную стимуляцию при хронической РТПХ, этот цитокин участвует в развитии хронической формы реакции, регулируя проявления воспаления [15].

Несмотря на отсутствие деструктивных изменений в лимфоидной ткани, хроническая РТПХ сопровождается иммуносупрессией реципиентов, что может быть связано с продукцией интерферонов, в частности IFN- $\beta$  [17, 18].

Клиническими симптомами хронической РТПХ являются поражение кожи и кишечника (энтерит, колит), нарушение гемо- и лимфопоэза, развитие иммунодефицита, формирование разных вариантов аутоиммунных патологий [5, 58, 76]. При возникновении какого-либо патологического состояния, спровоцированного хронической РТПХ, меняются содержание и спектр цитокинов, что может отражать уже не собственно течение РТПХ, а развитие той патологии, что сформировалась на ее основе.

### **Th1- и Th2-зависимые варианты хронической РТПХ**

Несмотря на преимущественное значение Th2-клеток при развитии хронической РТПХ, участие Th1-лимфоцитов вносит существенные коррективы в течение реакции. Развитие РТПХ, протекающей не по острому, а по хроническому типу вследствие генетического дефекта цитотоксических лимфоцитов (резкое снижение количества предшественников CD<sup>+</sup>-клеток), в значительной мере зависит от баланса Th1/Th2-клеток. Так, при индукции РТПХ в системе DBA/2  $\rightarrow$  (DBA/2 $\times$ C57Bl/6)F1 реакция может идти по двум направлениям, несмотря на генетическую однородность животных (DBA/2 $\times$ C57Bl/6)F1: у 50–60 % мышей развивается аутоиммунный

гломерулонефрит, у остальных мышей отсутствуют выраженные поражения почек, но наблюдается глубокое подавление гуморального ответа на Т-зависимый антиген [4].

Было показано, что в обеих группах (группа с аутоиммунным гломерулонефритом — *lupus*<sup>+</sup> и без морфологических проявлений поражения почек — *lupus*<sup>-</sup>) развивается типичная хроническая РТПХ: увеличение клеточности селезенки и поликлональная активация В-лимфоцитов, более выраженные у мышей *lupus*<sup>+</sup>, при отсутствии резких изменений тимуса. Исследование ответа на Т-зависимый антиген — эритроциты барана показало, что в обеих группах наблюдается депрессия гуморального иммунного ответа, при этом снижение как IgM-, так и IgG-ответа было более выраженным в группе *lupus*<sup>-</sup>, где синтез антител обоих классов практически отсутствовал. Клеточный ответ — реакция ГЗТ был снижен в группе *lupus*<sup>+</sup> и не менялся в группе *lupus*<sup>-</sup> [3]. Изучение функциональной активности лимфоцитов в опытах *in vitro* подтвердило обнаруженную *in vivo* закономерность: активность Т-лимфоцитов (ответ на Con A и аллогенный антиген в реакции MLC) был снижен только у мышей *lupus*<sup>-</sup> [2].

Полученные результаты позволили предположить, что течение хронической РТПХ в данной системе переноса может сопровождаться преимущественной активацией Th1- или Th2-лимфоцитов инокулята. Учитывая, что содержание в сыворотке цитокинов, продуцируемых этими клетками, подвержено большим колебаниям, зависит от многих факторов и может не отражать активацию того или другого звена при однократном измерении, для проверки данного предположения было изучено соотношение подклассов IgG сыворотки реципиентов в качестве интегрального показателя активации Th1- или Th2-лимфоцитов. Th1-зависимый иммунный ответ характеризуется увеличением IgG2- $\alpha$ , тогда как продукция Th2-цитокинов сопровождается повышением IgG1. Обнаружено, что соотношение IgG1/IgG2- $\alpha$  в сыворотке значительно выше у мышей *lupus*<sup>+</sup> и ниже у мышей *lupus*<sup>-</sup> по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует об активации соответственно Th2- и Th1-клеток [3]. Кроме того, введение плазмиды, стимулирующей синтез IL-12 в организме, приводило в этой модели к изменению соотношения *lupus*<sup>+</sup> / *lupus*<sup>-</sup> мышей в пользу последних, направляя течение реакции по Th1-пути [1].

