

## Роль цитокинов в иммунологической функции кожи

О.В. Белова, В.Я. Арион, В.И.Сергиенко

ФГУ «Научно-исследовательский институт физико-химической медицины Росздрава», Москва, Россия

## Role of cytokines in immunological function of the skin

O.V.Belova, V.Y.Arion, V.I.Sergienko

Research Institute for Physico-Chemical Medicine, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

### Аннотация

В статье представлены данные по цитокиновой регуляции в коже. Описаны структура и биологические эффекты основных цитокинов, связанных с кожей: интерлейкинов (от ИЛ-1 до ИЛ-33), интерферонов (альфа, бета, гамма, лямбда), хемокинов (альфа, бета, гамма, дельта), колониестимулирующих факторов, факторов роста, факторов некроза опухолей.

### Ключевые слова

Цитокины, кожа, иммунологическая функция.

Цитокины представляют собой низкомолекулярные белки, которые продуцируются почти всеми эукариотическими клетками. Они осуществляют свое биологическое действие через взаимодействие со специфическими клеточными поверхностными рецепторами, которые экспрессируются в небольшом количестве на соответствующих клетках [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8]. Они регулируют активацию, дифференцировку и пролиферацию иммунных и неиммунных клеток. Эти регуляторные белки участвуют в опосредовании как воспалительных, так и иммунных реакций и являются критическими элементами в ответе кожи на повреждение или инфекционно-вирусное поражение. Среди цитокинов имеются как иммуностимулирующие, так и иммуносупрессорные факторы, а также факторы, способствующие пролиферации и дифференцировке клеток. К цитокинам относятся такие медиаторы как интерлейкины, хемокины, колониестимулирующие факторы, факторы роста, интерфе-

### Summary

The research on cytokine regulation in the skin are presented in this article. The structure and biological effects of the main cytokines, connected with the skin are described: interleukins (from IL-1 up to IL-33), interferons (α, β, γ, λ), chemokines (α, β, γ, δ), colony stimulating factors, growth factors and tumor necrosis factors.

### Key words

Cytokines, skin, immunological function.

роны, факторы некроза опухолей, супрессорные факторы и другие [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8]. В данной статье мы остановимся на роли цитокинов в иммунологической функции кожи.

*Интерлейкины. Интерлейкин-1 (ИЛ-1)* – многофункциональный цитокин, который играет важную роль в опосредовании иммунологических и воспалительных реакций [9, 6, 5, 10, 11, 8, 3, 12]. В коже синтезируется макрофагами, кератиноцитами, клетками Лангерганса, фибробластами, В-лимфоцитами, эндотелиальными клетками и др. Существуют два подтипа ИЛ-1: альфа и бета. Они проявляют одинаковую биологическую активность и связываются с общими рецепторами к ИЛ-1. ИЛ-1 альфа связан с мембраной кератиноцитов, участвует в представлении антигенов [6]. ИЛ-1 бета секретируется кератиноцитами в циркуляцию и отвечает за влияние на системном уровне [6]. Эти формы имеют 45% гомологии по нуклеотидной последовательности и 26% - по аминокислотной последовательности и контролируются

двумя различными генами [8, 6]. Идентифицирован антагонист рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1РА), принадлежащий к семейству генов ИЛ-1. Он имеет общую структуру с ИЛ-1, связывается с рецепторами к ИЛ-1, но не проявляет биологической активности ИЛ-1 [9, 5].

Клетками-мишенями ИЛ-1 являются активированные Т- и В-лимфоциты, макрофаги, естественные киллеры, эндотелиальные клетки, базофилы, плазмоциты, кроветворные клетки и др. [8]. Группа рецепторов ИЛ-1 включает рецепторы I и II типа и акцессорный белок, являющийся второй субъединицей рецепторного комплекса I типа [9]. Все они относятся к суперсемейству иммуноглобулинов. Цитоплазматический домен рецептора I типа обладает высокой степенью гомологии с цитозольным доменом рецепторного Toll-белка *Drosophila* и Toll-подобных рецепторов млекопитающих, связывающих липополисахарид [9]. Рецептор I типа для ИЛ-1 является сигнальным типом рецептора, через который осуществляется передача сигнала в клетку. Связывание с ним ИЛ-1 приводит к активации ядерного фактора транскрипции NF-κB. Рецептор II типа ИЛ-1 связывает ИЛ-1, но не пропускает его сигнал в клетку, осуществляя функцию регуляторной «ловушки» для ИЛ-1 [9]. Одним из путей внутриклеточной трансдукции сигнала ИЛ-1 является классический фосфоинозитидный путь, включающий метаболизм арахидоновой кислоты по циклооксигеназному или липооксигеназному пути. Другим путем передачи сигнала ИЛ-1 является сфингомиелиновый путь, в котором церамид выступает в качестве вторичного мессенджера. При этом происходит активация мембранного фермента нейтральной сфингомиелиназы, которая катализирует гидролиз мембранного сфингомиелина до фосфорилхолина и церамида [9].

Широкий диапазон биологической активности ИЛ-1 включает иммуномодулирующие эффекты, такие как костимуляция тимоцитов, индукция продукции цитокинов, экспрессия рецептора ИЛ-2 и хемотаксис Т-лимфоцитов. ИЛ-1 повышает эффект факторов, стимулирующих В-лимфоциты, увеличивает продукцию медиаторов и активность цитокинов макрофагов. Он также индуцирует экспрессию генов большинства других цитокинов и факторов роста. Эффект ИЛ-1 на кроветворные стволовые клетки включает костимуляцию активности колониестимулирующего фактора [5]. Кроме того, ИЛ-1 имеет провоспалительные эффек-

ты, такие как индукция лихорадки и белков острой фазы воспаления, при введении в кожу он приводит к появлению воспалительного инфильтрата [13, 5]. Эндотелиальные клетки в ответ на ИЛ-1 продуцируют цитокины и экспрессируют поверхностные молекулы, которые играют критическую роль во взаимодействии эндотелиальных клеток с лейкоцитами в сосудах [5]. Было показано, что ИЛ-1 альфа является кофактором, поддерживающим жизнеспособность клеток Лангерганса в культуре, а мембраносвязанный ИЛ-1 альфа служит костимулирующим фактором для презентации антигена клетками Лангерганса для Th2, но не Th1 лимфоцитов [5]. Полученные данные отводят важную роль продукции ИЛ-1 бета клетками Лангерганса в индуктивной фазе контактной гиперчувствительности [5]. Введение антител к ИЛ-1 бета *in vivo* блокирует чувствительную фазу контактной гиперчувствительности после кожной аппликации гаптена мышам [5]. ИЛ-1 был также идентифицирован как цитокин, вовлеченный в нейроэндокринные иммунные взаимодействия, т.к. он стимулирует высвобождение гормонов гипоталамуса и гипофиза, такого как проопиомеланокортина [9, 13, 5].

В настоящее время сложилось представление о системе ИЛ-1. Она включает ИЛ-1 альфа, ИЛ-1 бета, рецепторы ИЛ-1 типа I и II, внутриклеточные и секретируемые изоформы антагониста рецептора ИЛ-1 типа I и II, вспомогательный белок рецептора ИЛ-1, киназу, ассоциированную с рецептором ИЛ-1, каспазу-1 и нейтральную сфингомиелазу [10, 14, 9]. Сфингомиелиновый путь передачи сигнала от ИЛ-1 бета - один из главных путей, обеспечивающий реализацию большинства, если не всех, биологических эффектов цитокина. Рецептор ИЛ-1 типа I необходим для активации нейтральной сфингомиелазы, индуцированной ИЛ-1, - ключевого фермента сфингомиелинового каскада. Изменение в активности этого фермента в мембранах нервных и иммунокомпетентных клеток - общая связь в стрессовых реакциях клеток нейроэндокринной и иммунной системы [9]. Существует определенный фенотип системы ИЛ-1 в нормальной коже [14]. Иммуноокрашивание срезов кожи показало наличие ИЛ-1-альфа и бета, антагониста рецептора ИЛ-1 и рецептор ИЛ-1 типа II в базальных кератиноцитах нормальной кожи [14]. Более чувствительный метод ПЦР подтвердил данные иммуноокрашивания. Обнаружена мРНК рецептора ИЛ-1 типа I в эпидермальных клетках нормальной кожи.

