

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ Th1- И Th2-ЗАВИСИМЫХ ВАРИАНТОВ ХРОНИЧЕСКОЙ РТПХ

Кудаева О.Т., Ткачѳв В.О., Гаврилова Е.Д., Гойман Е.В.,
Вольский Н.Н., Перминова О.М., Колесникова О.П.

НИИ клинической иммунологии СО РАМН, г. Новосибирск

Резюме. Индукция хронической РТПХ в полуаллогенной модели DBA/2→(C57Bl/6xDBA/2)F1 приводит к развитию Th1- и Th2-зависимых иммунопатологических состояний, характеризующихся разными цитокиновыми профилями. Хроническая РТПХ сопровождается резким возрастанием уровня IgE, что свидетельствует о значительной продукции IL-4. У реципиентов с Th2-зависимым вариантом реакции также наблюдается повышенное содержание в сыворотке цитокинов IL-6, IL-7 и TNF α которые наряду с другими эффектами могут поддерживать процессы поликлональной активации В-лимфоцитов, приводящие к возникновению аутоиммунной патологии.

Ключевые слова: хроническая РТПХ, цитокины, иммуноглобулин E.

Kudaeva O.T., Tkachev V.O., Gavrilova E.D., Goiman E.V., Volsky N.N., Perminova O.M., Kolesnikova O.P.
CYTOKINE PROFILE OF Th1- AND Th2-DEPENDENT VARIANTS OF CHRONIC GVHD

Abstract. Induction of chronic GVHD in the DBA/2→(C57Bl/6xDBA/2) F1 semi-allogeneic murine model results into development of Th1- and Th2-dependent immunopathological conditions that are characterized by different cytokine profiles. Chronic GVHD is accompanied by a sharp increase in IgE levels, thus presuming considerable IL-4 production. In recipients with Th2-dependent GvHD variant, elevated contents of serum IL-6, IL-7 and TNF α were also observed, which, along with other effects, may support polyclonal activation of B cells, thus leading to development of autoimmune pathology. (*Med. Immunol.*, 2012, vol. 14, N 1-2, pp 67-74)

Keywords: chronic GvHD, cytokines, immunoglobulin E.

Введение

Реакция трансплантат против хозяина (РТПХ) представляет собой иммунную реакцию клеточного типа, развивающуюся при переносе зрелых Т-лимфоцитов неспособному к их отторжению хозяину в условиях тканевой несовместимости донора и реципиента [10]. Существует несколько ситуаций, при которых возможно ее развитие: введение лимфоидных клеток несовместимым новорожденным или взрослым иммунокомпрометированным реципиентам (недостаточность Т-системы различной этиологии, облучение, введение цитостатических препаратов), полу-

аллогенный перенос лимфоцитов родительских линий гибридам первого поколения. РТПХ является самым частым и тяжелым осложнением при аллогенной трансплантации костного мозга, активно используемой в настоящее время для терапии многих заболеваний, включая лейкозы и аутоиммунные болезни. 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. На экспериментальных моделях РТПХ было показано, что реакция может быть направлена на антигены МНС класса I, МНС класса II, на те и другие вместе или на отдельные минорные антигены комплекса гистосовместимости [39]. Острая РТПХ обусловлена различиями по антигенам МНС классов I и II, приводит к выраженной цитотоксической реакции трансплантированных клеток против тканей хозяина и часто заканчивается гибелью реципиента. Хроническая РТПХ,

Адрес для переписки:

Кудаева Ольга Тимофеевна,
Институт клинической иммунологии СО РАМН
630099, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14.
Тел.: (383) 222-06-72.
Факс: (383) 222-70-28.
E-mail: olga_kudaeva@mail.ru

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. При хронической РТПХ 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 [18, 34]. Первоначально острая РТПХ считалась Th1-зависимым, а хроническая РТПХ – Th2-зависимым процессом [25, 30, 37, 42]. Однако сейчас стало очевидным, что обе Th-субпопуляции участвуют, хотя и в разной степени, в развитии острой и хронической форм РТПХ. В настоящее время существует много нерешенных вопросов, касающихся механизмов развития РТПХ, особенно ее хронической формы, и участия в них различных цитокинов и субпопуляций регуляторных клеток [29].

Выраженность и характер развития РТПХ, как и других многокомпонентных и многоступенчатых иммунных процессов, находится под регулирующим влиянием системы цитокинов. РТПХ вызывает «цитокиновый шторм», характеризующийся резким изменением уровня и спектра продуцируемых цитокинов [21]. Особенно важным в развитии той или иной формы реакции является преимущественная активация Т-хелперных клеток донора 1 или 2 типа и, соответственно, баланс про- и противовоспалительных цитокинов на ранних стадиях реакции. Московский проспект, 197

Хроническая РТПХ в полуаллогенной системе DBA/2→(C57Bl/6xDBA/2)F1 может развиваться по двум направлениям с преимущественным доминированием Th1- или Th2-зависимых процессов, приводя к разным иммунопатологическим исходам [1, 3, 6]. **Целью настоящего исследования** было оценить участие цитокинов в формировании Th1- и Th2-зависимых вариантов хронической РТПХ.