Таким образом, несмотря на генетическую, половую, возрастную идентичность реципиентов, одинаковые условия содержания и стандартные условия переноса донорских клеток, развитие хронической РТПХ в системе DBA/2  $\rightarrow$  (DBA/2 $\times$ C57Bl/6)F1 может идти по Th1- или Th2-зависимому пути, что в конечном итоге приводит к

формированию двух вариантов иммунопатологических состояний: выраженному иммунодефицитному состоянию реципиента или аутоиммунной патологии. Активность Th1- и Th2-клеток регулируется некоторыми гормонами, медиаторами, биологически активными веществами противоположно направленным образом. Поскольку в условиях вивария мыши содержатся в клетках по 10 особей, между ними устанавливается определенная иерархия, что сопровождается в том числе и стрессовыми реакциями. Кроме того, реакция индуцируется у самок, которые имеют индивидуальные несинхронизированные половые циклы, сопровождающиеся резким изменением уровня половых гормонов и кортикостерона в течение цикла. Можно предположить, что выбор того или иного пути развития хронической РТПХ наряду с другими факторами определяется исходным гормональным фоном реципиентов.

### Модуляция течения РТПХ

Так как развитие разных форм РТПХ сопровождается резко отличающимся уровнем и спектром продуцируемых цитокинов, возможна модуляция течения реакции с помощью соответствующих цитокинов. Так, нейтрализация эндогенного IL-12 в короткий период индукции острой РТПХ у B6 → B6D2F1 мышей приводит к стойкой защите от острой РТПХ. При этом отмечается инфильтрация почечной ткани мононуклеарными клетками без вовлечения в патологический процесс клубочков почки [86]. Введение IL-12 мышам-реципиентам с хронической РТПХ в течение 5 дней после индукции РТПХ значительно снижает развитие аутоиммунной патологии: наблюдается подавление выработки аутоантител, снижение уровня IgE и IgG<sub>1</sub> в сыворотке крови, увеличение продукции IFN- $\gamma$ , не приводящее к развитию острой формы реакции [85, 87]. Введение бактериальной ДНК, оказывающей стимулирующее влияние на продукцию IL-12, мышам-реципиентам с индуцированным хронической РТПХ гломеруло-нефритом снижает частоту развития почечной патологии [59]. Экзогенный IL-18 также значительно смягчает клинические проявления хронической РТПХ, не вызывает симптомов острой РТПХ [59].

### Библиографический список

1. Власов В.В., Рыкова Е.Ю., Сафронова И.В. и др. // Докл. АН. — 2002. — Т. 382. — С. 844–846.
2. Козлов В.А., Сафронова И.В., Кудяева О.Т. и др. // БЭБиМ. — 2001. — Т. 132, № 2. — С. 185–187.