Выявлена мРНК секретируемых и внутриклеточных изоформ антагониста рецептора типа I и II и мРНК рецептора типа I и II [14]. ИЛ-1 индуцирует экспрессию кератина 6 в цитоскелете кератиноцитов. Кератин 6 является маркерным белком гиперпролиферативных активированных кератиноцитов и обнаруживается при заживлении ран, псориазе и др. Биоптаты здоровой кожи в органной культуре, обработанной ИЛ-1, экспрессировали кератин 6 во всех супрабазальных слоях эпидермиса. В культивированных эпидермальных кератиноцитах индукция кератина 6 зависела от концентрации ИЛ-1 и времени. При использовании ДНК-опосредованной клеточной трансфекции было обнаружено, что индукция происходит на уровне транскрипции [15].

*Интерлейкин-2* (ИЛ-2) – плеiotропный интерлейкин, относится к семейству цитокинов-гематопоезинов, является ростовым фактором, оказывает влияние на факторы естественного иммунитета и адаптивный иммунитет. Основными эндогенными продуцентами ИЛ-2 являются активированные Th1 CD4<sup>+</sup> лимфоциты (90% продукции эндогенного ИЛ-2), а также цитотоксические CD8<sup>+</sup> лимфоциты (10% продукции) [16, 17, 18, 5, 8, 19]. Т-лимфоциты являются единственными клетками, которые способны экспрессировать ген ИЛ-2 и его экспрессия строго контролируется антигенраспознающим комплексом Т-лимфоцитов [20, 18, 16, 17, 8]. Клетками-мишенями ИЛ-2 являются активированные Т- и В-лимфоциты, естественные киллеры, моноциты, нейтрофилы, эозинофилы, тромбоциты и др. Кератиноциты экспрессируют рецепторы ИЛ-2, хотя потенциальные эффекты ИЛ-2 на кератиноциты неясны [5]. ИЛ-2 является фактором роста для всех субпопуляций Т-лимфоцитов. У наивных Т-клеток ИЛ-2 стимулирует пролиферацию, независимую от антигена. У Т-лимфоцитов, активированных антигеном, он стимулирует клональную экспансию [16, 17]. Воздействуя на Т-лимфоциты, ИЛ-2 влияет на секрецию многих цитокинов и экспрессию соответствующих рецепторов. ИЛ-2 стимулирует выработку интерферона-гамма (ИФ-гамма) Th1 CD4<sup>+</sup> лимфоцитами, предохраняет активированные Т-клетки от апоптоза, влияет на Th1/Th2 баланс клеток. ИЛ-2 инициирует пролиферацию Т-клеток после связывания с высокоаффинным и специфическим рецептором ИЛ-2, который появляется через час после стимуляции [8, 16, 17, 5]. ИЛ-2 повышает Т-клеточную цитотоксичность, активность ес-

тественных киллеров и индуцирует увеличение опухолеспецифических цитотоксических клеток. Активированные В-клетки, экспрессирующие бета цепь рецептора ИЛ-2, могут быть индуцированы ИЛ-2 к дифференцировке [5]. ИЛ-2 повышает и переключает синтез антител В-клетками. Он не влияет на пролиферацию зрелых естественных киллеров, но активирует пролиферацию ЛАК-клеток [8, 16, 17]. ИЛ-2 стимулирует способность моноцитов уничтожать опухолевые клетки и бактерии, повышает противогрибковую активность нейтрофилов. Он стимулирует образование эозинофилов и тромбоцитов, но подавляет миелоидный и эритроидный ростки кроветворения, активирует процессы репарации и регенерации тканей [8, 16, 17]. Высокоаффинный рецептор ИЛ-2 состоит из трех цепей: альфа, бета и гамма. Первые две цепи связывают лиганд, цепь гамма участвует в проведении сигнала. Рецептор промежуточной аффинности состоит из бета и гамма цепей, низкоаффинный рецептор состоит только из альфа цепи [8, 16, 17]. Комплекс ИЛ-2 с высокоаффинным рецептором поглощается клеткой, перемещается в лизосомы и через час выявляется в ядре. При этом индуцируется синтез не менее 10 белков. При воздействии ИЛ-2 на активированную клетку-мишень через 4 часа в ядре изменяется экспрессия более 72 генов [8, 16, 17].

*Интерлейкин-3* (ИЛ-3) – мультиколониестимулирующий фактор. Стимулирует рост всех видов гемопоэтических колоний и кератиноцитов. Синтезируется кератиноцитами и Т-хелперами типа 1 [21, 22]. Способствует развитию раннего неспецифического защитного механизма против трансформированных клеток и патогенных микроорганизмов [6].

*Интерлейкин-4* (ИЛ-4) – имеет широкий спектр действия на Т- и В-клетки. Источником ИЛ-4 являются Th2 лимфоциты [23, 24, 5]. Кератиноциты при стимуляции могут продуцировать ИЛ-4. Он осуществляет свою биологическую активность через высокоаффинные рецепторы, присутствующие на Т- и В-лимфоцитах, тучных клетках, макрофагах, стволовых клетках, фибробластах, эпителиальных клетках и клетках Лангерганса. Помимо того, что ИЛ-4 является В-клеточным специфическим ростовым фактором, он увеличивает экспрессию молекул МНС класса II и низкоаффинных рецепторов для IgE и является стимулятором для секреции IgG<sub>1</sub> и IgE В-клетками. Было показано, что он усиливает экспрессию молекул МНС класса II, а также все три типа Fc-эпсилон ре-

цепторов на клетках Лангерганса. Кроме того, ИЛ-4 индуцирует экспрессию рецептора ИЛ-4 и является ростовым фактором для некоторых Т-клеток и тучных клеток, влияет на фибробласты кожи человека, модулирует воспалительные реакции, способствуя активации Т-хелперов. ИЛ-4 также активирует макрофаги и действует на множество гемопоэтических клеток. Различные эффекты ИЛ-4 на В-клетки и макрофаги, но не Т-клетки блокируются ИФ-гамма. Ингибиторные функции ИЛ-4 включают антагонистический эффект к ИЛ-2. *Ин vivo* ИЛ-4 проявляет противоопухолевую активность [23, 24, 5]. ИЛ-4 индуцирует экспрессию CDw60 в культуре кератиноцитов [25].

*Интерлейкин-5* (ИЛ-5) – индуцирует IgM, IgG, IgE, стимулирует рост активированных нормальных В-клеток или В-клеточных лимфом, повышает некоторые эффекты, индуцированные ИЛ-4, такие как синтез IgE и экспрессию Fc-эпсилон рецепторов и индуцирует рецепторы для ИЛ-2 на В-клетках [26, 5]. Он синтезируется Т-хелперами типа 2. Показано, что ИЛ-5 стимулирует пролиферацию предшественников эозинофилов и активность эозинофилов *ин vitro*. Был охарактеризован рецептор ИЛ-5, он состоит из двух субъединиц с различной аффинностью, названных альфа и бета цепями. Бета цепь – общая с рецепторами для ИЛ-3 и ГМ-КСФ (гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора) [27, 5].