Материалы и методы

Животные. В работе использовали мышей – гибридов первого поколения (C57Bl/6xDBA/2)F1 (B6D2F1) и мышей линии DBA/2, самок в возрасте 2 месяцев, полученных из лаборатории экспериментальных животных (моделей) Института клинической иммунологии СО РАМН (г. Новосибирск). Животных содержали в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите животных, используемых

для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986).

Индукция хронической РТПХ. Хроническую РТПХ индуцировали путем переноса гибридам B6D2F1 лимфоидных клеток родительской линии DBA/2. Клетки селезенки вводили внутривенно реципиентам в дозе $60-70 \times 10^6$ клеток двукратно с интервалом в 5 дней [2, 28]. В качестве контрольной группы использовали интактных животных того же генотипа, пола, возраста, что и в опыте.

Определение белка в моче. Наличие поражения почек, сопровождающегося нарушением фильтрации и проявляющегося протеинурией, определяли по появлению белка в моче в концентрации, превышающей 3 мг/мл, что коррелирует с развитием гломерулонефрита [4]. Количество белка в моче определяли колориметрически с красителем Кумасси бриллиантовый синий (Kumsai brilliant blue, Loba Feinchemie) при $\lambda = 570$ нм. Калибровочную кривую строили по BSA (100-1000 мкг/мл), результаты выражали в мг/мл [15].

Определение цитокинов. Содержание цитокинов определяли в сыворотке крови реципиентов и контрольных интактных животных того же пола и возраста. Концентрацию IL-7 и IL-15 определяли методом ELISA (R&D Systems, Minneapolis, MN). Содержание IL-2, IL-4, IL-6, TNF α , IFN γ , IL-17A, IL-10 определяли на проточном цитофлюориметре «FACS Calibur» с помощью СВА-набора «Mouse Th1/Th2/Th17» (BD Pharmingen, США). Результаты выражали в пг/мл.

Определение IgE. Уровень IgE оценивали с помощью метода ELISA (BD OptEIA™) микрометодом в цельной периферической крови [3]. Калибровочную кривую строили по чистому препарату IgE мыши. Результаты выражали в абсолютных значениях (мкг/мл).

Статистическая обработка. Статистическую обработку результатов проводили методами непараметрической статистики с использованием критерия U Вилкоксона–Манна–Уитни; количество животных в группах составляло от 6 до 12; различия считали достоверными при $p < 0,05$ и обозначали * при сравнении опытной и контрольной групп, # – при сравнении опытных групп между собой.

Результаты

Индукция хронической РТПХ

Хроническую РТПХ индуцировали в системе DBA/2→(C57Bl/6xDBA/2)F1. Развитие аутоиммунного процесса завершается формированием иммунокомплексного гломерулонефрита у части реципиентов к концу 3-х месяцев после трансплантации полуаллогенных клеток родительской

линии [8]. По окончании этого срока у реципиентов измеряли концентрацию белка в моче для отнесения их в группу мышей с Th1-зависимым вариантом течения хронической РТПХ без явных признаков патологии почек (группа *nonlupus*) и в группу мышей с Th2-зависимым вариантом, сопровождающимся формированием аутоиммунной патологии – иммунокомплексным гломерулонефритом (группа *lupus*). Формирование гломерулонефрита тестировали по появлению стойкой протеинурии (увеличению уровня белка в моче не менее 3 мг/мл в трех последовательных измерениях), что коррелирует с отложением иммунных комплексов в почечной паренхиме и морфологическими проявлениями поражения почек [4]. Для контроля развития РТПХ определяли массу тела, селезенки и тимуса, количество клеток в селезенке, тимусе и периферической крови. Данные, представленные на рисунках 1-3, свидетельствуют о развитии хронической формы РТПХ у реципиентов обеих групп (спленомегалия на фоне достаточно сохранного тимуса).

Уровень цитокинов в сыворотке реципиентов с хронической РТПХ

Концентрацию цитокинов определяли в сыворотке периферической крови, а не в супернатантах спонтанных и митоген-стимулированных культур лимфоцитов, так как целью исследования было оценить реальное участие цитокинов в развитии разных вариантов хронической РТПХ на уровне организма. Продукция цитокинов в клеточных культурах *in vitro* может не отражать их действительного содержания *in vivo*, в организме, где могут отсутствовать необходимые условия и активирующие сигналы.

