

ИНТЕРЛЕЙКИН-18 И ЕГО РОЛЬ В ИММУННОМ ОТВЕТЕ

Якушенко Е.В., Лопатникова Ю.А., Сенников С.В.

ГУ НИИ Клинической Иммунологии СО РАМН, Новосибирск, Россия

Резюме. Интерлейкин-18 один из основных иммунорегуляторных цитокинов, индуцирующий продукцию $IFN\gamma$, что обуславливает его важное значение как фактора противоинфекционной и противоопухолевой защиты организма. В представленном обзоре рассматриваются молекулярно-генетические и биохимические характеристики IL-18. Приведены данные о клетках продуцентах, строении рецептора и IL-18 связывающего белка, пути передачи сигнала в клетке. Кроме того, рассматриваются основные иммунорегуляторные эффекты IL-18.

Ключевые слова: цитокины, интерлейкин-18, иммунитет.

Yakushenko E.V., Lopatnikova J.A., Sennikov S.V.

IL-18 AND IMMUNITY

Abstract. Interleukin-18 is one of the main cytokines, inducing production of $IFN\gamma$. It is the important factor of anti-infectious and anti-tumor immunity. The review represent molecular-genetic and biochemical characteristics of IL-18. The data about producers, the structure of the receptor and of IL-18 binding protein, as well as signal transduction in the cell are considered. Besides that, the main immune effects of IL-18 are discussed. (*Med. Immunol.*, 2005, vol.7, № 4, pp 355-364)

Интерлейкин-18 (IL-18, $(IFN\gamma)$ -inducing factor, IGIF) впервые был описан в 1989 году как новый, ранее неизвестный фактор, индуцирующий продукцию интерферона γ ($IFN\gamma$). Высокий уровень $IFN\gamma$ был обнаружен в сыворотке мышей на фоне инфицирования *Propionibacterium acnes* и введения ЛПС [43]. Позже, в 1995 году Okamura H. с соавторами [53] выделили этот фактор из экстракта клеток печени мышей, зараженных *P. acnes* и стимулированных ЛПС, и более подробно описали его. IL-18, являясь плеiotропным провоспалительным цитокином, стимулирует продукцию $IFN\gamma$, $TNF\alpha$, IL-1, IL-2, молекул адгезии и факторов апоптоза, увеличивает пролиферативную активность Т-лимфоцитов, повышает литическую активность НК-клеток. IL-18 участвует в формировании клеточного и гуморального [44], врожденного и приобретенного иммунного ответов [10]. Вышеперечисленные эффекты этого цитокина позволяют рассматривать его как один из ключевых факторов противоинфекционной и противоопухолевой защиты организма. Кроме того, есть данные о том, что IL-18 в ряде случаев

может выступать в качестве патогенетического фактора в формировании некоторых заболеваний, сопровождающихся острым и хроническим воспалением.

У человека ген IL-18 расположен в 11q22.2-q22.3 хромосоме [45], у мыши в 9 хромосоме [60]. Ген IL-18 у мыши содержит семь экзонов, две промоторные области, которые находятся в первом и втором экзонах. Причем, конститутивная экспрессия гена зависит от активности промотора во втором экзоне, тогда как активизация промотора первого экзона происходит при стимуляции макрофагов и Т-клеток. Таким образом, экспрессия гена IL-18 регулируется, в зависимости от ситуации, активизацией двух разных промоторных областей [72]. У человека ген IL-18 состоит из 6 экзонов и 5 интронов с промоторной активностью в 5' области [25].

Биологически неактивный предшественник IL-18 (про-IL-18) – негликозилированный протеин (24кДа) состоит из 193 аминокислот у человека и из 192 аминокислот у мыши. Анализ аминокислотной последовательности про-IL-18 человека и мыши показал 65% гомологию [78].

Зрелая форма IL-18 (157 аминокислот) мышей содержит 3 цистеиновых остатка и образуется при вырезании 35 аминокислот с помощью фермента каспаза-1 (IL-1 β конвертирующий энзим или ICE) в позиции Asp-35 [14]. В процессинге IL-18 человека кроме каспазы-1, участвуют также и другие фермен-

Адрес для переписки:

Якушенко Е.В.

г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, д. 14.

Тел.: 383(2) 22-19-10, факс 383(2) 22-70-28.

E-mail: e-yakushenko@mail.ru, ici@ksn.ru

ты – нейтрофильная протеиназа 3 (миелобластин) и каспаза 3 (CPP32). Миелобластин в комбинации с ЛПС и IFN γ стимулирует секрецию биоактивного IL-18 независимо от присутствия каспазы-1 в эпителиальных клетках пищеварительного тракта [64]. Каспаза 3 разрезает как молекулу-прекурсор, так и зрелую молекулу IL-18 в области Asp(71)–Ser(72) или Asp(76)-Asn(77), что приводит к продукции биологически неактивных деградированных полипептидов. То есть, каспаза 3 может служить негативным регулятором продукции IL-18 [3].

Зрелый белок IL-18 – это гликозилированный протеин с молекулярным весом 18,3 кДа и изоэлектрической точкой 4,9 [53]. IL-18 относится к семейству IL-1. Первоначально, из-за гомологии с семейством IL-1, IL-18 получил название IL-1 γ , но как оказалось впоследствии, IL-18 не связывается с рецептором IL-1 I типа и поэтому выделен как новый цитокин, IL-18. Анализ аминокислотной последовательности показал схожесть структуры IL-18 и IL-1 β на 18%, IL-18 и IL-1 α или IL-1 ρ примерно на 15%. Оба цитокина имеют уникальную β -складчатую структуру [78]. IL-1 β и IL-18 синтезируются изначально как молекулы-предшественники, затем с помощью IL-1 β конвертирующего фермента (каспаза-1) продуцируется зрелый биологически активный пептид. Однако, несмотря на частичную схожесть структуры IL-1 и IL-18, специфические биологические функции и рецепторные системы этих двух цитокинов различны. Например, IL-18 активирует созревание Т-хелперов 1 типа (Тх1) и не влияет на пролиферацию Т-хелперов 2 типа (Тх2), в то время как IL-1 не оказывает влияния на пролиферативный ответ и продукцию цитокинов Тх1 типа и индуцирует пролиферацию Тх 2 типа [32].

Рецептор к IL-18 впервые был выделен и изучен на клеточной линии L428. Структурно рецептор IL-18 схож с IL-1 рецептором 1 типа и относится к суперсемейству иммуноглобулин-подобных рецепторов. Рецепторный комплекс IL-18 гетеродимерный и состоит из двух цепей: лиганд-связывающей α -цепи (IL-18 рецептор alpha) и β -цепи (IL-18 рецептор beta), которая передает сигнал трансдукции через MyD88/IRAK/TRAF-6/Lck-MAPK/TIP молекулы [73]. Альфа цепь рецептора IL-18 изначально была описана как IL-1 receptor-related protein (IL-1Rrp), т.к. имеет сходство с IL-1/Toll рецепторным семейством. Коститутивно рецептор к IL-18 экспрессируется на макрофагах, Купферовских клетках печени, НК- и НКТ-клетках (65% позитивных НК-клеток, 18% позитивных НКТ-клеток), Тх0 и клетках с фенотипом CD19 $^{+}$ (В-клетки) и CD8 $^{+}$ [16, 34]. У здоровых субъектов только малая часть CD4 $^{+}$ Т-лимфоцитов экспрессирует IL-18 рецептор-альфа, тогда как на CD8 $^{+}$ по сравнению с CD4 $^{+}$ обнаруживается значительно более высокая экспрессия IL-18 рецептора- α [13]. Культивирование мононуклеар-

ных клеток периферической крови человека в присутствии IL-12 и митогена вызывает индукцию экспрессии рецептора IL-18 на CD56 $^{+}$ НК-клетках, CD4 $^{+}$ и CD8 $^{+}$ Т-клетках, CD19 $^{+}$ В-клетках [34].