*Интерлейкин-6* (ИЛ-6). Было показано, что плеiotропный цитокин ИЛ-6 выделяется почти всеми клетками, включая кератиноциты, меланоциты и клетки Лангерганса после их стимуляции. Высокоаффинные рецепторы ИЛ-6 определяются на ряде различных клеток и клеточных линий, включая кератиноциты [28, 29, 5]. Было обнаружено, что некоторые цитокины, такие как лейкоцистатин М, цилиарный нейротрофический фактор и ИЛ-11 взаимодействуют с общим сигнально-трансдукционным рецептором (gp 130) и проявляют активность, подобную ИЛ-6. ИЛ-6 по биологическим свойствам сходен с ИЛ-1. ИЛ-6 повышает продукцию белков острой фазы воспаления, ингибирует секрецию альбумина и является одним из эндогенных пирогенов. ИЛ-6 играет важную роль при системных воспалениях: у пациентов с воспалением и аутоиммунными заболеваниями повышен уровень ИЛ-6 в сыворотке крови. ИЛ-6 вовлечен в конечную дифференцировку В-клеток в плазма-

тические клетки и проявляет активность в индукции пролиферации определенных трансформированных В-клеточных линий. Роль ИЛ-6 в развитии опухолей различна, т.к. зависит от типа опухоли. ИЛ-6 может стимулировать или ингибировать дифференцировку и пролиферацию. ИЛ-6 функционирует как дополнительный сигнал, требуемый для пролиферации тимоцитов и Т-лимфоцитов. Интерлейкин-6 индуцирует продукцию ИЛ-2 мононуклеарными клетками, активируя, таким образом и Т-клетки [6]. Он является также дифференцировочным фактором для цитотоксических Т-клеток и стимулирует активность естественных киллеров. Вместе с колониестимулирующими факторами ИЛ-6 стимулирует пролиферацию и дифференцировку кроветворных стволовых клеток [28, 29, 5, 6]. ИЛ-6 был обнаружен в базальных кератиноцитах, лимфоцитах, эндотелиальных клетках, и в небольшом количестве в мононуклеарных клетках и фибробластах нормальной кожи и в потовыделительных каналах. ИЛ-6 действует синергически с ИЛ-1 и ФНО. ИЛ-6 стимулирует пролиферацию культивируемых нормальных кератиноцитов человека [30].

*Интерлейкин-7* (ИЛ-7) – первоначально был изолирован из клеток стромы костного мозга [31, 32, 5]. Было показано, что нормальные и малигнизированные кератиноциты освобождают ИЛ-7. Специфические транскрипты ИЛ-7 были обнаружены в стимулированных кератиноцитах. ИЛ-7 является ростовым фактором для предшественников В-клеток. Он индуцирует продукцию ИЛ-2 и экспрессию рецептора ИЛ-2 Т-клетками, стимулирует пролиферацию, цитотоксическую активность и генерацию цитотоксических Т-клеток и лимфокин-активированных киллеров (ЛАК). Рецепторы, связывающие ИЛ-7 с высокой и низкой аффинностью были найдены на лимфоидных и миелоидных клетках. Они подобны экстрацеллюлярному домену других цитокиновых рецепторов [31, 32, 5].

*Интерлейкин-8* (ИЛ-8) – СХС хемокин (альфа-хемокин), продукт многих клеток, включая кератиноциты, фибробласты и макрофаги. Стимулирует хемотаксис нейтрофилов, базофилов, лимфоцитов и кератиноцитов, а также стимулирует освобождение ферментов нейтрофилами [33, 6, 8, 5, 34]. В настоящее время он включается в семейство хемокинов. Считают, что ИЛ-8 играет важную роль в локальном воспалительном ответе. Высокоаффинные рецепторы для ИЛ-8 были

обнаружены на нейтрофилах и миелоцитарных клеточных линиях [33, 6, 8, 34, 5].

*Интерлейкин-9* (ИЛ-9) – продуцируется CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитами. Он стимулирует рост тучных клеток. Рецептор ИЛ-9 – белок с молекулярной массой 35 кДа, был выявлен на Т-клеточной линии, зависимой от ИЛ-9 [5]. ИЛ-9 – ростовой фактор для Т-хелперных лимфоцитов и мегакариобластных лейкозных клеток. Он стимулирует развитие эритропоэтических колоний, является ростовым фактором для линий тучных клеток, стимулирует продукцию ИЛ-6, повышает продукцию IgE В-клетками человека, индуцированную ИЛ-4 [5]. Транскрипт ИЛ-9 был определен в ВИЧ-трансформированных лимфоцитах человека, лимфомах Ходжкина и крупноклеточных анапластических лимфомах [5].

*Интерлейкин-10* (ИЛ-10) – относится к супрессорным факторам. В коже человека и мышцы продуцируется Th2-лимфоцитами, В-клетками и кератиноцитами [35, 5]. Ингибирует клеточный ответ, подавляет продукцию цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-3, интерферона- $\gamma$ ) Т-хелперами типа 1. Продукция ИЛ-10 в коже повышается при аппликации контактных аллергенов, в то время как толерогены или раздражающие вещества неэффективны [5]. Было продемонстрировано, что УФ усиливает продукцию ИЛ-10 кератиноцитами мыши. Существуют доказательства, что ИЛ-10 кератиноцитов мыши вовлечен в системную иммуносупрессию [5]. В противоположность ИЛ-10 человека мышинный ИЛ-10 ограниченно специфичен и действует только на мышинные клетки. Рецептор ИЛ-10 человека и мыши клонирован. Вирусные гомологи ИЛ-10 кодируются двумя герпесвирусами, вирусом Эпштейна-Барр и герпесвирусом типа 2 лошади [5]. Вирусный ИЛ-10, кодируемый вирусом Эпштейна-Барр, проявляет отдельные виды, но не всю биологическую активность ИЛ-10 человека на клетках мыши и человека [5]. ИЛ-10 человека и мыши ингибирует эффекторную функцию Th1 клеток и может играть роль в определении класса иммунного ответа, направленного против специфического антигена в ингибировании гиперчувствительности замедленного типа [5]. ИЛ-10 супрессирует эффекторную фазу контактной гиперчувствительности [5]. Аппликация ИЛ-10 *in vivo* до введения антигена индуцирует антигенспецифическую толерантность через ингибирование провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-2, ФНО-альфа, ИФ-гамма и ГМ-КСФ [5]. В моде-

ли на животных ИЛ-10 предотвращает летальность от эндотоксина, ингибируя секрецию ФНО-альфа [5]. ИЛ-10 усиливает хемотаксис CD8<sup>+</sup> клеток, но ингибирует миграцию CD4<sup>+</sup> Т-клеток, индуцированную ИЛ-8 [5]. ИЛ-10 костимулирует тимоциты и тучные клетки и ингибирует функцию представления антигена макрофагами и В-клетками, снижая экспрессию антигенов МНС класса II [35, 5].

Семейство интерлейкина-10 включает несколько интерлейкинов человека: ИЛ-10, ИЛ-19, ИЛ-20, ИЛ-22, ИЛ-24 и ИЛ-26 и ряд вирусных белков [36]. Члены семьи ИЛ-10 имеют гомологию в аминокислотной последовательности, но их экспрессия и функции различаются. Некоторые из этих цитокинов имеют общие рецепторные субъединицы. Исследовали эффекты этих цитокинов на дифференцировку наивных Т-клеток, антигенспецифическую Т-клеточную супрессию, выживание и экспрессию поверхностных маркеров, сравнивая ИЛ-10 человека и ИЛ-10 цитомегаловируса (ЦМВ). CD45RA<sup>+</sup> Т-клетки человека стимулировали в присутствии цитокинов семейства ИЛ-10 в последовательных 12-дневных циклах. После трех-четырёх циклов стимуляции ИЛ-10 и ИЛ-10 ЦМВ наблюдали увеличение интерферона-гамма (ИФ-гамма) и ИЛ-10, но уменьшение ИЛ-4 и ИЛ-13 [36]. Долгосрочное воздействие на Т-клетки ИЛ-19, ИЛ-20 и ИЛ-22 снижало продукцию ИФ-гамма, но увеличивало продукцию ИЛ-4 и ИЛ-13 в Т-клетках и поддерживало дифференцировку наивных Т-клеток в сторону Th2-клеток [36]. Напротив, нейтрализация эндогенной активности ИЛ-22 белком, связывающим ИЛ-22, уменьшала синтез ИЛ-4, ИЛ-13 и ИФ-гамма. Антигенспецифическая супрессорная активность ИЛ-10 человека и ИЛ-10 ЦМВ не была выявлена ни для одного из других цитокинов семейства ИЛ-10. Эти данные демонстрируют, что ИЛ-19, ИЛ-20 и ИЛ-22 могут участвовать в Т-клеточно-опосредованных болезнях, по-разному регулируя продукцию цитокинов Т-клетками [36].