3. Козлов В.А., Кудяева О.Т., Колесникова О.П. и др. // Иммунология. — 2002. — Т. 3. — С. 143–146.
4. Кудяева О.Т., Колесникова О.П., Сафронова И.В. // Ланималогия. — 1993. — Т. 1. — С. 69.
5. Шевелев А.С. Реакция “трансплантат против хозяина” и трансплантационная болезнь. — М.: Медицина, 1976. — 216 с.
6. Abraham V.S., Sachs D.H., Sykes M. // J. Immunol. — 1992. — Vol. 148. — P. 3746–3752.
7. Abhyankar S., Gilliland D.G., Ferrara J.L. // Transplantation. — 1993. — Vol. 56. — P. 1518–1523.
8. Allen R.D., Staley T.A., Sidman C.L. // Europ. J. Immunol. — 1993. — Vol. 23. — P. 333–337.
9. Antin J.H., Ferrara J.L. // Blood. — 1992. — Vol. 80. — P. 2964–2968.
10. Antin J.H. // J. clin. Invest. — 2001. — Vol. 107. — P. 1497–1498.
11. Antin J.H., Weinstein H.J., Guinan E.C. et al. // Blood. — 1994. — Vol. 84. — P. 1342–1348.
12. Antin J.H., Weisdorf D.D., Neuberg D. et al. // Blood. — 2002. — Vol. 100. — P. 3479–3482.
13. Baker K.S., Allen R.D., Roths J.B. et al. // Bone Marrow Transplant. — 1995. — Vol. 15. — P. 595–603.
14. Barak V., Levi-Schaffer F., Nisman B. et al. // Leuk. Lymphoma. — 1995. — Vol. 17. — P. 169–173.
15. Brown G.R., Thiele D.L. // J. clin. Immunol. — 2000. — Vol. 20. — P. 379–388.
16. Bunjies D., Theobald M., Nierle T. et al. // Bone Marrow Transplant. — 1995. — Vol. 15. — P. 727–732.
17. Cleveland M.G., Annable C.R., Klimpel G.R. // J. Immunol. — 1988. — Vol. 141. — P. 3349–3356.
18. Cleveland M.G., Ramirez R.B., Klimpel G.R. // J. Immunol. — 1988. — Vol. 141. — P. 3823–3827.
19. Cohen J. // Bone Marrow Transplant. — 1988. — Vol. 3. — P. 193–197.
20. Cooke K.R., Hill G.R., Crawford J.M. et al. // J. clin. Invest. — 1998. — Vol. 102. — P. 1882–1891.
21. Cooke K.R., Hill G.R., Gerbitz A. et al. // J. Immunol. — 2000. — Vol. 165. — P. 6612–6619.
22. Cooke K.R., Gerbitz A., Crawford J.M. et al. // J. clin. Invest. — 2001. — Vol. 107. — P. 1581–1589.
23. Cooke K.R., Olkiewicz K., Erickson N. et al. // J. Endotoxin. Res. — 2002. — Vol. 8. — P. 441–448.
24. Dey B.R., Yang Y.-G., Szot G.L. et al. // Blood. — 1998. — Vol. 91. — P. 3315–3322.
25. Ellison C.A., Fischer J.M., HayGlass K.T. et al. // J. Immunol. — 1998. — Vol. 161. — P. 631–640.
26. Falzarano G., Krenger W., Snyder K.M. et al. // Blood. — 1996. — Vol. 87. — P. 2853–2860.
27. Ferrara J.L.M., Abhyankar S., Gilliland D.G. // Transplant. Proc. — 1993. — Vol. 25. — P. 1216–1217.
28. Ferrara J.L. // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 1995. — Vol. 770. — P. 227–236.