Уровень экспрессии рецептора IL-18 и продукции IFN γ может использоваться для оценки чувствительности к IL-18. Субклассы Т-лимфоцитов значительно различаются по этим маркерам. Т-клетки мыши, стимулированные анти-CD3/анти-CD28 и IL-12 по-разному отвечают на IL-18: CD4 $^{+}$ Т-клетки экспрессируют наименьший уровень мРНК рецептора IL-18 и продуцируют очень малое количество IFN γ в ответ на IL-18, далее в этом ряду располагаются CD8 $^{+}$, и наибольшей отзывчивостью обладают клетки CD4 $^{-}$ CD8 $^{-}$. То есть, отзывчивость Т-клеток на IL-18 индуцируется активизацией TCR/CD28 (в данном случае с помощью IL-12) и зависит от уровня экспрессии рецептора IL-18 [70]. При стимуляции Тх1 и Тх2 типа с помощью анти-CD3, IL-12 и IL-18, только Тх1 значительно усиливают продукцию IFN γ в ответ на присутствие IL-18, что объясняется разным уровнем экспрессии рецепторов к IL-18 на этих клетках [86].

В 1999 году D. Novick и группой ученых было показано существование IL-18 связывающего белка, выделенного из мочи здоровых волонтеров и сыворотки крови мышей с эндотоксическим шоком. IL-18 связывающий белок является циркулирующим антагонистом IL-18, который эффективно блокирует IL-18 путем формирования 1:1 высоко аффинного комплекса ($K_d=400$ рМ) и тем самым нейтрализует эффекторные функции IL-18, ведя к супрессии продукции IFN γ . Таким образом, IL-18 связывающий белок выступает в качестве растворимого рецептора – «ловушки» [11, 48]. Кроме того, в наших исследованиях показано, что IL-18 связывающий протеин отменяет стимулирующее действие IL-18 на продукцию TNF α мононуклеарами периферической крови человека *in vitro* [83].

Экспрессия мРНК IL-18 связывающего белка осуществляется во многих типах клеток, включая клетки ткани сердца, мозга, легких и селезенки. Концентрация сывороточного IL-18 связывающего белка в группе здоровых людей составляет 2.15 ± 0.15 ng/ml [49]. В отличие от IL-18 рецептора, IL-18 связывающий белок высокоомологичен протеинам, которые кодируются поксвирусами. Так, на примере вируса контагиозного моллюска, было продемонстрировано, что продукция гомологичных IL-18 связывающему белку протеинов способна ингибировать продукцию IFN γ , индуцированную IL-18 [81].

IL-18, его рецептор и IL-18 связывающий белок представляют собой полиморфную структуру, которая формируется как на уровне аллельного полиморфизма генов этих белков, так и за счет альтернативного сплайсинга мРНК этих генов. Для гена IL-18 в настоящее время обнаружено более 9 аллель-

ных вариантов, для IL-18 связывающего белка более 11 аллельных вариантов. Показано, что наличие того или иного аллельного варианта IL-18 или IL-18 связывающего белка ассоциируется с увеличением частоты различных патологических процессов [17, 18, 23, 24, 29, 33, 37, 46, 67]. Экспрессия гена IL-18 связывающего белка также происходит с участием альтернативного сплайсинга с образованием различных изоформ мРНК IL-18 связывающего белка: у мышей образуется 2 изоформы мРНК, у человека образуется 4 изоформы мРНК, причем 2 изоформы могут нейтрализовать IL-18, а две нет [9, 28]. Таким образом, конечный биологический эффект IL-18 в организме зависит от баланса продукции этих белков в различных тканях.

IL-18 продуцируется в основном макрофагами, в том числе Купферовскими клетками печени [36, 54], и дендритными клетками [62]. Наличие мРНК IL-18 детектируется во многих типах клеток, в частности в Т-клетках CD4(+), CD8(+), В- и НК-клетках [31]. Кроме того, мРНК IL-18 у человека обнаружена в клетках скелетной мускулатуры [14], кератиноцитах [42], миеломоноцитарных гемопоэтических человеческих клеточных линиях [3], у мыши в кератиноцитах [63], остеобластах [77], клетках коры надпочечников [6], клетках кишечника [66], дендритных клетках [9], астроцитах [7], микроглии [56], в клетках поджелудочной железы [20]. Тот факт, что экспрессия гена IL-18 столь широко представлена в различных типах клеток, свидетельствует об участии этого цитокина не только в формировании иммунного ответа, но также и в регуляции других физиологических процессов в различных тканях и органах.

IL-18 обладает плейотропными эффектами в отношении многих типов клеток и влияет на секрецию различных по своей функциональной направленности медиаторов. Есть данные как о про-, так и противовоспалительной активности IL-18. IL-18 стимулирует продукцию таких провоспалительных цитокинов, как IFN γ , GM-CSF [39, 77, 83], TNF α [12, 83], IL-2 [39], IL-5, IL-6 [50], IL-8, IL-1 β [57], простагландин E2 [27] и противовоспалительных: IL-4, IL-13 [44].

На иммунокомпетентные клетки IL-18 оказывает различные эффекты. Основной эффект IL-18 – это индукция продукции IFN γ Т- и НК-клетками, в связи с чем первоначально IL-18 и был назван IFN γ -индуцирующий фактор [53]. Для продукции IFN γ Т-клетками требуется синергичное действие IL-18 и IL-12 [2, 52], в то время как НК-клеткам достаточно взаимодействия только с IL-18 [22, 76], хотя синергичное влияние IL-18 и IL-12 оказывает более сильный эффект [12]. Следует отметить, что биологические эффекты IL-18 и IL-12 во многом схожи: оба цитокина опосредуют активность Т-хелперов 1 типа и НК-клеток, однако структура и механизмы

биологического действия различны. Так, IL-12 стимулирует активность Т-хелперов 1 типа и продукцию IFN γ через активацию Janus kinases (JAKs) JAK2 и Tyk2 и транскрипционные факторы STAT 3 и STAT 4 [4], в то время как стимуляция IL-18 приводит к активации c-Jun NH2-terminal kinase (JNK) и транскрипционного фактора p65/p50 NFkappaB (nuclear factor) [59]. То есть синергичное действие этих двух цитокинов объясняется более полным перекрытием при совместном действии всех путей активации транскрипции. Кроме того, есть данные о том, что IL-12 стимулирует экспрессию рецептора IL-18 на Тх1 типа и на Т-клетках, стимулированных иммобилизованными анти-CD3 и анти-CD28 моноклональными антителами. Причем, IL-12 стимулирует экспрессию рецептора IL-18 и продукцию IFN γ значительно более выражено CD8⁺ и CD4⁺ CD8⁻ по сравнению с CD4⁺ клетками [2, 70]. В работе [82] сообщается о реципрокной стимуляции рецепторов IL-12 и IL-18, т.е. IL-12 стимулирует экспрессию рецептора IL-18, а IL-18, в свою очередь, стимулирует экспрессию рецептора IL-12. Это еще один из механизмов их синергичного действия.