*Интерлейкин-11* (ИЛ-11) – ИЛ-11 первоначально был выявлен в клетках стромы костного мозга мышей. Затем кДНК человека была клонирована из линии фибробластов [37, 5] и определена в нормальной коже человека. ИЛ-11 стимулирует развитие В-клеток, зависимое от Т-клеток и синергичен с ИЛ-3 в поддержании формирования колоний мегакариоцитов мыши. Лимфопоэтический и гемопоэтический цитокин ИЛ-11 стимулирует синтез бел-

ков острой фазы воспаления, идентичен с фактором, ингибирующим адипогенез мышцей, модулирует функции макрофагов и Т-хелперов типа 1 в клеточной культуре, показывает противовоспалительную активность в моделях на животных [37, 5].

*Интерлейкин-12* (ИЛ-12) – гетеродимерная молекула, состоящая из двух субъединиц: р35 и р40. Субъединица р40 является общей с ИЛ-23. Первоначально описан как фактор созревания цитотоксических лимфоцитов или фактор, стимулирующий естественные киллеры [38, 39, 40, 5]. Продуцируется макрофагами, В-клетками, кератиноцитами и др. ИЛ-12 повышает цитотоксическую активность Т-лимфоцитов, естественных киллеров, лимфоцит-активированных киллеров и макрофагов, а также экспрессию их поверхностных молекул и цитокиновых рецепторов. Он увеличивает пролиферацию Т-клеток и естественных киллеров и действует как синергист для гемопоэтических стволовых клеток. ИЛ-12 также способен выборочно индуцировать иммунный ответ типа Th1, т.к. он индуцирует развитие Th1 лимфоцитов из наивных Т-клеток. Этот цитокин вызывает продукцию ИЛ-10 и функционирует как ингибитор секреции IgE [38, 39, 40, 5]. ИЛ-12 играет большую роль при дифференцировке наивных Т-клеток в Т-хелперы 1 типа, секреторирующие интерферон-гамма. Он обязателен для развития воспалительного и Т-зависимого иммунного ответа *in vivo* [41]. Иммуноокрашиванием ИЛ-12 был обнаружен в свободных нервных окончаниях в эпидермисе нормальной кожи, а также в нервных волокнах в коже. Интенсивное окрашивание наблюдалось в аксонах и глиальных клетках. ИЛ-12 также секретировался Шванновскими клетками. Вероятно, ИЛ-12 важен в инициации и развитии воспалительных заболеваний кожи. Присутствие ИЛ-12 в невральном ткани предполагает наличие механизма изменения или усиления иммунной реакции в коже [42].

*Интерлейкин-13* (ИЛ-13) – противовоспалительный цитокин, относится к супрессорным факторам [43, 44, 24, 5]. Продуцируется активированными CD4<sup>+</sup> Th2 и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитами и, главным образом, действует на функции моноцитов, макрофагов и В-клеток. Ингибирует макрофагальный ответ. Подобно ИЛ-4, ИЛ-13 усиливает экспрессию МНС класса II, CD23 и ИЛ-1РА на моноцитах и В-клетках и стимулирует их антигенпредставляющую функцию [5]. Он также повышает пролиферацию преактивированных В-клеток и направляет В-клетки чело-

века к переключению на синтез IgG4 и IgE. Он ингибирует репликацию HIV в моноцитах [5]. В противоположность ИЛ-4 ИЛ-13 не активирует Т-клетки человека и имеет меньший потенциал, чем ИЛ-4 в ингибировании продукции ИФ-гамма естественными киллерами. ИЛ-13 снижает продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО) и хемокинов макрофагами и антителозависимую клеточную цитотоксичность [5]. ИЛ-13 и ИЛ-4 имеют различные рецепторы, но несут общую субъединицу. ИЛ-13, подобно ИЛ-4 и ИЛ-10 является Т-клеточным цитокином с потенциальной противовоспалительной активностью. ИЛ-13 ингибирует продукцию ИФ-гамма естественными киллерами. Ген ИЛ-13 экспрессируется в здоровой коже, что выявлено методом ПЦР [43, 44, 24, 5]. ИЛ-13 индуцирует экспрессию CDw60 в культуре кератиноцитов [25].

*Интерлейкин-14* (ИЛ-14) – индуктор дифференцировки преактивированных В-клеток [7, 8, 5]. Цитокин Т-клеточного происхождения, первоначально названный высокомолекулярным фактором роста В-клеток. Стимулирует пролиферацию активированных В-лимфоцитов; ингибирует секрецию иммуноглобулинов митоген-активированными В-лимфоцитами [7, 8, 5].

*Интерлейкин-15* (ИЛ-15) – стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов, способствует развитию ЛАК-клеток, биологическая активность сходна с действием ИЛ-2. Синтезируется моноцитами, кератиноцитами, фибробластами, Т-лимфоцитами, стромальными клетками [45, 46, 47, 48, 49, 50]. Методами ПЦР и цитометрии было показано, что первичные свежeweделенные кератиноциты человека транслируют иРНК для ИЛ-15 и для рецептора ИЛ-15 и экспрессируют ИЛ-15 и рецептор ИЛ-15 на клеточной поверхности. ИЛ-15 не оказывает значительный эффект на секрецию ИЛ-6 и ИЛ-8 и пролиферацию кератиноцитов в первичной культуре, но индуцирует пролиферацию в клеточной линии эпидермальных кератиноцитов HaCaT [51]. В то же время, ИЛ-15 ингибирует *in vitro* апоптоз кератиноцитов, индуцированный анти-Fas-антителами и метилцеллюлозой. ИЛ-2, чей рецептор имеет два общих компонента с рецептором для ИЛ-15, не в состоянии ингибировать апоптоз кератиноцитов [6, 52]. ИЛ-15 стимулирует функцию дендритных клеток. При совместном применении ИЛ-15 и ГМ-КСФ дендритные клетки дифференцировались в зрелые АГ-представляющие клетки с низким распознаванием антигенов и значительной

высокой способностью стимулировать Т-клетки *ин витро* и *ин vivo* [52].

*Интерлейкин-16* (ИЛ-16) – это растворимый лиганд с хемотаксическими свойствами к CD4-молекуле и фактор роста для CD4<sup>+</sup> Т-клеток [53, 54]. Стимулирует продукцию HLA-DR и рецептора к ИЛ-2 - CD-25. Существуют доказательства синергического влияния ИЛ-16 и ИЛ-2 на активацию CD4<sup>+</sup> Т-клеток. ИЛ-16 был обнаружен твёрдофазным иммуноферментным анализом в Th-1- и Th-2 клонах Т-клеток, взятых из повреждённых дермы и эпидермиса. Экспрессия ИЛ-16 положительно коррелирует с экспрессией ИЛ-2 и его рецептором CD-25 в поражениях кожи. Предполагается, что ИЛ-16 участвует в стимуляции пополнения CD4<sup>+</sup> лимфоцитов в воспалённую и повреждённую кожу [53, 54].

*Интерлейкин-17* (ИЛ-17) - продуцируется активированными CD4<sup>+</sup> (Т-хелперами типа 1 и типа 2) и CD8<sup>+</sup> Т-клетками, относится к провоспалительным цитокинам и может повышать развитие кожного воспаления [55, 56, 57, 58]. ИЛ-17 повышает продукцию иРНК и белков провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8, не влияет на продукцию ИЛ-1-альфа и ИЛ-15 и индуцирует слабую экспрессию молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) и HLA-DR кератиноцитами. ИЛ-17 и ИФ-гамма показали значительный синергизм в стимуляции секреции ИЛ-6 и ИЛ-8 и в меньшей степени в индукции экспрессии ICAM и HLA-DR [59]. Было доказано, что ИЛ-17 один или совместно с ИЛ-4 (в меньшей степени с ИФ-гамма), уменьшает соотношение количества рецептора ИЛ-1 и ИЛ-1-б в культуре кератиноцитов. Продукция ИЛ-17 Т-лимфоцитами увеличивается в ответ на введение ИЛ-23 [60]. ИЛ-23 мышей, который продуцируется активированными дендритными клетками, действует на Т клетки памяти, что приводит к повышению секреции ИЛ-17. Рекомбинантный ИЛ-17F человека не стимулировал пролиферацию гематопоэтических предшественников или миграцию зрелых лейкоцитов. Однако, он значительно ингибировал ангиогенез эндотелиальных клеток человека и индуцировал продукцию ИЛ-2, трансформирующего фактора роста-бета (ТФР-бета), и хемоаттрактантного белка моноцитов-1 эндотелиальными клетками [60].