Ключевыми цитокинами Th1- и Th2-субпопуляций являются IFN γ и IL-4, соответственно. К сожалению, их концентрация, а также содержание IL-10 и IL-17A оказались на границе чувствительности метода и определялись лишь у отдельных реципиентов, так что не оценивались в среднем для группы. Значения IL-2, IL-6 и TNF α приведены в таблице 1. Содержание IL-2 находится на одном уровне у *nonlupus*- и *lupus*-реципиентов и не отличается от значений контрольной группы. Концентрация TNF α в сыворотке мышей с иммунокомплексным гломерулонефритом (*lupus*-реципиентов с Th2-зависимым вариантом развития хронической РТПХ) существенно превышает величину этого показателя у мышей с Th1-зависимым вариантом реакции (*nonlupus*-реципиентов) и отличается от уровня данного цитокина в крови интактных мышей. Концентрация IL-6 также значительно повышена у *lupus*-реципиентов по сравнению с группой *nonlupus*-животных.

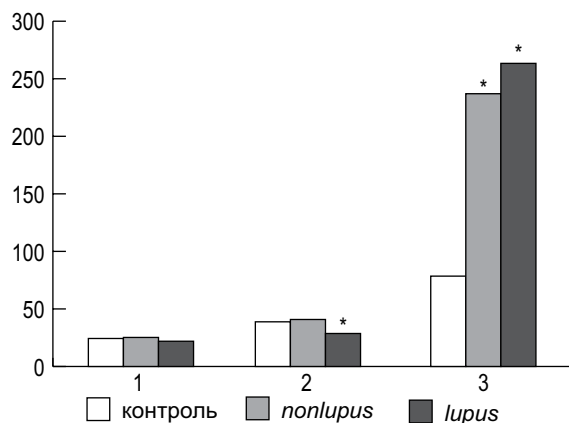


Рисунок 1. Масса тела в г (1), тимуса в мг (2) и селезенки в мг (3) у реципиентов с хронической РТПХ

Примечание. Белые столбики – контрольная группа; серые столбики – *nonlupus*-реципиенты; черные столбики – *lupus*-реципиенты.

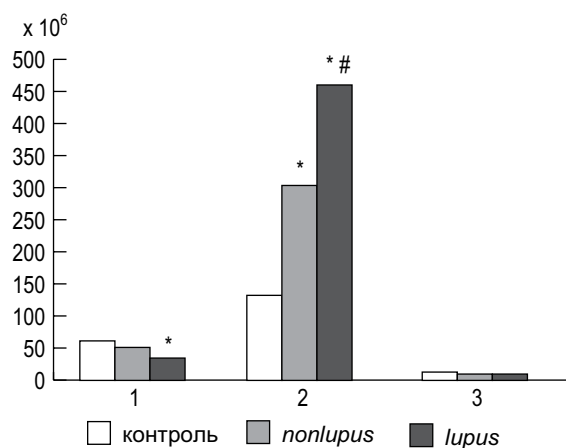


Рисунок 2. Количество клеток в тимусе (1), селезенке (2) и костном мозге (3) у реципиентов с хронической РТПХ

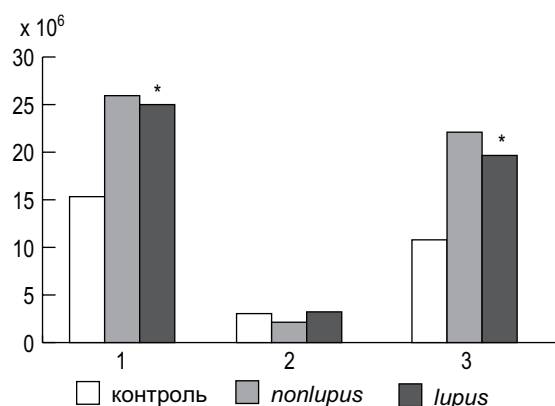


Рисунок 3. Количество ядросодержащих клеток (общее) (1), нейтрофилов (2) и лимфоцитов (3) в периферической крови реципиентов с хронической РТПХ

**ТАБЛИЦА 1. КОНЦЕНТРАЦИЯ ЦИТОКИНОВ
В СЫВОРОТКЕ РЕЦИПИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ РТПХ
(M; min-max); пг/мл**

	IL-2	IL-6	TNF α
Контроль n = 7	2,3 (2,0-2,6)	4,4 (1,6-9,5)	7,9 (6,0-10,2)
<i>Nonlupus</i> n = 7	2,6 (2,0-2,9)	2,3 (0-4,8)	9,03 (0-15,7)
<i>Lupus</i> n = 8	2,9 (2,3-3,6)	8,9# (0-17,4)	19,1*# (7,1-40,6)

Определение IL-7 и IL-15 выполнялось иммуноферментным методом. Концентрация IL-7 у контрольных животных была ниже порога чувствительности метода, но оказалась резко повышена у реципиентов на ранних сроках развития хронической РТПХ (25,5 пг/мл). Содержание IL-7 оставалось на высоком уровне через 3 месяца после формирования клинических исходов в группе *lupus*-реципиентов с иммунокомплексным гломерулонефритом (6,5 пг/мл), но не определялось в сыворотке *nonlupus*-реципиентов.