Многие авторы указывают на синергичное действие IL-18, IL-12 и некоторых других цитокинов (IL-15, IL-2) и в отношении других его эффектов. Так, pIL-18 не влияет на пролиферацию Т- и НК-клеток без дополнительной стимуляции другими цитокинами, например, IL-2. IL-2 и IL-18 проявляют синергичное стимулирующее действие в отношении пролиферации, цитотоксичности и продукции IFN γ мононуклеарными клетками периферической крови человека [26, 61]. Пропролиферация Т-клеток в присутствии IL-18 снижается при добавлении анти-IL-2 поликлональных антител, что свидетельствует о том, что IL-18 индуцированная пролиферация Т-клеток зависит от участия IL-2 [32, 39].

Lauwerys B.R. с соавторами показали, что совместная стимуляция IL-18 и IL-12 спленоцитов мыши вызывает пролиферацию клеток, несущих маркер Ly-49C(+)DX5(+)CD3(-)NK. Эти клетки обладают цитотоксической активностью в отношении Yac-1 клеток, являющихся мишенью для мышинных НК-клеток. Кроме того, такая стимуляция вызывает активацию продукции IFN γ , IL-3, IL-6 и TNF α этими клетками [35]. Интересными представляются данные Tomura M. с соавторами, которые свидетельствуют о том, что комбинации IL-18+IL-12 или IL-18+IL-2 стимулируют пролиферацию клеток, несущих маркер NK1.1⁺CD3⁺CD4⁺CD8⁻, продукцию ими IFN γ и их цитотоксическую активность, однако такого эффекта не наблюдается при культивировании этих клеток в присутствии IL-12+IL-2 и этих же цитокинов по отдельности [71]. Очевидно, что IL-18 необходим для пролиферации и функционирования НК-клеток.

Комбинация IL-18 и IL-12 индуцирует анти-CD40-активированные В-клетки к продукции IFN γ

у мышей, при этом снижается IL-4-зависимая продукция IgE и IgG1 и повышается продукция IgG2, что, однако, не сопровождается угнетением пролиферативного ответа В-клеток. Этот эффект IL-18 дает основание исследовать и использовать IL-18 при лечении аллергических заболеваний [85].

Несмотря на большое количество работ, свидетельствующих о том, что IL-18 способен оказывать различные эффекты только в качестве ко-стимулятора, существуют данные об его «самостоятельных» эффектах. Так, IL-18 стимулирует продукцию IL-8, MIP-1 α (macrophage inflammatory protein-1 α), MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1) мононуклеарными клетками периферической крови человека. Этот эффект IL-18 опосредуется через стимуляцию продукции TNF α , который в свою очередь и запускает каскад вышеназванных провоспалительных цитокинов [57]. В другой работе этой же группы авторов [58] описывается значительно более сильный (в 3-5 раз) эффект на продукцию IFN γ , IL-6 и IL-8 при культивировании МНК ПК в присутствии IL-18 совместно с ЛПС. Кроме того, IL-18 стимулирует секрецию гемопоэтических факторов IL-5, IL-6 и G-CSF CD4⁺ Т-лимфоцитами и макрофагами мышей, что сопровождается стимуляцией пролиферации гемопоэтических клеток, и в части случаев приводит к нейтрофилии и эозинофилии [50], т.е. IL-18 опосредованно может участвовать в регуляции гемопоэза.

IL-18 играет важную роль в функционировании T α 1 типа, являясь ростовым и дифференцировочным фактором для них. Есть данные о том, что рецептор IL-18 селективно экспрессируется на T α 1 и не экспрессируется на T α 2. И это дает возможность предполагать прямое действие IL-18 на T α 1 типа [82]. IL-18 *in vitro* стимулирует продукцию IFN γ T α 1 типа, стимулированными анти-CD3 антителами, независимо от присутствия IL-12 [68]. В работе Kohno K. с соавторами продемонстрировано, что IL-18 стимулирует продукцию IFN γ , экспрессию альфа-цепи рецептора IL-2 и пролиферацию, только на стимулированных анти-CD3, ConA, IL-12 или антигеном, T α 1 типа. Ни IL-18, ни анти-CD3-моноклональные антитела не способны самостоятельно индуцировать продукцию IFN γ , и хотя IL-18 самостоятельно в полной мере активирует NF- κ B в T α 1, все же этого не достаточно для продукции IFN γ [32]. Необходима костимуляция Т-клеточного рецептора, приводящая к активации нуклеарного фактора активированных Т-клеток (NF-AT), обязательного компонента для запуска продукции цитокинов Т-клетками [74].

Культивирование мышинных, стимулированных антигеном, наивных CD4⁺ Т-клеток в присутствии IL-18 и IL-12 приводит к дифференцировке этих клеток в T α 1. Использование одного IL-18 не дает такого эффекта, т.е. IL-18 выступает костимулято-

ром в процессе дифференцировки наивных CD4⁺ клеток [59]. Кроме того, известно, что IL-18 стимулирует Fas-ligand опосредованную цитотоксичность T α 1, и не влияет на указанную активность T α 0 и T α 2. Антитела против IFN γ не блокируют IL-18 индуцированную цитотоксичность T α 1 клеток. То есть еще один из механизмов иммунорегуляторной активности IL-18 опосредуется через Fas-ligand, экспрессирующийся на Т-лимфоцитах. Fas-ligand играет центральную роль в регуляции противои инфекционного и противоопухолевого иммунного ответа, и, кроме того, индуцирует апоптоз активированных лимфоцитов, связываясь со своим рецептором (Fas) на их поверхности [8]. Взаимодействие IL-18 и FasL происходит по сценарию положительной обратной связи, что играет негативную роль в патогенезе эндотоксин-индуцированного повреждения клеток печени [75].

Активность IL-18 опосредуется также через IFN γ -зависимую продукцию оксида азота (NO). Оксид азота эндогенный свободный радикал, модулирующий различные клеточные и физиологические процессы, в том числе иммунный ответ. Уровень продукции NO в организме повышается при воспалении, инфекции, септическом шоке и многих других патологических процессах. NO взаимодействует с биоактивными молекулами, и вызывает изменения клеточных функций. Известно, что IFN γ стимулирует выработку оксида азота, и поскольку IL-18 является IFN γ -индуцирующим фактором, он усиливает продукцию этого оксида после добавления в культуру клеток. Nomaguchi H. с соавторами продемонстрировали, что IL-18 и IL-12 стимулируют NO-зависимую бактериальную активность перитонеальных макрофагов мыши против *Mycobacterium leprae* через продукцию IFN γ Т-клетками [47]. Есть данные, что именно T α 1, а не T α 2, индуцируют продукцию NO макрофагами [69]. Между регуляцией продукции IL-18 и NO существует отрицательная обратная связь. Оксид азота подавляет процессинг (созревание) IL-18, ингибируя активность каспазы-1 в перитонеальных макрофагах мыши [28].

В экспериментах *in vitro* показано, что IL-18 способен стимулировать экспрессию молекул адгезии (ICAM-1 и VCAM), т.е. этот цитокин участвует в процессе инфильтрации тканей иммунокомпетентными клетками, однако, эта же его активность играет негативную роль, например, в процессе метастазирования опухолевых клеток и патогенезе ревматоидного артрита [38, 41].