*Интерлейкин-18* (ИЛ-18) – цитокин, который играет важную роль в Т-хелперном ответе типа 1 [45, 61]. Способен стимулировать производство ИФ-гамма в Т-лимфоцитах и есте-

ственных киллерах. ИЛ-18 синтезируется кератиноцитами, макрофагами, моноцитами, клетками Лангерганса человека и др. Присутствие молекулы ИЛ-18 было определено при помощи полимеразной цепной реакции в культуре кератиноцитов человека как с обработкой потенциальными индукторами, так и без таковой. ИЛ-18 в кератиноцитах синтезируется в виде предшественника с м.м. 24 кДа, который в цитоплазме расщепляется ферментом интерлейкин-1-в-конвертазой, превращаясь в зрелую форму с м.м. 18 кДа [62]. ИЛ-18 выявляется во всех живых слоях эпидермиса в цитоплазме, в волосяных фолликулах, в эккринных железах и эндотелиальных клетках. Рецептор для ИЛ-18 выявлялся на периферии живых клеточных слоев. В культуре кератиноцитов человека также выявлялся рецептор к ИЛ-18. В цитоплазме выявлялась как зрелая форма, так и предшественник ИЛ-18 [62]. Было обнаружено, что ИЛ-18, подобно ИЛ-1-бета, введённый внутрикожно мышам, приводит к значительному уменьшению плотности клеток Лангерганса в коже, несущих HLA антигены класса II, и увеличению числа дендритных клеток в регионарных лимфоузлах. Эти процессы зависели от наличия фактора некроза опухолей-альфа (ФНО-альфа), рецептора к ИЛ-1 типа I и активного ИЛ-1-бета [63].

*Интерлейкин-19* (ИЛ-19) гомологичен ИЛ-10 на 21 % по аминокислотной последовательности [64]. Экспрессия иРНК ИЛ-19 может быть вызвана в моноцитах после обработки липополисахаридом (ЛПС). И-РНК ИЛ-19 в ЛПС-стимулированных моноцитах появляется позже по сравнению с экспрессией и-РНК ИЛ-10. Обработка моноцитов ИЛ-4 или ИЛ-13 не индуцирует де ново экспрессию ИЛ-19, но усиливает экспрессию гена ИЛ-19 в ЛПС-стимулированных моноцитах. ГМ-КСФ индуцирует экспрессию гена ИЛ-19 в моноцитах. ИЛ-19 не связывается с рецепторным комплексом ИЛ-10 и не вызывает сигнал через этот комплекс [64, 65]. ИЛ-19, 20, и 24 - новые члены семейства ИЛ-10, связывающиеся и передающие сигналы через гетеродимер ИЛ-20R1/ИЛ-20R2, в то время как ИЛ-20 и 24 также связываются с гетеродимером ИЛ-20R2/ИЛ-22R1. ИЛ-19 имеет общий рецептор с ИЛ-20. Была определена кристаллическая структура человеческого рекомбинантного ИЛ-19. В отличие от ИЛ-10, который формирует димер в виде вставки, молекула ИЛ-19 - мономер, делающий семь спиралей, создавая уникальную винтовую связку [66]. ИЛ-19, ИЛ-

20 и растворимые внеклеточные домены рецепторов к ИЛ-20 человека I и II (sIL-20R1 и sIL20R2) были очищены до однородности. И лиганды и растворимые рецепторы были мономерами В нативном состоянии и ИЛ-19 и ИЛ-20 формировали устойчивые тройные комплексы 1:1:1 с sIL-20R1 и sIL20R2 рецепторами, также как двойные комплексы с высокой аффинностью с sIL-20R2. Неожиданно, sIL-20R1 не связывался с ИЛ-19 или ИЛ-20. Один из возможных механизмов формирования передачи сигналов тройным комплексом представляется следующим образом: сначала лиганд связывается с рецептором II, создавая высокоаффинный связывающий сайт для рецептора I, только тогда рецептор I формирует рецепторный комплекс [67].

*Интерлейкин-20* (ИЛ-20) – является гомологом ИЛ-10 и относится к его семейству [68, 69]. Стимулирует путь сигнальной трансдукции через сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции 3 (STAT3) у кератиноцитов. Повышенная экспрессия ИЛ-20 у трансгенных мышей приводит к смерти новорождённых мышей и к нарушениям в коже, включая нарушение эпидермальной дифференцировки [68]. Был идентифицирован рецептор ИЛ-20 как гетеродимер. Обе рецепторные субъединицы экспрессируются в коже. Доказано их увеличение в коже, пораженной псориазом [69, 68].

*Интерлейкин-21* гомологичен ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-15. Он продуцируется активированными Т-клетками и влияет на пролиферацию Т- и В-клеток и цитолитическую активность натуральных киллерных клеток. Он принадлежит к семейству цитокинов, которое использует общую гамма-цепь для передачи сигнала и формирует гетеродимерный рецепторный комплекс с рецептором к ИЛ-21 [70, 71, 72, 73, 74]. ИЛ-21 экспрессируется Th2 клетками. Инкубация Th предшественников в присутствии ИЛ-21 приводит к ингибированию продукции ИФ-гамма развивающимися Th1 клетками. ИЛ-21 снижает ответ на ИЛ-12 развивающихся Th клеток путем специфического снижения STAT4. Wurster A.L. et al. предполагают, что ИЛ-21 регулирует развитие Th1 клеток, продуцирующих ИФ-гамма [75]. Изучен эффект ИЛ-21 на дифференцировку, созревание и функцию дендритных клеток [76]. Показано, что дендритные клетки, генерированные ГМ-КСФ в присутствии ИЛ-21 дифференцировались в фенотипически и функционально измененные дендритные клетки, характеризую-

щиеся пониженной экспрессией МНС II класса, повышением антигенного распознавания и низкой стимулирующей способностью для Т-клеточной активации *in vitro*. Кроме того, они были полностью неспособны индуцировать антигенспецифическую контактную гиперчувствительность, опосредованную Т-клетками. ИЛ-21 блокировал активацию и созревание дендритных клеток, индуцированную ЛПС, которая не опосредовалась высвобождением антивоспалительного цитокина ИЛ-10 [76].

*Интерлейкин-22* (ИЛ-22) – продуцируется активированными Т-клетками, тучными клетками и имеет ограниченную гомологию с ИЛ-10. В отличие от ИЛ-10, который является гомодимером, ИЛ-22 – мономер [77, 78]. Рецептор для ИЛ-22 имеет два компонента. Первый компонент – собственно рецептор для ИЛ-22 (ИЛ-22R) – CRF2-9 – член семейства рецепторов интерферона. Второй компонент – CRF2-4 – член семейства рецепторов цитокинов класса II, не обладает высокой аффинностью к ИЛ-22, является также одним из компонентов рецептора для ИЛ-10 (ИЛ-10R2) – бета-рецептором ИЛ-10. Ген CRF2-9 экспрессируется в норме в печени и почках. Обе цепи способны связывать ИЛ-22 независимо и могут вместе связываться с ИЛ-22. Связывание ИЛ-22 с рецепторным комплексом сильнее, чем с каждой отдельной цепью [79]. ИЛ-22 не связывается с рецептором к ИЛ-10. Обнаружены линии клеток, которые отвечают на ИЛ-22, но не ИЛ-10 активацией STAT1, 3 и 5. В противоположность ИЛ-10, ИЛ-22 не ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов моноцитами в ответ на ЛПС, но имеет умеренный ингибиторный эффект на продукцию ИЛ-4 Т-хелперами типа 2 [80].