29. Ferrara J.L.M. // *J. clin. Invest.* — 2000. — Vol. 105. — P. 1043–1044.
30. Ferrara J.L. // *Int. J. Hemat.* — 2002. — Vol. 76. — P. 195–198.
31. Ferrara J.L., Cooke K.R., Teshima T. // *Int. J. Hematol.* — 2003. — Vol. 78. — P. 181–187.
32. Flanagan D.L., Jennings C.D., Bryson J.S. // *J. Immunol.* — 1999. — Vol. 163. — P. 1170–1177.
33. Fowler D.H., Gress R.E. // *Leuk. Lymphoma.* — 2000. — Vol. 38. — P. 221–234.
34. Garlisi C.G., Pennline K.J., Smith S.R. et al. // *Molec. Immunol.* — 1993. — Vol. 30. — P. 669–677.
35. Hakim F.T., Sharrow S.O., Payne S. et al. // *J. Immunol.* — 1991. — Vol. 146. — P. 2108–2115.
36. Hill G.R., Crawford J.M., Cooke K.R. et al. // *Blood.* — 1997. — Vol. 90. — P. 3204–3213.
37. Hill G.R., Cooke K.R., Teshima T. et al. // *J. clin. Invest.* — 1998. — Vol. 102. — P. 115–123.
38. Hill G.R., Teshima T., Gerbitz A. et al. // *J. clin. Invest.* — 1999. — Vol. 104. — P. 3479–3482.
39. Hill G.R., Teshima T., Rebel V.I. et al. // *J. Immunol.* — 2000. — 164. — P. 656–663.
40. Imamura M., Hashino S., Kobayashi H. et al. // *Bone Marrow Transplant.* — 1994. — Vol. 13. — P. 745–751.
41. Imoto S., Oomoto Y., Murata K. et al. // *Int. J. Hemat.* — 2000. — Vol. 72. — P. 92–97.
42. Kichian K., Nestel F.P., Kim D. et al. // *J. Immunol.* — 1996. — Vol. 157. — P. 2851–2856.
43. Klimpel G.R., Annable C.R., Cleveland M.G. et al. // *J. Immunol.* — 1990. — Vol. 144. — P. 84–93.
44. Knulst A.C., Bril-Bazuin C., Tibbe G.J. et al. // *Transplant. Int.* — 1992. — Vol. 5. — S. 679–680.
45. Krenger W., Snyder K., Smith S. et al. // *Transplantation.* — 1994. — Vol. 58. — P. 1251–1257.
46. Krenger W., Snyder K., Byon J.C. et al. // *J. Immunol.* — 1995. — Vol. 155. — P. 585–593.
47. Krenger W., Cooke K.R., Crawford J.M. et al. // *Transplantation.* — 1996. — Vol. 62. — P. 1278–1285.
48. Krenger W., Ferrara J.L., Cooke K.R. et al. // *Blood.* — 2000. — Vol. 95. — P. 212–220.
49. Krenger W., Rossi S. // *Blood.* — 2000. — Vol. 96. — P. 347–354.
50. McCarthy P., Abhyankar S., Neben S. et al. // *Blood.* — 1991. — Vol. 78. — P. 1915–1918.
51. McDonald K.P., Rowe V., Filippich C. et al. // *Blood.* — 2003. — Vol. 101. — P. 2033–2042.
52. McNeel D., Rubio M.T., Damaj G. et al. // *Transplantation.* — 2002. — Vol. 74. — P. 1797–1800.
53. Miura Y., Thoburn C.J., Bright E.C. et al. // *Blood.* — 2002. — Vol. 100. — P. 2650–2658.