НК-клетки являются важным компонентом врожденного иммунного ответа на различные патогены, в том числе вирусные, грибковые, бактериальные инфекции, а также участвуют в противоопухолевой защите. В работе Okamura H. сообщается, что активация литической активности НК-клеток мыши [53] и человека [78], продукция ими IFN γ и

IL-8 [57], IL-13, IL-4 [44], экспрессия Fas-лиганда [76] не требует синергичного действия IL-18 с другими цитокинами, хотя, как уже упоминалось выше, введение IL-18 с IL-12 [12] или IL-2 [61] значительно более эффективно усиливает синтез IFN γ и цитотоксическую активность против опухолевых клеток [55]. В работе Hunter С.А. с соавторами сообщается о том, что rIL-18 (> 10 нг/мл) стимулирует продукцию IFN γ активированными НК-клетками в 5 – 10 раз эффективнее, чем IL-1 α и IL-1 β [22]. Kalina U. показали, что IL-18 самостоятельно не способен стимулировать пролиферацию НК-клеток [26], однако в комбинации с IL-10 стимулирует пролиферацию, цитотоксическую активность и продукцию IFN γ НК-клетками [5].

IL-18 в комбинации с IL-12 (27 нг/мл и 37 пг/мл, соответственно), особенно при использовании высоких концентраций, ингибируют продукцию IgE, IgG1 и IgM в чистой культуре мышинных В-клеток, активированных анти-CD40 и IL-4 и повышают продукцию IgG2a, при этом, не влияя на пролиферацию В-клеток. Этот эффект IL-18 и IL-12 опосредован через продукцию IFN γ , т.к. добавление в эту систему анти-IFN γ антител приводит к повышению продукции IgE и снижению IgG2a, что свидетельствует о том, что эндогенный IFN γ регулирует продукцию антител дозозависимым образом. Кроме того, в эксперименте *in vitro* было показано, что IL-18 и IL-12 способны стимулировать продукцию IFN γ В-клетками, стимулированными анти-CD40 антителами. *In vivo*, при введении мышам IL-18 (500 нг/мышь) и/или IL-12 (50 нг/мышь) в течение 6 и 12 дней также наблюдается подавление продукции IgE и стимуляция IgG2a. Однако, что интересно, введение мышам, нокаутированным по гену IFN γ и стимулированным анти-IgD, IL-18 и IL-12 не изменяет или приводит к повышению продукции IgE. Таким образом, продукция антител дозозависимым образом зависит от концентрации IL-18/IL-12 и, соответственно, IFN γ ; IL-18/IL-12 при низкой концентрации или отсутствии IFN γ стимулируют продукцию IgE, высокие концентрации этих факторов подавляют продукцию этого важного фактора аллергических реакций [85, 86]. Введение мышам с гельминтозом IL-18 и IL-12 приводит к снижению продукции IgE, IL-4, IL-13 базофилами и тучными клетками, этот эффект также опосредован IFN γ , однако введение одного IL-18 этим мышам вызывает стимуляцию секреции IgE, IL-4 и IL-13 базофилами, тучными клетками и CD4⁺ Т-лимфоцитами [87]. Инъекции мышам BALB/с комбинации IL-18/IL-12 приводит к угнетению созревания Th2, что сопровождается снижением продукции IgE и, соответственно, реакции гиперчувствительности и клеточного воспаления [19].

С другой стороны, существуют данные о том, что IL-18 индуцирует созревание наивных CD4⁺ лим-

фоцитов в IL-4 продуцирующие клетки *in vitro*, увеличивает секрецию IL-13 НК- и Т-клетками [21]. Есть данные о том, что IL-18 в присутствии IL-3 индуцирует базофилы и тучные клетки к продукции IL-4, IL-13 и гистамина [87]. В работе Yoshimoto Т. сообщается о том, что IL-18 в дозе 0,1-5 мг на мышь в течение 13 дней без антигенной стимуляции индуцирует высокий уровень IL-4-зависимой экспрессии IgE В-клетками в 80 раз выше (8 мкг/мл), чем в контрольной группе. Максимальный уровень IL-4 (280 пг/мл) был обнаружен на 8 сутки введения IL-18, а IL-13 (480 пг/мл) на 11 сутки. Введение мышам анти-CD4 и IL-18 отменяет стимулирующий эффект IL-18 на уровень продукции IL-4, IL-13 и IgE [84].

Известно, что эпителиальные клетки и кератиноциты, основные мишени при астме и atopическом дерматите, конститутивно экспрессируют IL-18 [63], а, учитывая вышеприведенные данные, можно предположить, что IL-18 является одним из патогенетических звеньев аллергического воспаления при этих заболеваниях.

Еще одним доказательством стимулирующего участия IL-18 в гуморальном иммунном ответе служит его значительно более высокий уровень в сыворотке крови больных *Lepromatous leprosy*, инфекции, в основном стимулирующей Th2, чем при *Tuberculoid leprosy*, стимулирующей Th1 [84].

Таким образом, можно сделать заключение о том, что IL-18 в комбинации с IL-12 обладает антиаллергическим действием *in vivo*, а использование одного IL-18 может приводить к стимуляции продукции факторов аллергического воспаления (IL-4, IL-13, IgE, гистамина).

В ряде работ изучались биологические эффекты IL-18 у мышей, нокаутированных по гену IL-18. Оказалось, что мыши имеющие недостаток экспрессии гена IL-18 (нокаут-мыши) вполне жизнеспособны и могут производить потомство. У этих мышей не имеется очевидных гистопатологических изменений. Тем не менее, наблюдается восприимчивость к некоторым инфекционным агентам, например, к внутриклеточному паразиту *Leishmania major* [40]. У этих инфицированных мышей наблюдается более низкая продукция IFN γ и более высокий уровень продукции IL-4 по сравнению с инфицированными гетерозиготными или с диким генотипом мышами. В работе [51] показано, что введение IL-18 дефицитным по гену IL-18 мышам, инфицированным *Leishmania major*, корректирует протективный иммунитет. Аналогичные результаты получены на мышах, нокаутированных по гену IL-18 инфицированных *Staphylococcus aureus*. Если дикий тип мало чувствителен к этой инфекции, то IL-18 дефицитные мыши восприимчивы к этой инфекции [80]. В другой серии экспериментов *in vivo* на мышах с дефицитом IL-18 и IL-12, зараженных

Propionibacterium acnes или *Mycobacterium bovis* (*bacillus Calmette-Guerin* [BCG]) также отмечается значительное снижение ответа по Th1 типу, что доказывает важную роль этих цитокинов в развитии клеточного иммунного ответа [30, 65]. В работе Wei X.Q. с соавторами показано, что у мышей, нокаутированных по гену IL-18 развивается более выраженный коллаген-индуцированный артрит, который сопровождается значительным снижением антиген-индуцированной пролиферации Т-лимфоцитов селезенки, уменьшением уровня продукции IFN γ и TNF α и увеличением продукции IL-4. Введение IL-18 этим мышам изменяло течение болезни, возвращая его к таковому, как у мышей дикого генотипа [79]. Кроме того, показано, что при 10-кратном подкожном введении мышам (C57BL/6 \times DBA/2)F1 рекомбинантного IL-18 (1мкг/мышь/день) наблюдается значительная стимуляция реакции гиперчувствительности замедленного типа, что также свидетельствует об участии IL-18 в формировании клеточного иммунного ответа [83]. Наряду с рекомбинантным IL-18 человека, в настоящее время при сотрудничестве научных коллективов ИЦИГ СО РАН, ИХБиЭМ СО РАН и ГУ НИИ-КИ СО РАМН г.Новосибирска созданы трансгенные растения табака [1] и моркови, несущие ген IL-18 человека. В результате проведенных исследований их биологической активности показано, что растения, несущие ген IL-18 обладают аналогичными эффектами как и рекомбинантный IL-18. Так, пероральное употребление экспериментальными животными (мыши C57BL/6) трансгенной моркови приводит к стимуляции продукции IFN γ спленocyтами и тимocyтами *in vitro* и увеличению выраженности реакции ГЗТ на эритроциты барана *in vivo* (данные не опубликованы).