*Интерлейкин-23* (ИЛ-23) – гетеродимерный цитокин. Состоит из двух субъединиц: уникальной субъединицы p19 и p40, которая входит в состав ИЛ-12. Стимулирует быстрое увеличение Т-клеток памяти. Было обнаружено, что экспрессия ИЛ-23 в опухолях дает антиопухольный эффект, опосредованный Т-клетками. Помимо этого ИЛ-23 стимулирует системный иммунитет [81]. ИЛ-23 мышей, который продуцируется активированными дендритными клетками, действует на Т клетки памяти, что приводит к повышению секреции ИЛ-17. ИЛ-23 также вызывает экспрессию родственного цитокина ИЛ-17F. В отличие от ИЛ-23, ИЛ-12 имеет слабый эффект на продукцию ИЛ-17. При вторичном иммунном ответе, ИЛ-23 может поддерживать состояние активации лимфоцитов с некоторы-

ми особенностями [82]. Этот интерлейкин продуцируется главным образом макрофагами и дендритными клетками. На моделях нокаутированных мышей по ИЛ-23 и заменой гена ИЛ-23 на гены других цитокинов была показана центральная роль ИЛ-23 при аутоиммунном воспалении, специфичном для мозга. Ранее эта роль ошибочно отводилась ИЛ-12. Было показано, что ИЛ-23, в отличие от ИЛ-12, непосредственно действует на функцию макрофагов [41].

*Интерлейкин-24* (ИЛ-24) – продукт гена, ассоциированного с дифференцировкой меланомы-7 – цитокин, принадлежащий суперсемейству интерлейкина-10 [83]. ИЛ-24 человека секретируется активированными мононуклеарными клетками периферической крови и является лигандом для двух гетеродимерных рецепторов: IL-22R1/IL-20R2 и IL-20R1/IL-20R2. Последний является также рецептором для ИЛ-20. Взаимодействие ИЛ-24 с рецепторами на кератиноцитах ведет к активации STAT [84]. Продукция ИЛ-24, вызванная аденовирусом, приводит к подавлению роста и апоптозу многих раковых клеток [83]. Было показано, что ИЛ-24 обладает сильным антиангиогенным эффектом. ИЛ-24 *ин витро* ингибирует дифференцировку и миграцию эндотелиальных клеток, индуцированную фактором роста эндотелия сосудов и основным фактором роста фибробластов. Антиангиогенная активность ИЛ-24 опосредуется рецептором к ИЛ-22 [85].

*Интерлейкин 25* (ИЛ-25) – провоспалительный цитокин, который принадлежит семейству ИЛ-17. Экспрессируется активированными CD4<sup>+</sup> Т клетками и активированными моноцитами. Продуцируется Т-хелперами 2 типа, и стимулирует продукцию ИЛ-4, ИЛ-5, и ИЛ-13 не-Т-клеточной популяцией. Обладает также ростовой активностью. Тучные клетки также являются продуцентами ИЛ-25 после их взаимодействия с иммуноглобулином Е [86, 87].

*Интерлейкин 26*. ИЛ-26 (AK155) был обнаружен при сверхэкспрессии в Т-лимфоцитах человека после трансформации их роста вирусом человекообразной обезьяны [88]. Кроме того, выявлена транскрипция гена ИЛ-26 в различных типах Т-клеток. Клетки карциномы и кератиноциты являются мишенями для этого цитокина. Очищенный рекомбинантный ИЛ-26 вызывал фосфорилирование STAT1 и STAT3 в этих клетках. В результате этого увеличивалась секреция ИЛ-10, ИЛ-8 и экспрессия CD54 [88]. Предполагают, что цепи рецепторов ИЛ-

20 и ИЛ-10 участвуют в формировании рецептора ИЛ-26 [88]. Ген ИЛ-26 родственен генам интерферона-гамма и ИЛ-22/ИЛ-TIF. В линиях Т-клеток и в нативных клетках периферической крови обнаружена слабая экспрессия гена ИЛ-26, в В-клетках экспрессия гена ИЛ-26 не была обнаружена. Подобно ИЛ-10, белок ИЛ-26 формирует гомодимер [89].

*Интерлейкин-27* – новый член семейства ИЛ-12, который играет роль в ранней регуляции инициации Т хелперов 1, включая индукцию Tbet и экспрессию бета 2 рецептора ИЛ-12. Выявлена противоопухолевая активность ИЛ-27, опосредованная CD8<sup>+</sup> Т клетками и ИФ-гамма [90]. ИЛ-27 – гетеродимерный цитокин, продуцируемый в ответ на инфекцию и воспаление. Обладает плеiotропными функциями. Проявляет как про-, так и противовоспалительные эффекты [91].

*Интерлейкин-28*. ИЛ-28 А/В (интерферон-лямбда 2/3) – член семейства цитокинов класса II. Было обнаружено, что вирус гриппа А и вирус Сендай вызывают созревание дендритных клеток и активируют экспрессию генов ИЛ-28А/В (интерферон-лямбда 2/3) и ИЛ-29 (интерферон-лямбда 1) в миелоидных дендритных клетках человека моноцитарного происхождения [92]. Интерфероны-лямбда 1 (ИЛ-29), – лямбда 2, и – лямбда 3 (ИЛ-28) – члены семейства цитокинов класса II, проявляют антивирусную активность. Их рецептор состоит из двух цепей: цепи ИЛ-28R/LICR2 и цепи ИЛ-10R бета. Он опосредует фосфорилирование тирозина STAT1, STAT2, STAT3 и STAT5 [93].

*Интерлейкин-29*. ИЛ-29 (интерферон-лямбда 1) – член семейства цитокинов класса II [92, 93, 94]. Рекомбинантный ИЛ-29 обладает антивирусной активностью, сопоставимой с активностью коммерческого ИФ-альфа-2b [94]. ИЛ-29 вызывает внутриклеточный антивирусный ответ, характерный для ИФ-альфа/бета через комплекс рецептора, отличного от рецептора ИФ-альфа/бета. Была выявлена способность ИФ-лямбда 1 ингибировать репликацию вирусов гепатита В и С. ИЛ-29 ингибирует пролиферацию клеток и вызывает фосфорилирование STAT4, подобно интерферонам типа I [93].

*Интерлейкин-31*. ИЛ-31 – цитокин с четырех-спиральным узлом, который предпочтительно продуцируется Т хелперами типы 2. ИЛ-31 связывается с рецептором, состоящим из рецептора ИЛ-31 А и рецептора онкостатина М. Экспрессия иРНК рецепторов ИЛ-31 А и онкостатина М выявлялась лишь после активации

моноцитов, в то время как эпителиальные клетки экспрессировали ИЛ-31 без активации. У трансгенных мышей с повышенной экспрессией ИЛ-31 развивались облысение и повреждения кожи. Считают, что ИЛ-31 может быть вовлечен в развитие аллергических и неаллергических болезней кожи [95, 96]. Показано, что в формировании рецепторного комплекса для ИЛ-31 принимает участие gp130-подобный рецептор и рецептор онкотатина М. В ответ на ИЛ-31, его рецепторный комплекс использует Jak1a, Jak2, STAT1,-3,-5 сигнальные пути, и Pι3 киназу/АКТ каскад. Адапторные молекулы SHP-2 и Shc усиливают активацию MAP-киназного пути в ответ на ИЛ-31. Наблюдались различные ответы в зависимости от экспрессии короткой или длинной изоформы рецептора GPL. Было обнаружено, что короткая изоформа gp130-подобного рецептора проявляет ингибирующий эффект при действии ИЛ-31 и ведет себя как доминирующий отрицательный рецептор [97].

*Интерлейкин-32.* Описана генная структура, регулирование, трансдукция и функция интерлейкина-32 [98]. Неотвечающие на ИЛ-18 клетки были преобразованы в отвечающие клетки трансфекцией бета-цепи рецептора ИЛ-18. ИЛ-32 вызывает экспрессию различных цитокинов: ФНО-альфа, и ИЛ-8 в клеточной линии моноцитов человека, а также ФНО-альфа и МIP-2 в макрофагальной клеточной линии мыши. ИЛ-32 активирует типичные пути сигнальной трансдукции через NF-каппа В и p38-митоген-активированную протеинкиназу. иРНК ИЛ-32 хорошо экспрессируется в иммунной ткани, а не в других тканях. ИЛ-32 экспрессируется в активированных лимфоцитах, эпителиальных клетках человека и естественных киллерах. Предполагают, что ИЛ-32 играет роль в воспалительных и аутоиммунных болезнях [98].