Уровень IL-15 в нашем исследовании оказался ниже порога чувствительности использованного метода (100 пг/мл). Существует ряд работ, где определяется уровень IL-15 в периферической крови; его концентрация в сыворотке значительно варьирует в работах разных авторов – от 1 пг/мл до 1 нг/мл [38, 49]. Было показано возрастание концентрации IL-15, измеренного методом ELISA, в сыворотке больных СКВ [11]. Однако в последнее время появились новые данные о сложности определения «цитоклина-невидимки» IL-15 в биологических жидкостях [46]. Причина трудностей или даже невозможности определения IL-15 связана со своеобразным механизмом его действия, который заключается в непосредственном клеточно-контактном взаимодействии IL-15 и его рецептора с клеткой-мишенью, а также тем обстоятельством, что IL-15 образует в периферической крови мыши функ-

циональные гетерокомплексы с растворимым высокоаффинным рецептором IL-15 α , что препятствует выявлению IL-15 методом ELISA [16].

Определение содержания IgE

Существуют многочисленные данные об однозначной прямой корреляции между уровнем IgE и продукцией IL-4 в организме, что может позволить косвенно судить о продукции этого цитокина в организме по концентрации общего IgE в периферической крови при ответе на различные воздействия, не связанные с образованием специфического IgE [41, 44, 45]. Так как при определении концентрации IL-4 в сыворотке значения у части животных оказались ниже уровня чувствительности использованного метода, мы использовали косвенную оценку продукции IL-4 по содержанию общего IgE. Результаты представлены на рисунке 4. Определение содержания IgE в периферической крови проводили через разные промежутки времени после трансплантации клеток у всех реципиентов и через 3 месяца ретроспективно оценивали средние значения концентрации IgE в группах мышей с аутоиммунным гломерулонефритом (*lupus*-реципиенты) или без поражения почек (*nonlupus*-реципиенты). Наблюдается резкий подъем уровня IgE в периферической крови *lupus*- и *nonlupus*-реципиентов, который начинается на ранних сроках реакции и продолжает увеличиваться в течение достаточно продолжительного периода. К концу наблюдения (3 месяца после индукции хронической РТПХ) концентрация IgE у реципиентов снижается, но остается значительно выше, чем у интактных животных, при этом уровень IgE у *lupus*-мышей значительно превосходит таковой у *nonlupus*-реципиентов.

Обсуждение

В настоящее время показано, что ранние фазы и острой, и хронической РТПХ протекают похоже. Пусковым событием является распознавание CD4⁺ клетками донора аллоантигенов хозяина. Первое событие, следующее за этим, – активация продукции IL-2, уровень которого достигает максимума через 24-48 часов после индукции реакции, причем в продукции этого цитокина участвуют и Th-клетки хозяина [17, 21, 22, 23]. Через 2 дня на фоне резкого повышения mRNA IL-2 в T-лимфоцитах начинается подъем mRNA IL-10 и IL-4, который держится в течение недели, в то время как mRNA IL-2 снижается [40]. Продукция IL-4 имеет большое значение для обеих форм РТПХ, несмотря на ярко выраженную связь острой РТПХ с активацией Th1-клеток: в отсутствие IL-4 реакция не развивается [36, 40]. Развитие в дальнейшем той или иной формы РТПХ определяется в первую неделю после пере-

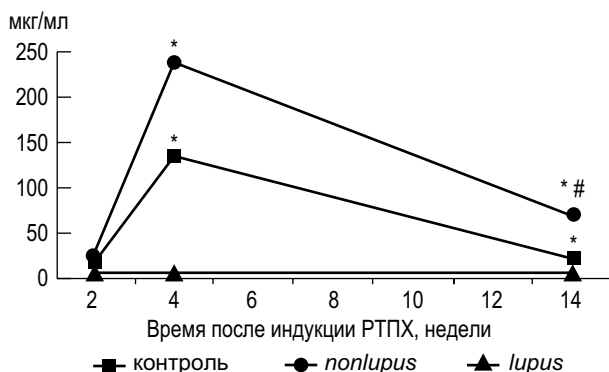


Рисунок 4. Концентрация IgE в периферической крови реципиентов в динамике развития хронической РТПХ

носа, сопровождается активацией разных субпопуляций лимфоцитов и характеризуется участием разных иммунорегуляторных молекул [47].