Итак, резюмируя вышесказанное, IL-18 - провоспалительный цитокин, для которого показана конститутивная экспрессия многими типами клеток и который обладает достаточно широким спектром биологических эффектов. Так, IL-18 сдвигает баланс цитокинов в пользу клеточного иммунитета, стимулируя продукцию IFN γ , TNF α , GM-CSF, IL-2 и некоторых других; регулирует перфорин-зависимую цитотоксичность и Fas-ligand опосредованный апоптоз; IL-18 стимулирует продукцию молекул адгезии, которые участвуют в механизмах клеточной миграции, что имеет значение как при формировании иммунного ответа, так и в патогенезе некоторых заболеваний.

Список литературы

1. Турчинович А.А., Дейнеко Е.В., Филипенко М.Л., Храпов Е.А., Загорская А.А., Филипенко Е.А., Сенников С.В., Козлов В.А., Шумный В.К. Получение трансгенных растений табака - продуцентов интерлейкина 18 человека // Доклады АН.- 2004.-Т.395(5).-С.704-707.

2. Ahn H.J., Maruo S., Tomura M., Mu J., Hamaoka T., Nakanishi K., Clark S., Kurimoto M., Okamura H., Fujiwara H. A mechanism underlying synergy between IL-12 and IFN-gamma-inducing factor in enhanced production of IFN-gamma // J. Immunol.- 1997.- Vol. 159.- P.2125-31.

3. Akita K., Ohtsuki T., Nukada Y., Tanimoto T., Namba M., Okura T., Takakura-Yamamoto R., Torigoe K., Gu Y., Su M.S., Fujii M., Satoh-Itoh M., Yamamoto K., Kohno K., Ikeda M., Kurimoto M. Involvement of caspase-1 and caspase-3 in the production and processing of mature human interleukin 18 in monocytic THP.1 cells // J. Biol. Chem.- 1997.- Vol. 272.- P. 26595-603.

4. Bacon C.M., Petricoin E.F. 3rd, Ortaldo J.R., Rees R.C., Larner A.C., Johnston J.A., O'Shea J.J. Interleukin 12 induces tyrosine phosphorylation and activation of STAT4 in human lymphocytes // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 1995.- Vol. 92.- P.7307-11.

5. Cai G., Kastelein R.A., Hunter C.A. IL-10 enhances NK cell proliferation, cytotoxicity and production of IFN-gamma when combined with IL-18 // Eur. J. Immunol.-1999.-Vol. 29.- P.2658-65.

6. Conti B., Jahng J.W., Tinti C., Son J.H., Joh T.H.. Induction of interferon-gamma inducing factor in the adrenal cortex // J. Biol. Chem.- 1997.- Vol.272.- P.2035-7.

7. Conti B., Park L.C., Calingasan N.Y., Kim Y., Kim H., Bae Y., Gibson G.E., Joh T.H. Cultures of astrocytes and microglia express interleukin 18 // Brain Res. Mol. Brain Res.- 1999.-Vol.67.- P.46-52.

8. Dao T., Ohashi K., Kayano T., Kurimoto M., Okamura H. Interferon-gamma-inducing factor, a novel cytokine, enhances Fas ligand-mediated cytotoxicity of murine T helper 1 cells // Cell Immunol.- 1996.- Vol.173.- P230-5.

9. Demeure C.E., Tanaka H., Mateo V., Rubio M., Delespesse G., Sarfati M. CD47 engagement inhibits cytokine production and maturation of human dendritic cells// J. Immunol.- 2000.- Vol.164.- P.2193-9.

10. Dinarello C.A. IL-18: A TH1-inducing, proinflammatory cytokine and new member of the IL-1 family // J. Allergy Clin. Immunol.- 1999.- Vol.103.- P.11-24.

11. Dinarello C.A. Targeting interleukin 18 with interleukin 18 binding protein// Ann. Rheum. Dis.- 2000.- Vol. 59.- P.17-20.

12. Fehniger T.A., Shah M.H., Turner M.J., VanDeusen J.B., Whitman S.P., Cooper M.A., Suzuki K., Wechsler M., Goodsaid F., Caligiuri M.A. Differential cytokine and chemokine gene expression by human NK cells following activation with IL-18 or IL-15 in combination with IL-12: implications for the innate immune response // J. Immunol.- 1999.- Vol.162.- P. 4511-20.

13. Fujimori Y., Yoshimoto T., Matsui K., Tsutsui H., Okamoto T., Kashiwamura S., Hada T., Okamura H., Kakishita E., Hara H., Nakanishi K. Increased ex-

pression of interleukin-18 receptor on T lymphocytes in patients with acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation // *J. Interferon Cytokine Res.* - 2002. - Vol.22. - P. 751-4.

14. Fukami T., Miyazaki E., Matsumoto T., Kumamoto T., Tsuda T. Elevated expression of interleukin-18 in the granulomatous lesions of muscular sarcoidosis // *Clin. Immuno.* - 2001. - Vol.101. - P.12-20.

15. Gu Y., Kuida K., Tsutsui H., Ku G., Hsiao K., Fleming M.A., Hayashi N., Higashino K., Okamura H., Nakanishi K., Kurimoto M., Tanimoto T., Flavell R.A., Sato V., Harding M.W., Livingston D.J., Su M.S. Activation of interferon-gamma inducing factor mediated by interleukin-1beta converting enzyme // *Science.* - 1997. - Vol.275. - P. 206-9.

16. Hashimoto W., Tanaka F., Robbins P.D., Taniguchi M., Okamura H., Lotze M.T., Tahara H. Natural killer, but not natural killer T, cells play a necessary role in the promotion of an innate antitumor response induced by IL-18 // *Int. J. Cancer.* - 2003. - Vol.103. - P.508-13.

17. Heinzmann A., Gerhold K., Ganter K., Kurz T., Schuchmann L., Keitzer R., Berner R., Deichmann K.A. Association study of polymorphisms within interleukin-18 in juvenile idiopathic arthritis and bronchial asthma // *Allergy.* - 2004. - Vol.59. - P. 845-9.

18. Higa S., Hirano T., Mayumi M., Hiraoka M., Ohshima Y., Nambu M., Yamaguchi E., Hizawa N., Kondo N., Matsui E., Katada Y., Miyatake A., Kawase I., Tanaka T. Association between interleukin-18 gene polymorphism 105A/C and asthma // *Clin. Exp. Allergy.* - 2003. - Vol.33. - P. 1097-102.

19. Hofstra C.L., Van Ark I., Hofman G., Kool M., Nijkamp F.P., Van Oosterhout A.J. Prevention of Th2-like cell responses by coadministration of IL-12 and IL-18 is associated with inhibition of antigen-induced airway hyperresponsiveness, eosinophilia, and serum IgE levels // *J. Immunol.* - 1998. - Vol.161. - P. 5054-60.

20. Hong T.P., Andersen N.A., Nielsen K., Karlsen A.E., Fantuzzi G., Eizirik D.L., Dinarello C.A., Mandrup-Poulsen T. Interleukin-18 mRNA, but not interleukin-18 receptor mRNA, is constitutively expressed in islet beta-cells and up-regulated by interferon-gamma // *Eur. Cytokine Netw.* - 2000. - Vol. 11. - P.193-205.