*Интерлейкин-33* – новый член семейства ИЛ-1, в которую также входит ИЛ-18 [99]. Наиболее важный рецептор ИЛ-1 – ST-2. Это отрицательный регулятор Toll-подобного рецептора для ИЛ-1 и важная эффекторная молекула ответов Т хелперов типа 2. ИЛ-33 опосредует биологические эффекты через рецептор ИЛ-1 ST-2, активирует NF-каппа В и MAP-киназу и управляет продукцией Th2-ассоциированных цитокинов *ин vitro*. *Ин vivo*, ИЛ-33 вызывает экспрессию ИЛ-4, ИЛ-5, и ИЛ-13 и приводит к серьезным патологическим изменениям в слизистой оболочке [99].

*Интерфероны.* *Интерферон-альфа* (ИФ-альфа) – лейкоцитарный интерферон, обладает противовирусной активностью. Повышает поверхностную экспрессию антигенов I класса ГКГС на клетках различных типов. Обладает противоопухолевой активностью, стимулирует иммунную цитотоксичность. Синтезируется В-лимфоцитами, естественными киллерами, моноцитами, макрофагами, кератиноцитами и др. [6, 8, 5, 3, 1, 2, 4].

*Интерферон-бета* (ИФ-бета) – фибробластный интерферон, стимулирует производство макрофагов, естественных киллеров, влияет на экспрессию рецепторов ГКГС I и II классов, обладает противовирусной активностью. Синтезируется фибробластами и эпителиальными клетками, в том числе и кератиноцитами, и др. [6, 8, 5, 1, 2, 3, 4].

*Интерферон-гамма* (ИФ-гамма) – мультифункциональный цитокин с клеточной типоспецифической противовирусной активностью. ИФ-гамма – иммунный интерферон, повышает поверхностную экспрессию антигенов HLA I и II классов в клетках различного типа [6, 8, 5, 1, 2, 3, 4]. Обладает противоопухолевой активностью. Активирует макрофаги, стимулирует иммунную цитотоксичность, увеличивает макрофагальный киллинг интрацеллюлярных патогенов. Играет важную роль в модуляции иммунного ответа и подавляет рост эпидермальных клеток. Синтезируется активированными Т-хелперами типа 1, NK-клетками, эндотелиальными клетками, гладкомышечными клетками. ИФ-гамма увеличивает продукцию ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-15 и индуцирует экспрессию молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) и HLA-DR в эпидермальных кератиноцитах. Было исследовано влияние ИФ-гамма и ИЛ-13 или ИЛ-4 на уровень поверхностных антигенов HLA-DR, молекулу межклеточной адгезии 1, CDw60, факторы транскрипции STAT1, STAT6 и BCL-6 в культуре кератиноцитов. Выявлено, что ИФ-гамма блокирует индукцию CDw60 в культуре кератиноцитов, вызванную ИЛ-4 или ИЛ-13, но не индуцирует фактор транскрипции STAT6. ИЛ-13 и ИЛ-4 не были способны блокировать индукцию STAT1 или BCL-6, вызванную ИФ-гамма, или повышение экспрессии молекулы межклеточной адгезии 1 и HLA-DR [25].

Исследованы молекулярные процессы в кератиноцитах, регулируемые ИФ-гамма, при использовании микромножеств ДНК [100]. Идентифицированы кератиноцит-специфические гены в кератиноцитах, регулируемые ИФ-гам-

ма. Это белки плотного контакта, индуцированные ИФ-гамма. Показано, что ИФ-гамма подавляет экспрессию маркеров дифференцировки кератиноцитов, включая белки десмосом, компоненты роговой оболочки и супрабазальные цитокератины [100]. Ингибирование дифференцировки может мешать эпидермальному тропизму вирусов, которые требуют дифференцирующихся клеток для роста. Как и в других типах клеток, ИФ-гамма индуцирует антигены HLA, белки клеточной адгезии и протеасомные белки, облегчая привлечение лейкоцитов и представление антигенов кератиноцитами. ИФ-гамма также индуцирует цитокины, влияющие на мононуклеарные клетки. В то же время ИФ-гамма подавляет экспрессию более чем 100 генов, ответственных за клеточный цикл, репликацию ДНК и метаболизм РНК. Эти данные демонстрируют, что в кератиноцитах ИФ-гамма инициирует хорошо организованную молекулярную программу, повышающую антивирусную защиту хозяина, затрудняя проникновение вирусов, подавляя пролиферацию клеток и препятствуя их дифференцировке [100].

*Интерфероны-лямбда* - новые члены семейства цитокинов класса II, проявляющие антивирусную активность. ИФ-лямбда 1 - это ИЛ-29, ИФ-лямбда 2/3 - это ИЛ-28 A/B [92, 93, 94, 101]. На них мы останавливались выше.

*Хемокины* - семейство провоспалительных и хемотаксических цитокинов, которые характеризуются присутствием четырех консервативных цистеинов [102]. Разделены на четыре группы: CXС хемокины (альфа-хемокины), CC хемокины (бета-хемокины), С хемокины (гамма-хемокины) и CX<sub>3</sub>C хемокины (дельта-хемокины) [102]. Альфа-хемокины являются хемоаттрактантами преимущественно для нейтрофилов - это ИЛ-8, GRO-альфа, -бета, -гамма, IP-10 и др. Бета-хемокины не хемотаксичны для нейтрофилов, но являются аттрактантами для других лейкоцитов. Бета-хемокины включают MCP-1 (моноцитарный хемотаксический белок-1), MCP-2, MCP-3, MCP-4, MCP-5, RANTES, эотаксин, эотаксин-2, MIP 1-альфа (макрофагальный воспалительный белок 1-альфа) и MIP 1-бета мышей и их эквиваленты для людей: LD 78 и RAT 744 и др. [102, 5, 103, 104, 105, 106, 107, 108]. Гамма-хемокины представлены лимфотактином. Дельта-хемокины включают фракталкин. Выявлено несколько типов рецепторов для альфа-хемокинов: от CXCR1 до CXCR5; - для бета-хемокинов: от CCR1 до CCR10; - для

гамма-хемокинов: CX<sub>3</sub>CR1 и другие (DARC) [102]. Хемокины играют важную роль в развитии острых и хронических воспалений. MCP-1 продуцируется моноцитами, фибробластами, эндотелиальными клетками и кератиноцитами. Было обнаружено, что после стимуляции ИФ-гамма кератиноциты экспрессируют иРНК и секретируют белок MCP-1. MCP-1 - специфический хемотаксический фактор для моноцитов, базофилов и эозинофилов, он стимулирует освобождение гистамина базофилами и тучными клетками. RANTES и MCP-1 вызывают активацию тучных клеток и увеличение экспрессии иРНК гистидиндекарбоксилазы. Инъекции RANTES и MCP-1 в кожу крысы привлекали тучные клетки, эозинофилы, макрофаги, и вызывали генерацию простагландина E2 (PGE2). В хронической воспалительной модели MCP-1 привлекал мононуклеарные клетки. Кроме того, MCP-1 принимал участие в развитии паразитарных инфекций [109]. Хемокины MCP -1, -2 и -3 являются лигандами для рецептора CCR2 [110]. У человека гены CC хемокинов MCP-1 (CCL2), MCP-3 (CCL7) и эотаксина (CCL11) находятся на длинном плече хромосомы 17. Показано, что эти хемокины влияют на привлечение моноцитов, репликацию вируса и противовирусный Т-клеточный ответ [110]. MCP-3 стимулирует освобождение гистамина базофилами и как RANTES хемотаксичен для эозинофилов и базофилов. MIP 1-альфа ингибирует пролиферацию кератиноцитов и дифференцировку стволовых клеток. Продуцируется клетками Лангерганса мышей. Он является хемоаттрактантом для Т-клеток памяти, в то время как MIP 1-бета хемотаксичен для наивных Т-клеток [5].