Хотя формирование *nonlupus*- или *lupus*-вариантов в полуаллогенной модели DBA/2→(C57Bl/6xDBA/2)F1 сопровождается преимущественным доминированием соответственно Th1- или Th2-зависимых процессов [1, 3, 6], с первой недели у всех реципиентов наблюдается резкая стимуляция продукции IgE. Через определенный промежуток времени начинает обнаруживаться разница в уровне IgE между *lupus*- и *nonlupus*-реципиентами, которая становится достоверной при окончательном формировании патофизиологических исходов. Опираясь на многочисленные данные об однозначной прямой корреляции между концентрацией IgE и уровнем IL-4 [41, 44, 45], можно сделать заключение о выраженной продукции IL-4 при Th1- и Th2-зависимых вариантах хронической РТПХ, которая продолжается на протяжении всего периода наблюдения, но только при достижении относительно более высоких значений у *lupus*-реципиентов сопровождается формированием аутоиммунной патологии. Косвенная характеристика продукции IL-4 по уровню IgE не согласуется с определением IL-4 в сыворотке прямым методом с помощью моноклональных антител. Возможно, такое расхождение данных может быть обусловлено продукцией и эффектами IL-4 на локальном уровне. Нельзя также исключить какие-либо методические особенности его определения в циркуляции в случае иммунопатологических состояний.

Продукция IL-4 у *lupus*-реципиентов сопряжена с выраженной поликлональной активацией В-лимфоцитов, которая наблюдается при этой Th2-зависимой форме хронической РТПХ. Поликлональная активация В лимфоцитов сопровождается появлением антител к различным компонентам собственных тканей, при этом аутоантитела при хронической РТПХ представлены иммуноглобулинами класса IgG, в отличие от аутоантител, определяемых в низком титре у интактных животных и относящихся преимущественно к классу IgM [27, 35]. Считается, что именно активная продукция таких аутоантител и приводит к развитию аутоиммунной патологии в использованной нами модели DBA/2→(C57Bl/6xDBA/2)F1 и в других аналогичных моделях. В частности, показано, что аутоантитела к ДНК играют патогенетическую роль при формировании иммунокомплексного гломерулонефрита и служат диагностическим признаком развития системной красной волчанки (СКВ), хотя прямая корреляция между уровнем аутоантител различной специфичности, в том

числе и к ДНК, и развитием аутоиммунной патологии отсутствует [9, 31, 33, 48]. Повышенные концентрации IL-6 и TNF α также могут поддерживать это активированное состояние В-клеток. Так, показано, что при СКВ, в качестве модели которой рассматривают иммунокомплексный гломерулонефрит в исследуемой нами системе, определяются повышенные уровни IL-6 и IL-10 и их тесная корреляция с активностью заболевания [19]. В настоящее время признана двойственная роль IL-6 как про- и противовоспалительного цитокина. IL-6 участвует в развитии острой фазы воспаления, но также в процессах дифференцировки В-лимфоцитов. Более того, показано, что IL-6 может сдвигать соотношение Th1/Th2 в сторону Th2, индуцируя IL-4-зависимую дифференцировку Th2-лимфоцитов и одновременно ингибируя Th1-клетки по независимому от IL-4 механизму [20]. TNF α также является мультифункциональным цитокином и вовлекается в различные иммунные процессы. Кроме хорошо известных провоспалительных эффектов TNF α действует как важный фактор физиологических процессов роста и активации В клеток. Его уровень повышен в периферической крови и в ткани почек у пациентов с СКВ [12], хотя роль TNF α в развитии СКВ у человека неоднозначна [13, 50]. Содержание IL-6 и TNF α в крови *nonlupus*-реципиентов с Th1-зависимым вариантом развития хронической РТПХ остается на уровне, достоверно не отличающемся от соответствующих значений у интактных животных. Повышенный уровень TNF α может отражать воспалительные процессы, развивающиеся в почках *lupus*-мышей, но может играть самостоятельную роль в иммунопатогенезе аутоиммунных нарушений при хронической РТПХ.

В периферической крови *lupus*-реципиентов также обнаруживается повышенный уровень IL-7, который является основным лимфопоэтическим цитокином для роста В лимфоцитов и в связи с этим может также рассматриваться как фактор, способствующий поддержанию поликлональной активации В-клеток у *lupus*-реципиентов. Кроме того, IL-7 является необходимым компонентом при гомеостатической пролиферации, которая служит для компенсаторного устранения количественного дефицита лимфоцитов путем включения процессов их деления на периферии. Гомеостатическая пролиферация приводит к снижению разнообразия антигенраспознающих рецепторов лимфоцитов, накоплению аутоагрессивных клеток и в настоящее время рассматривается как возможный механизм срыва толерантности к компонентам собственных тканей [14, 26, 32, 43]. На использованной нами модели было показано, что у мы-

шей с иммунокомплексным гломерулонефритом наблюдается возрастание субпопуляций Т-клеток с фенотипом клеток памяти, что также является характерной чертой процесса гомеостатической пролиферации, который, таким образом, может быть одним из механизмов формирования аутоиммунной патологии при Th2-зависимом варианте хронической РТПХ [2].