21. Hoshino T., Wiltout R.H., Young H.A. IL-18 is a potent coinducer of IL-13 in NK and T cells: a new potential role for IL-18 in modulating the immune response // *J. Immunol.* - 1999. - Vol.162. - P.5070-7.

22. Hunter C.A., Timans J., Pisacane P., Menon S., Cai G., Walker W., Aste-Amezaga M., Chizzonite R., Bazan J.F., Kastelein R.A. Comparison of the effects of interleukin-1 alpha, interleukin-1 beta and interferon-gamma-inducing factor on the production of interferon-gamma by natural killer // *Eur. J. Immunol.* - 1997. - Vol. 27. - P. 2787-92.

23. Ide A., Kawasaki E., Abiru N., Sun F., Kobayashi M., Fukushima T., Takahashi R., Kuwahara H., Kita A., Oshima K., Uotani S., Yamasaki H., Yamaguchi Y.,

Eguchi K. Association between IL-18 gene promoter polymorphisms and CTLA-4 gene 49A/G polymorphism in Japanese patients with type 1 diabetes // *J. Autoimmun.* - 2004. - Vol. 22. - P. 73-8.

24. Janssen R., Grutters J.C., Ruven H.J., Zanen P., Sato H., Welsh K.I., du Bois R.M., van den Bosch J.M. No association between interleukin-18 gene polymorphisms and haplotypes in Dutch sarcoidosis patients // *Tissue Antigens.* - 2004. - Vol.63. - P.578-83.

25. Kalina U., Ballas K., Koyama N., Kauschat D., Miething C., Arnemann J., Martin H., Hoelzer D., Ottmann O.G. Genomic organization and regulation of the human interleukin-18 gene // *Scand. J. Immunol.* - 2000. - Vol.52. - P.525-30.

26. Kalina U., Kauschat D., Koyama N., Nuernberger H., Ballas K., Koschmieder S., Bug G., Hofmann W.K., Hoelzer D., Ottmann O.G. IL-18 activates STAT3 in the natural killer cell line 92, augments cytotoxic activity, and mediates IFN-gamma production by the stress kinase p38 and by the extracellular regulated kinases p44erk-1 and p42erk-21 // *J. Immunol.* - 2000. - Vol. 165. - P.1307-13.

27. Kashiwamura S., Ueda H., Okamura H. Roles of interleukin-18 in tissue destruction and compensatory reactions // *J. Immunother.* - 2002. - Vol.25, Suppl. 1. - P. 4-11.

28. Kim Y.M., Talanian R.V., Li J., Billiar T.R. Nitric oxide prevents IL-1beta and IFN-gamma-inducing factor (IL-18) release from macrophages by inhibiting caspase-1 (IL-1beta-converting enzyme) // *J. Immunol.* - 1998. - Vol. 161. - P. 4122-8.

29. Kim S.H., Eisenstein M., Reznikov L., Fantuzzi G., Novick D., Rubinstein M., Dinarello C.A. Structural requirements of six naturally occurring isoforms of the IL-18 binding protein to inhibit IL-18 // *Proc. Natl.Acad. Sci. U S A.* - 2000. - Vol. 97. - P.1190-5.

30. Kinjo Y., Kawakami K., Uezu K., Yara S., Miyagi K., Koguchi Y., Hoshino T., Okamoto M., Kawase Y., Yokota K., Yoshino K., Takeda K., Akira S., Saito A. Contribution of IL-18 to Th1 response and host defense against infection by *Mycobacterium tuberculosis*: a comparative study with IL-12p40 // *J. Immunol.* - 2002. - Vol. 169. - P. 323-9.

31. Klein S.A., Ottmann O.G., Ballas K., Dobmeyer T.S., Pape M., Weidmann E., Hoelzer D., Kalina U. Quantification of human interleukin 18 mRNA expression by competitive reverse transcriptase polymerase chain reaction // *Cytokine.* - 1999. - Vol. 11. - P. 451-8.

32. Kohno K., Kataoka J., Ohtsuki T., Suemoto Y., Okamoto I., Usui M., Ikeda M., Kurimoto M. IFN-gamma-inducing factor (IGIF) is a costimulatory factor on the activation of Th1 but not Th2 cells and exerts its effect independently of IL-12 // *J. Immunol.* - 1997. - Vol.158. - P. 1541-50.

33. Kruse S., Kuehr J., Moseler M., Kopp M.V., Kurz T., Deichmann K.A., Foster P.S., Mattes J. Polymorphisms in the IL 18 gene are associated with specific sen-

sitization to common allergens and allergic rhinitis // *J. Allergy Clin. Immunol.*- 2003.- Vol.111.- P.117-22.

34. Kunikata T., Torigoe K., Ushio S., Okura T., Ushio C., Yamauchi H., Ikeda M., Ikegami H., Kurimoto M. Constitutive and induced IL-18 receptor expression by various peripheral blood cell subsets as determined by anti-hIL-18R monoclonal antibody // *Cell Immunol.*- 1998.- Vol.189.- P.135-43.

35. Lauwerys B.R., Renauld J.C., Houssiau F.A Synergistic proliferation and activation of natural killer cells by interleukin 12 and interleukin 18 // *Cytokine.*- 1999.- Vol. 11.- P. 822-30.

36. Matsui K., Yoshimoto T., Tsutsui H., Hyodo Y., Hayashi N., Hiroishi K., Kawada N., Okamura H., Nakanishi K., Higashino K. Propionibacterium acnes treatment diminishes CD4+ NK1.1+ T cells but induces type I T cells in the liver by induction of IL-12 and IL-18 production from Kupffer cells // *J. Immunol.*- 1997.- Vol.159.- P. 97-106.

37. McDaniel O.D., Yamout S., Aru G., Moore C.K. IL-18 gene polymorphism and expression correlates with coronary vasculopathy following transplantation // *Hum. Immunol.*- 2003.- Vol.64.- P.10.

38. Merendino R.A., Di Pasquale G., Sturniolo G.C., Ruello A., Albanese V., Minciullo P.L., Di Mauro S., Gangemi S. Relationship between IL-18 and sICAM-1 serum levels in patients affected by coeliac disease: preliminary considerations // *Immunol. Lett.*- 2003.- Vol. 85.- P. 257-60.

39. Micallef M.J., Ohtsuki T., Kohno K., Tanabe F., Ushio S., Namba M., Tanimoto T., Torigoe K., Fujii M., Ikeda M., Fukuda S., Kurimoto M. Interferon-gamma-inducing factor enhances T helper 1 cytokine production by stimulated human T cells: synergism with interleukin-12 for interferon-gamma production // *Eur. J. Immunol.*- 1996.- Vol. 26.- P. 1647-51.

40. Monteforte G.M., Takeda K., Rodriguez-Sosa M., Akira S., David J.R., Satoskar A.R. Genetically resistant mice lacking IL-18 gene develop Th1 response and control cutaneous Leishmania major infection // *J. Immunol.*- 2000.- Vol.164.- P. 5890-3.

41. Morel J.C., Park C.C., Zhu K., Kumar P., Ruth J.H., Koch A.E. Signal transduction pathways involved in rheumatoid arthritis synovial fibroblast interleukin-18-induced vascular cell adhesion molecule-1 expression // *J. Biol. Chem.*- 2002.- Vol. 277.- P. 34679-91.