54. **Murakami S., Miyake K., Abe R. et al.** // *J. Immunol.* — 1991. — Vol. 146. — P. 1422–1427.
55. **Murphy W.J., Welniak L.A., Taub D.D. et al.** // *J. clin. Invest.* — 1998. — Vol. 102. — P. 1742–1748.
56. **Nikolic B., Lee S., Bronson R.T. et al.** // *J. clin. Invest.* — 2000. — Vol. 105. — P. 1289–1298.
57. **Ochs L.A., Blazar B.R., Roy J. et al.** // *Bone Marrow Transplant.* — 1996. — Vol. 17. — P. 1085–1092.
58. **Okamoto I., Kohno K., Tanimoto T. et al.** // *J. Immunol.* — 2000. — Vol. 164. — P. 6067–6074.
59. **Okubo T., Hagiwara E., Ohno S. et al.** // *J. Immunol.* — 1999. — Vol. 162. — P. 4013–4017.
60. **Pan L., Delmonte J.Jr., Jalonen C.K. et al.** // *Blood.* — 1995. — Vol. 86. — P. 4422–4429.
61. **Pan L., Teshima T., Hill G.R. et al.** // *Blood.* — 1999. — Vol. 93. — P. 4071–4078.
62. **Reddy P., Hill G.R., Pan L. et al.** // *Transplantation.* — 2000. — Vol. 69. — P. 691–693.
63. **Reddy P., Teshima T., Kukuruga M. et al.** // *J. exp. Med.* — 2001. — Vol. 194. — P. 1433–1440.
64. **Reddy P., Teshima T., Hildebrandt G. et al.** // *Blood.* — 2002. — Vol. 100. — P. 3429–3431.
65. **Reddy P., Ferrara J.L.** // *Blood Rev.* — 2003. — Vol. 17. — P. 187–194.
66. **Reddy P., Ferrara J.L.** // *J. Lab. clin. Med.* — 2003. — Vol. 141. — P. 365–371.
67. **Reddy P., Teshima T., Hildebrandt G. et al.** // *Blood.* — 2003. — Vol. 101. — P. 2877–2885.
68. **Reyes V.E., Klimpel G.R.** // *Transplantation.* — 1987. — Vol. 43. — P. 412–416.
69. **Rimm I.J., Krenger W., Beland J.L. et al.** // *Bone Marrow Transplant.* — 1996. — Vol. 17. — P. 835–842.
70. **Rossi S., Piali L., Hollander G.A.** // *Blood.* — 2000. — Vol. 96. — P. 347–354.
71. **Rowbottom A.W., Riches P.G., Downie C. et al.** // *Bone Marrow Transplant.* — 1993. — Vol. 12. — P. 635–641.
72. **Rus V., Svetic A., Nguyen P. et al.** // *J. Immunol.* — 1995. — Vol. 155. — P. 2396–2406.
73. **Schwaighofer H., Oberhuber G., Hebart H. et al.** // *Transplantation.* — 1997. — Vol. 63. — P. 52–56.
74. **Senuma A., Hagiwara E., Nagahama K. et al.** // *Cytokine.* — 2002. — Vol. 20. — P. 23–29.
75. **Serody J.S., Burkett S.E., Panoskaltsis-Mortari A. et al.** // *Blood.* — 2000. — Vol. 96. — P. 2973–2980.
76. **Shustov A., Nguyen P., Finkelman F. et al.** // *J. Immunol.* — 1998. — Vol. 161. — P. 2848–2855.
77. **Sykes M., Szot G.L., Nguyen P.L. et al.** // *Blood.* — 1995. — Vol. 86. — P. 2429–2438.
78. **Szebeni J., Wang M.G., Pearson D.A. et al.** // *Transplantation.* — 1994. — Vol. 58. — P. 1385–1393.
79. **Teshima T., Hill G.R., Pan L. et al.** // *J. clin. Invest.* — 1999. — Vol. 104. — P. 317–325.

80. **Tschetter J.R., Mozes E., Shearer G.M.** // *J. Immunol.* — 2000. — Vol. 165. — P. 5987–5994.
81. **Umland S.P., Razac S., Nahrebne D.K. et al.** // *Clin. Immunol. Immunopathol.* — 1992. — Vol. 63. — P. 66–73.
82. **Ushiyama C., Hirano T., Miyajima H. et al.** // *J. Immunol.* — 1995. — Vol. 154. — P. 2687–2696.
83. **Vallera D.A., Taylor P.A., Vannice J.L. et al.** // *Transplantation.* — 1995. — Vol. 60. — P. 1371–1374.
84. **Vandenabeele P., Abramowicz D., Berus D. et al.** // *J. Immunol.* — 1993. — Vol. 150. — P. 4179–4187.
85. **Williamson E., Garside P., Bradley J.A. et al.** // *J. Immunol.* — 1997. — Vol. 159. — P. 1208–1215.
86. **Williamson E., Garside P., Bradley J.A. et al.** // *J. Immunol.* — 1996. — Vol. 157. — P. 689–699.
87. **Via C.S., Rus V., Gately M.K. et al.** // *J. Immunol.* — 1994. — Vol. 153. — P. 4040–4047.
88. **Yang Y.-G., Dey B.R., Sergio J.J. et al.** // *J. clin. Invest.* — 1998. — Vol. 102. — P. 2126–2135.