Развитие хронической РТПХ в модели DBA/2→(C57Bl/6xDBA/2)F1 сопровождается выраженным подавлением способности реципиентов отвечать на Т-зависимый антиген продукцией специфических антител; особенно резко снижается первичный IgG-ответ [3, 24, 28]. Эффект проявляется у всех реципиентов и более выражен в группе *nonlupus* [7]. Выявление повышенного содержания цитокинов, несомненно участвующих в регуляции гуморального иммунного ответа, не дает удовлетворительного объяснения такой иммунодепрессии реципиентов и требует проведения дальнейших исследований.

Заключение

Индукция хронической РТПХ в полуаллогенной модели DBA/2→(C57Bl/6xDBA/2)F1 приводит к развитию Th1- и Th2-зависимых иммунопатологических состояний, характеризующихся разными цитокиновыми профилями. При Th2-зависимом варианте реакции с формированием иммунокомплексного гломерулонефрита аутоиммунного генеза наблюдается повышенная продукция цитокинов IL-4, IL-6, IL-7 и TNF α , которые наряду с другими эффектами могут поддерживать процессы поликлональной активации В-лимфоцитов, приводящие к возникновению аутоиммунной патологии.

Список литературы

1. Власов В.В., Рыкова Е.Ю., Сафронова И.В., Лактионов П.П., Кудаева О.Т., Козлов В.А. Модуляция течения хронической реакции трансплантат против хозяина под действием плазмидной ДНК // ДАН. – 2002. – Т. 32. – С. 844-846.
2. Гойман Е.В., Кудаева О.Т., Ильина Н.А., Борисов В.И., Кожевников В.С., Колесникова О.П., Козлов В.А. Процессы гомеостатической пролиферации в патогенезе аутоиммунного гломерулонефрита, индуцированного хронической реакцией «трансплантат против хозяина» // Бюл. Эксп. Биол. Мед. – 2010. – № 1. – С. 60-63.
3. Козлов В.А., Кудаева О.Т., Колесникова О.П., Сафронова И.В., Лактионов П.В., Рыкова Е.Ю., Обухова Л.А. Th1- и Th2-зависимые варианты хронической реакции трансплантат против хозяина // Иммунология. – 2002. – № 3. – С. 143-146.
4. Колесникова О.П., Кудаева О.Т., Логинов В.А., Робинсон М.В., Колесникова С.М., Козлов В.А. Показатели эритро- и иммунопоэза в развитии аутоиммунных заболеваний, индуцированных хронической реакцией трансплантат против хозяина // Вестн. АМН СССР. – 1991. – № 12. – С. 13-16.
5. Кудаева О.Т., Ненашева Е.В., Козлов В.А. Определение содержания иммуноглобулинов в цельной крови // Иммунология. – 2005. – № 3. – С. 189-191.
6. Кудаева О.Т., Гойман Е.В., Лыков А.П., Колесникова О.П., Козлов В.А. Влияние препаратов, изменяющих соотношение Th1/Th2, на частоту развития клинических вариантов хронической реакции трансплантат против хозяина // Бюл. Эксп. Биол. Мед. – 2005. – № 9. – С. 325-327.
7. Кудаева О.Т., Гаврилова Е.Д., Гойман Е.В., Ненашева Е.В., Колесникова О.П., Козлов В.А. Особенности иммунодепрессии при хронической реакции «трансплантат против хозяина» // Иммунология. – 2010. – № 4. – С. 199-203.
8. Перминова О.М., Вольский Н.Н., Кудаева О.Т., Гойман Е.В., Козлов В.А. Дислипидемия и Th1/Th2-соотношение на разных этапах развития хронической реакции «трансплантат против хозяина» // Иммунология. – 2009. – № 6. – С. 341-345.
9. Ткачев В.О., Ненашева Е.В., Гойман Е.В., Вольский Н.Н., Кудаева О.Т., Колесникова О.П. Уровень аутоантител к ДНК и метаболическая активность полиморфноядерных лейкоцитов в динамике хронической реакции трансплантат против хозяина // Иммунология. – 2006. – № 2. – С. 98-101.
10. Шевелёв А.С. Реакция «трансплантат против хозяина» и трансплантационная болезнь – М.: Медицина, 1976. – 216 с.
11. Aringer M., Stummvoll G.H., Steiner G., Koller M., Steiner C.W., Hofler E., Hiesberger H., Smolen J.S., Graninger W.B. Serum interleukin-15 is elevated in systemic lupus erythematosus // Rheumatology. – 2001. – Vol. 40. – P. 876-881.
12. Aringer M., Smolen J.S. SLE-complex cytokine effects in a complex autoimmune disease: tumor necrosis factor in systemic lupus erythematosus // Arthritis Res. Ther. – 2003. – Vol. 5. – P. 172-177.
13. Aringer M., Smolen J.S. The role of tumor necrosis factor-alpha in systemic lupus erythematosus // Arthritis Res Ther. – 2008. – Vol. 10. – P. 202-209.
14. Vaccala R. & Theofilopoulos A.N. The new paradigm of T-cell homeostatic proliferation-induced autoimmunity // Trends Immunol. – 2005. – Vol. 26. – P. 5-8.