42. Naik S.M., Cannon G., Burbach G.J., Singh S.R., Swerlick R.A., Wilcox J.N., Ansel J.C., Caughman S.W. Human keratinocytes constitutively express interleukin-18 and secrete biologically active interleukin-18 after treatment with pro-inflammatory mediators and dinitrochlorobenzene // *J. Invest. Dermatol.*- 1999.- Vol.113.- P. 766-72.

43. Nakamura K., Okamura H., Wada M., Nagata K., Tamura T. Endotoxin-induced serum factor that stimulates gamma interferon production // *Infect. Immun.*- 1989.- Vol.57.- P. 590-5.

44. Nakanishi K., Yoshimoto T., Tsutsui H., Okamura H. Interleukin-18 is a unique cytokine that stimulates both Th1 and Th2 responses depending on its cytokine milieu // *Cytokine Growth Factor Rev.*- 2001.- Vol.12.- P. 53-72.

45. Nolan K.F., Greaves D.R., Waldmann H. The human interleukin 18 gene IL18 maps to 11q22.2-q22.3, closely linked to the DRD2 gene locus and distinct from mapped IDDM loci // *Genomics.*- 1998.- Vol.51.- P. 161-3.

46. Nolsoe R.L., Pociot F., Novick D., Rubinstein M., Kim S.H., Dinarello C.A., Mandrup-Poulsen T. Mutation scan of a type 1 diabetes candidate gene: the human interleukin-18 binding protein gene // *Ann .N. Y. Acad .Sci.*- 2003 .- Vol. 1005.- P. 332-9.

47. Nomaguchi H., Jahan N., Mandal B.C., Yogi Y., Kawatsu K., Yoshizawa Y., Okamura H., Makino M. IL-12 and IL-18 synergistically induce the bactericidal activity of murine peritoneal cells against *M. leprae* // *Nihon Hansenbyo Gakkai Zasshi.*- 2001.- Vol. 70.- P. 113-9.

48. Novick D., Kim S.H., Fantuzzi G., Reznikov L.L., Dinarello C.A., Rubinstein M. Interleukin-18 binding protein: a novel modulator of the Th1 cytokine response // *Immunity.*- 1999.- Vol. 10.- P. 127-36.

49. Novick D., Schwartsburd B., Pinkus R. Suissa D., Belzer I., Sthoeger Z., Keane W.F., Chvatchko Y., Kim S.H., Fantuzzi G., Dinarello C.A., Rubinstein M. A novel IL-18BP ELISA shows elevated serum IL-18BP in sepsis and extensive decrease of free IL-18 // *Cytokine.*- 2001.- Vol. 14.- P. 334-42.

50. Ogura T., Ueda H., Hosohara K., Tsuji R., Nagata Y., Kashiwamura S., Okamura H. Interleukin-18 stimulates hematopoietic cytokine and growth factor formation and augments circulating granulocytes in mice // *Blood.*- 2001.- Vol. 98.- P. 2101-7.

51. Ohkusu K., Yoshimoto T., Takeda K., Ogura T., Kashiwamura S., Iwakura Y., Akira S., Okamura H., Nakanishi K. Potentiality of interleukin-18 as a useful reagent for treatment and prevention of Leishmania major infection // *Infect. Immun.*- 2000.- Vol. 68.- P. 2449-56.

52. Okamura H., Kashiwamura S., Tsutsui H., Yoshimoto T., Nakanishi K. Regulation of interferon-gamma production by IL-12 and IL-18 // *Curr Opin Immunol.*- 1998.- Vol. 10.- P. 259-64.

53. Okamura H., Nagata K., Komatsu T., Tanimoto T., Nukata Y., Tanabe F., Akita K., Torigoe K., Okura T., Fukuda S. et al. A novel costimulatory factor for gamma interferon induction found in the livers of mice causes endotoxic shock // *Infect. Immun.*- 1995.- Vol. 63.- p. 3966-72.

54. Okamura H., Tsutsui H., Komatsu T., Yutsudo M., Hakura A., Tanimoto T., Torigoe K., Okura T., Nukada Y., Hattori K., et al. Cloning of a new cytokine that induces IFN- γ production by T cells // *Nature.*- 1995.- Vol. 378.- P. 88-91.

55. Osaki T., Hashimoto W., Gambotto A., Okamura H., Robbins P.D., Kurimoto M., Lotze M.T., Tahara H. Potent antitumor effects mediated by local expression of the mature form of the interferon-gamma inducing factor, interleukin-18 (IL-18) // *Gene Ther.*- 1999.- Vol. 6.- P. 808-15.
56. Prinz M., Hanisch U.K. Murine microglial cells produce and respond to interleukin-18 // *J. Neurochem.*- 1999.- Vol. 72.- p. 2215-8.
57. Puren A.J., Fantuzzi G., Gu Y., Su M.S., Dinarello C.A. Interleukin-18 (IFN-gamma-inducing factor) induces IL-8 and IL-1beta via TNFalpha production from non-CD14⁺ human blood mononuclear cells // *J. Clin. Invest.*- 1998.- Vol. 101.- P. 711-21.
58. Puren A.J., Razeghi P., Fantuzzi G., Dinarello C.A. Interleukin-18 enhances lipopolysaccharide-induced interferon-gamma production in human whole blood cultures // *J. Infect. Dis.*- 1998.- Vol. 178.- P. 1830-4.
59. Robinson D., Shibuya K., Mui A., Zonin F., Murphy E., Sana T., Hartley S.B., Menon S., Kastelein R., Bazan F., O'Garra A. IGIF does not drive Th1 development but synergizes with IL-12 for interferon-gamma production and activates IRAK and Nf-kappaB // *Immunity.*- 1997.- Vol. 7.- P. 571-81.
60. Rothe H., Jenkins N.A., Copeland N.G., Kolb H. Active stage of autoimmune diabetes is associated with the expression of a novel cytokine, IGIF, which is located near Idd2 // *J. Clin. Invest.*- 1997.- Vol. 99.- P. 469-74.
61. Son Y.I., Dallal R.M., Mailliard R.B., Egawa S., Jonak Z.L., Lotze M.T. Interleukin-18 (IL-18) synergizes with IL-2 to enhance cytotoxicity, interferon-gamma production, and expansion of natural killer cells // *Cancer Res.*- 2001.- Vol. 61.- P. 884-8.
62. Stober D., Schirmbeck R., Reimann J. IL-12/IL-18-dependent IFN-gamma releases by murine dendritic cells // *J. Immunol.*- 2001.- Vol. 167.- P. 957-65.
63. Stoll S., Muller G., Kurimoto M., Saloga J., Tanimoto T., Yamauchi H., Okamura H., Knop J., Enk A.H. Production of IL-18 (IFN-gamma-inducing factor) messenger RNA and functional protein by murine keratinocytes // *J. Immunol.*- 1997.- Vol. 159.- P. 298-302.
64. Sugawara S., Uehara A., Nochi T., Yamaguchi T., Ueda H., Sugiyama A., Hanzawa K., Kumagai K., Okamura H., Takada H. Neutrophil proteinase 3-mediated induction of bioactive IL-18 secretion by human oral epithelial cells // *J. Immunol.*- 2001.- Vol. 167.- P. 6568-75.
65. Takeda K., Tsutsui H., Yoshimoto T., Adachi O., Yoshida N., Kishimoto T., Okamura H., Nakanishi K., Akira S. Defective NK cell activity and Th1 response in IL-18-deficient mice // *Immunity.*- 1998.- Vol. 8.- P. 383-90.
66. Takeuchi M., Nishizaki Y., Sano O., Ohta T., Ikeda M., Kurimoto M. Immunohistochemical and immuno-electron-microscopic detection of interferon-gamma-inducing factor («interleukin-18») in mouse intestinal epithelial cells // *Cell Tissue Res.*- 1997.- Vol. 289.- P. 499-503.
67. Tamura K., Fukuda Y., Sashio H., Takeda N., Bamba H., Kosaka T., Fukui S., Sawada K., Tamura K., Satomi M., Yamada T., Yamamura T., Yamamoto Y., Furuyama J., Okamura H., Shimoyama T. IL18 polymorphism is associated with an increased risk of Crohn's disease // *J. Gastroenterol.*- 2002.- Vol. 37.- P. 111-6.
68. Tan J., Crucian B.E., Chang A.E., Aruga E., Aruga A., Dovhey S.E., Tanigawa K., Yu H. Interferon-gamma-inducing factor elicits antitumor immunity in association with interferon-gamma production // *J. Immunother.*- 1998.- Vol. 21.- P. 48-55.
69. Taub D.D., Cox G.W. Murine Th1 and Th2 cell clones differentially regulate macrophage nitric oxide production // *J. Leukoc Biol.*- 1995.- Vol. 58.- P. 80-9.
70. Tomura M., Maruo S., Mu J., Zhou X.Y., Ahn H.J., Hamaoka T., Okamura H., Nakanishi K., Clark S., Kurimoto M., Fujiwara H. Differential capacities of CD4⁺, CD8⁺, and CD4-CD8- T cell subsets to express IL-18 receptor and produce IFN-gamma in response to IL-18 // *J. Immunol.*- 1998.- Vol. 160.- P. 3759-65.
71. Tomura M., Zhou X.Y., Maruo S., Ahn H.J., Hamaoka T., Okamura H., Nakanishi K., Tanimoto T., Kurimoto M., Fujiwara H. A critical role for IL-18 in the proliferation and activation of NK1.1⁺ CD3- cells // *J. Immunol.*- 1998.- Vol. 160.- P. 4738-46.
72. Tone M., Thompson S.A., Tone Y., Fairchild P.J., Waldmann H. Regulation of IL-18 (IFN-gamma-inducing factor) gene expression // *J. Immunol.*- 1997.- Vol. 159.- P. 6156-63.
73. Torigoe K., Ushio S., Okura T., Kobayashi S., Taniai M., Kunikata T., Murakami T., Sanou O., Kojima H., Fujii M., Ohta T., Ikeda M., Ikegami H., Kurimoto M. Purification and characterization of the human interleukin-18 receptor // *J. Biol. Chem.*- 1997.- Vol. 272.- P. 25737-42.
74. Tsuji-Takayama K., Aizawa Y., Okamoto I., Kojima H., Koide K., Takeuchi M., Ikegami H., Ohta T., Kurimoto M. Interleukin-18 induces interferon-gamma production through NF-kappaB and NFAT activation in murine T helper type 1 cells // *Cell Immunol.*- 1999.- Vol. 196.- P. 41-50.
75. Tsutsui H., Matsui K., Okamura H., Nakanishi K. Pathophysiological roles of interleukin-18 in inflammatory liver diseases // *Immunol. Rev.*- 2000.- Vol. 174.- P. 192-209.
76. Tsutsui H., Nakanishi K., Matsui K., Higashino K., Okamura H., Miyazawa Y., Kaneda K. IFN-gamma-inducing factor up-regulates Fas ligand-mediated cytotoxic activity of murine natural killer cell clones // *J. Immunol.*- 1996.- Vol. 157.- P. 3967-73.
77. Udagawa N., Horwood N.J., Elliott J., Mackay A., Owens J., Okamura H., Kurimoto M., Chambers T.J.,

Martin T.J., Gillespie M.T. Interleukin-18 (interferon-gamma-inducing factor) is produced by osteoblasts and acts via granulocyte/macrophage colony-stimulating factor and not via interferon-gamma to inhibit osteoclast formation // J. Exp. Med. - 1997. - Vol. 185. - P. 1005-12.

78. Ushio S., Namba M., Okura T., Hattori K., Nukada Y., Akita K., Tanabe F., Konishi K., Micallef M., Fujii M., Torigoe K., Tanimoto T., Fukuda S., Ikeda M., Okamura H., Kurimoto M. Cloning of the cDNA for human IFN-gamma-inducing factor, expression in *Escherichia coli*, and studies on the biologic activities of the protein // J. Immunol. - 1996. - Vol. 156. - P. 4274-9.

79. Wei X.Q., Leung B.P., Arthur H.M., McInnes I.B., Liew F.Y. Reduced incidence and severity of collagen-induced arthritis in mice lacking IL-18 // J. Immunol. - 2001. - Vol. 166. - P. 517-21.

80. Wei X.Q., Leung B.P., Niedbala W., Piedrafita D., Feng G.J., Sweet M., Dobbie L., Smith A.J., Liew F.Y. Altered immune responses and susceptibility to *Leishmania major* and *Staphylococcus aureus* infection in IL-18-deficient mice // J. Immunol. - 1999. - Vol. 163. - P. 2821-8.

81. Xiang Y., Moss B. IL-18 binding and inhibition of interferon gamma induction by human poxvirus-encoded proteins // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. - 1999. - Vol. 96. - P. 11537-42.

82. Xu D., Chan W.L., Leung B.P., Hunter D., Schulz K., Carter R.W., McInnes I.B., Robinson J.H., Liew F.Y. Selective expression and functions of inter-

leukin 18 receptor on T helper (Th) type 1 but not Th2 cells // J. Exp. Med. - 1998. - Vol. 188. - P. 1485-92.

83. Yakushenko E.V., Lopatnikova J.A., Khrapov E.A., Filipenko M.L., Pustoshilova N.M., Zakabunin A.L., Sennikov S.V., Kozlov V.A. Biological and specific activity of recombinant human Interleukin-18 // Cytokine network, and Regulatory Cells. - Medimond, International proceedings, - 2004. - P. 423-428.

84. Yoshimoto T., Mizutani H., Tsutsui H., Noben-Trauth N., Yamanaka K., Tanaka M., Izumi S., Okamura H., Paul W.E., Nakanishi K. IL-18 induction of IgE: dependence on CD4⁺ T cells, IL-4 and STAT6 // Nat. Immunol. - 2000. - Vol. 1. - P. 132-7.

85. Yoshimoto T., Okamura H., Tagawa Y.I., Iwakura Y., Nakanishi K. Interleukin 18 together with interleukin 12 inhibits IgE production by induction of interferon-gamma production from activated B cells // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. - 1997. - Vol. 94. - P. 3948-53.

86. Yoshimoto T., Takeda K., Tanaka T., Ohkusu K., Kashiwamura S., Okamura H., Akira S., Nakanishi K. IL-12 up-regulates IL-18 receptor expression on T cells, Th1 cells, and B cells: synergism with IL-18 for IFN-gamma production // J. Immunol. - 1998. - Vol. 161. - P. 3400-7.

87. Yoshimoto T., Tsutsui H., Tominaga K., Hoshino K., Okamura H., Akira S., Paul W.E., Nakanishi K. IL-18, although antiallergic when administered with IL-12, stimulates IL-4 and histamine release by basophils // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. - 1999. - Vol. 96. - P. 13962-6.

поступила в редакцию 28.01.2005

отправлена на доработку 15.02.2005

принята к печати 06.03.2005