15. Bradford M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding // *Anal. Biochem.* – 1976. – Vol. 72. – P. 248-254.
16. Bulanova E., Budagian V., Duitman E., Orinska Z., Krause H., Ruckert R., Reiling N., Bulfone-Paus S. Soluble interleukin (IL)-15ra is generated by alternative splicing or proteolytic cleavage and forms functional complexes with IL-15 // *J. Biological Chem.* – 2007. – Vol. 282. – P. 13167-13179.
17. Bunjes D., Theobald M., Nierle T., Arnold R., Heimpel H. Presence of host-specific interleukin 2-secreting T helper cell precursors correlates closely with active primary and secondary chronic graft-versus-host disease // *Bone Marrow Transplant.* – 1995. – Vol. 15. – P. 727-732.
18. Chu Y.-W., Gress R.E. Murine models of chronic graft-versus-host disease: insights and unresolved issues // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2008. – Vol. 14. – P. 365-378.
19. Chun H.Y., Chung J.W., Kim H.A., Yun J.M., Jeon J.Y., Ye Y.M., Kim S.H., Park H.S., Suh C.H. Cytokine IL-6 and IL-10 as biomarkers in systemic lupus erythematosus // *J. Clin. Immunol.* – 2007. – Vol. 27. – P. 461-466.
20. Diehl S. & Rincon M. The two faces of IL-6 on Th1/Th2 differentiation // *Mol. Immunol.* – 2002. – Vol. 39. – P. 531-536.
21. Ferrara J.L.M., Abhyankar S., Gilliland D.G. Cytokine storm of graft-versus-host disease: a critical effector role for interleukin-1 // *Transplant. Proc.* – 1993. – Vol. 25. – P. 1216-1217.
22. Ferrara J.L.M. Cytokines and the regulation of tolerance // *J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol. 105. – P. 1043-1044.
23. Garlisi C.G., Pennline K.J., Smith S.R., Siegel M.I., Umland S.P. Cytokine gene expression in mice undergoing chronic graft-versus-host disease // *Mol. Immunol.* – 1993. – Vol. 30. – P. 669-677.
24. Gleichmann E., Pals S.T., Rolink A.G., Radaszkiewicz T., Gleichmann H. Graft-versus-host reactions: clues to the etiopathology of a spectrum of immunological diseases // *Immunol. Today.* – 1984. – Vol. 5. – P. 324-332.
25. Kataoka Y., Iwasaki T., Kuroiwa T. The role of donor T cells for target organ injuries in acute and chronic graft-versus-host disease // *Immunology.* – 2001. – Vol. 103. – P. 310-318.
26. Khoruts A., Fraser J.M. A causal link between lymphopenia and autoimmunity // *Immunol. Lett.* – 2005. – Vol. 98. – P. 23-31.
27. Kimura K., Ida S., Shimada K., Kanai Y. Specificity of anti-nuclear antibodies induced in F1 mice undergoing the graft versus host reaction: isotypes and cross-reactivities // *Clin. Exp. Immunol.* – 1987. – Vol. 69. – P. 385-393.
28. Kimura M., Gleichmann E. Depressed antibody responses to exogenous antigens in mice with lupus-like graft-versus-host disease // *Clin. Immunol. Immunopathol.* – 1987. – Vol. 43. – P. 97-109.
29. Koreth J., Antin J.H. Current and future approaches for control of graft-versus-host disease // *Expert Rev. Hematol.* – 2008. – Vol. 1. – P. 111-141.
30. Krenger W., Ferrara J.L.M. Graft-versus-host disease and the Th1/Th2 paradigm // *Immunol. Res.* – 1996. – Vol. 15. – P. 50-73.
31. Maeda T., Nomoto K. Anti-T cell receptor antibody treatment of mice with lupus-like graft versus host disease: suppression of glomerulonephritis without reduction in anti-DNA antibody levels // *J. Rheumatol.* – 1995. – Vol. 22. – P. 2259-2265.
32. Marleau A.M., Sarvetnick N. T-cell homeostasis in tolerance and immunity // *J. Leukoc. Biol.* – 2005. – Vol. 78. – P. 575-584.
33. Meziere C., Stockl F., Batsford J., Vogt A., Muller S. Antibodies to DNA, chromatin core particles and histones in mice with GvHD and their involvement in glomerular injury // *Clin. Exp. Immunol.* – 1994. – Vol. 98. – P. 287-294.
34. Mori T., Nishimura T., Ikeda Y., Hotta T., Yagita H., & Ando K. Involvement of Fas-mediated apoptosis in the hematopoietic progenitor cells of graft-versus-host reaction-associated myelosuppression // *Blood.* – 1998. – Vol. 92. – P. 101-107.
35. Morris S.C., Cheek R.L., Cohen P.L., Eisenberg R.A. Autoantibodies in chronic graft versus host result from cognate T-B interactions // *J. Exp. Med.* – 1990. – Vol. 171. – P. 503-517.
36. Murphy W.J., Welniak L.A., Taub D.D., Wiltout R.H., Taylor P.A., Valleria D.A., Kopf M., Young H., Longo D.L., Blazar B.R. Differential effects of the absence of interferon-gamma and IL-4 in acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation in mice // *J. Clin. Invest.* – 1998. – Vol. 102. – P. 1742-1748.
37. Okamoto I., Kohno K., Tanimoto T., Iwaki K., Ishihara T., Akamatsu S., Ikegami H., Kurimoto M. IL-18 prevents the development of chronic graft-versus-host disease in mice // *J. Immunol.* – 2000. – Vol. 164. – P. 6067-6074.
38. Quinn L.S., Anderson B.G., Strait-Bodey L., Wolden-Hanson T. Serum and muscle interleukin-15 levels decrease in aging mice; correlation with declines in soluble interleukin-15 receptor alpha expression // *Exp. Gerontol.* – 2010. – Vol. 45. – P. 106-130.
39. Reddy P., Negrin R., Hill G.R. Mouse models of bone marrow transplantation // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2008. – Vol. 14. – P. 129-135.
40. Rus V., Svetic A., Nguyen P., Gause W.C., Via C.S. Kinetics of Th1 and Th2 cytokine production during the early course of acute and chronic murine graft-versus-host disease. Regulatory role of donor

CD8+ T cells // J. Immunol. – 1995. – Vol. 155. – P. 2396-2406.

41. Schorlemmer H.U., Kurrle R., Bartlett R.R. The new immunosuppressants, the malononitrilamides MNA 279 and MNA 715, inhibit various graft-vs.-host diseases (GvHD) in rodents // Drugs Exp. Clin. Res. – 1997. – Vol. 23. – P. 167-173.

42. Shustov A., Luzina I., Nguyen P., Papadimitriou J. Role of perforin in controlling B-cell hyperactivity and humoral autoimmunity // J. Clin. Invest. – 2000. – Vol. 106. – P. R39-R47.

43. Surth C.D., Sprent J. Homeostatic T cell proliferation: how far can T cells be activated to self-ligands // Immunity. – 2008. – Vol. 29. – P. 848-862.

44. Umland S.P., Razac S., Nahrebne D.K., Seymour B.W. Effect of in vivo administration of interferon-gamma, anti-IFN-gamma, or anti-IL-4 monoclonal antibodies in chronic autoimmune graft-versus-host disease // Clin. Immunol. Immunopathol. – 1992. – Vol. 63. – P. 66-73.

45. Ushiyama C., Hirano T., Miyajima H., Okumura K., Ovary Z., Hashimoto H. Anti-IL-4 antibody prevents graft-versus-host disease in mice after bone marrow transplantation. The IgE allotype is an important marker of graft-versus-host disease // J. Immunol. – 1995. – Vol. 154. – P. 2687-2696.

46. Van Belle T., Grooten J. IL-15 and IL15Ralpha in CD4 T-cell immunity // Arch. Immunol. Ther. Exp. – 2005. – Vol. 53. – P. 115-126.

47. Via C.S., Rus V., Gately M.K., Finkelman F.D. IL-12 stimulates the development of acute graft-versus-host disease in mice that normally would develop chronic, autoimmune graft-versus-host disease // J. Immunol. – 1994. – Vol. 153. – P. 4040-4047.

48. Waldman M., Madaio M.P. Pathogenic autoantibodies in lupus nephritis // Lupus. – 2005. – Vol. 14. – P. 19-24.

49. Watkins S.K., Li B., Richardson K.S., Head K., Egilmez N.K., Zeng Q., Suttles J., Stout R.D. Rapid release of cytoplasmic IL-1 from tumor associated macrophages is an initial and critical event in IL-12 initiated tumor regression // Eur. J. Immunol. – 2009. – Vol. 39. – P. 2126-2135.

50. Zhu L.J., Landolt-Marticorena C., Li T., Yang X., Yu X.Q., Gladman D.D., Urowitz M.B., Foortin P.R., Wither J.E. Altered expression of TNF-alpha signaling pathway proteins in systemic lupus erythematosus // J. Rheumatol. – 2010. – Vol. 37. – P. 1658-1666.

поступила в редакцию 28.07.2011

принята к печати 16.10.2011