*Колонистимулирующие факторы. Гранулоцитарно-макрофагальный колонистимулирующий фактор* (ГМ-КСФ) - способствует росту и дифференцировке полипотентных гемопоэтических клеток-предшественников, стимулирует физиологическую активность нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов и макрофагов. Синтезируется Т-лимфоцитами, моноцитами, фибробластами, клетками эндотелия и др. [1, 2, 3, 4, 5, 6, 8].

*Гранулоцитарный колонистимулирующий фактор* (Г-КСФ) - увеличивает продукцию нейтрофилов, ускоряет созревание и дифференцировку предшественников нейтрофилов, усиливает физиологическую активацию зрелых нейтрофилов. Производится моноцита-

ми, фибробластами, клетками эндотелия и др. [1, 2, 3, 4, 5, 6, 8].

*Макрофагальный колониестимулирующий фактор* (М-КСФ) – модулирует физиологическую активность моноцитов и макрофагов, стимулирует моноцитопоз. Синтезируется моноцитами, фибробластами, клетками эндотелия и др. [1, 2, 3, 4, 5, 6, 8].

*Фактор стволовых клеток* (ФСК) – взаимодействуя с другими гемопоэтическими ростовыми факторами, стимулирует миелоидные, лимфоидные и эритроидные клетки-предшественники. Синтезируется клетками стромы костного мозга, клетками эндотелия, фибробластами и др. [1, 2, 3, 4, 5, 6, 8].

*Факторы роста. Трансформирующий фактор роста - альфа* (ТФР-альфа) – полипептид, состоящий из единственной цепи. Стимулирует пролиферацию кератиноцитов и фибробластов, индуцирует развитие эпителия, содействует ангиогенезу. Имеет общий рецептор с ЭФР. Синтезируется макрофагами, кератиноцитами и др. [111, 112, 113].

*Трансформирующий фактор роста – бета* (ТФР-бета) – это многофункциональный пептид (гомодимер), который регулирует пролиферацию, дифференцировку и другие функции во многих типах клеток [111, 112, 113, 114, 115, 116, 5]. Известно, что ТФР-бета стимулирует пролиферацию фибробластов нормальной почки крысы. Однако ТФР-бета более известен как супрессорный фактор. Ингибиторный эффект пептида на пролиферацию клеток проявляется в действии на эмбриональные фибробласты, Т и В-лимфоциты, эпидермальные клетки, но пролиферацию злокачественных клеток этот пептид не может ингибировать. Пептид способен стимулировать или ингибировать дифференцировку клеток, что не всегда сопровождается влиянием на пролиферацию. Последние исследования показывают важную роль этого пептида в иммунитете. ТФР-бета является важным ауторегуляторным лимфокином, ограничивающим расширение Т-клеточного клона. В частности было показано, что ТФР-бета ингибирует ИЛ-2 зависимую Т-клеточную пролиферацию. Специфические высокоаффинные рецепторы для ТФР-бета были найдены на покоящихся и активированных лимфоцитах. Этот пептид ингибирует синтез ИЛ-1 и ИЛ-2. Кроме того он способен ингибировать активность естественных киллерных клеток и В-лимфоцитов. Многие клетки, такие как лимфоциты, тромбоциты, макрофаги, различные транс-

формированные клетки, кератиноциты синтезируют ТФР-бета и несут специфические рецепторы для этого пептида. ТФР-бета регулирует активность других факторов роста (фактора роста тромбоцитарного происхождения и эпидермального фактора роста), обладает способностью увеличивать образование соединительной ткани *in vivo*, что позволяет применять его в терапевтических целях [111].

*Эпидермальный фактор роста* (ЭФР) – полипептидный митоген. Присутствует практически во всех жидкостях тела: крови, моче, поте, слюне, семенной жидкости и др. [8, 116]. Синтезируется в почках клетками дистальных канальцев и экскретируется в мочу. Секретируется также апокриновыми потовыми железами в большей степени, чем эккриновыми. Стимулирует фибробласты (синтез коллагена, фибронектина), эндотелиальные клетки, эпителиальные клетки и др. Имеет общий рецептор с ТФР-альфа [116, 8].

*Фактор роста тромбоцитарного происхождения* (ФРТП) – мощный митоген фибробластов, клеток эпителия и эндотелия; стимулятор хемотаксиса фибробластов, нейтрофилов и моноцитов; ингибирует активность естественных киллеров; стимулирует дегрануляцию нейтрофилов и моноцитов; стимулирует синтез коллагена. Синтезируется тромбоцитами, моноцитами, макрофагами, клетками эндотелия, фибробластами и др. [116, 8].

*Фактор роста фибробластов* (ФРФ) – активирует фибробласты (коллаген, фибронектин), миграцию эндотелиальных клеток, ангиогенный фактор. Синтезируется эндотелиальными клетками, эпителиальными клетками и др. [116, 8].

*Факторы некроза опухолей* (ФНО). Известны три типа цитокинов этой группы: ФНО-альфа, ФНО-бета и лимфотоксин-бета. ФНО-альфа продуцируется моноцитами, макрофагами, Т-клетками (Th1), кератиноцитами, нейтрофилами, естественными киллерами, эндотелиальными, тучными и миелоидными клетками; ЛАК-клетками и др., [6, 5, 7, 3, 4, 8]. ФНО-бета продуцируется, в основном, Т-лимфоцитами. Лимфотоксин-бета представлен мембранной формой [6, 5, 7, 3, 4, 8]. ФНО стимулируют лимфоциты, нейтрофилы, эозинофилы, эндотелиальные клетки, фибробласты, индуцируют продукцию ИЛ-1 и ИЛ-6 во многих клетках [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]. Цитотоксичны для трансформированных и вирусинфицированных клеток. Оказывают иммуностимулирующее действие на Т- и В-

лимфоциты и естественные киллеры, а также индуцируют продукцию ИЛ-8 и ТФР-альфа в культивируемых эпидермальных клетках [117]. Было показано, что ФНО-альфа не влияет на пролиферацию и дифференцировку нормальных кератиноцитов в модели эквивалента кожи [118].

Таким образом, как видно из изложенного выше, в коже обнаружено подавляющее большинство цитокинов. Все это делает кожу богатым источником биологически активных веществ, которые могут быть использованы в медицине, биологии и косметологии.

## Литература

1. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции. Цитокины и воспаление. 2004; 3 (2): 16-21.
2. Симбирцев А.С. Цитокины—новая система регуляции защитных реакций организма. Цитокины и воспаление. 2002; 1 (1): 9–16.
3. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Рубакова Э.И. Система цитокинов. М.; 2000.
4. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии. Иммунология. 1997; 5: 7-14.
5. Luger T.A. Cytokine regulation in the skin. XV International congress of allergology and clinical immunology. Stockholm. Sweden. 1994; P. 26-34.
6. Зимица И.В., Лопухин Ю.М., Арион В.Я. Кожа как иммунный орган: клеточные элементы и цитокины. Иммунология. 1994; 1: 8-13.
7. Ярилин А.А. Кожа как часть иммунной системы. *Materia medica*. 1994; 2: 7-36.
8. Ярилин А.А. Основы иммунологии. М.; Медицина; 1999.
9. Рыбакина Е.Г., Корнева Е.А. Трансдукция сигнала интерлейкина-1 в процессах взаимодействия нервной и иммунной систем организма. *Вестн. Рос. акад. мед наук*. 2005; 7: 3-8.
10. Fantuzzi G. Lessons from interleukin-deficient mice: the interleukin-1 system. *Acta Physiol Scand*. 2001; 173 (1): 5-9.
11. Laurincova B. Interleukin-1 family: from genes to human disease. *Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med*. 2000; 143: 19-29.
12. Симбирцев А.С. Биология семейства интерлейкина-1 человека. *Иммунология*. 1998; 1: 9-17.
13. Титов В.Н. Роль макрофагов в становлении воспаления, действие интерлейкина-1, интерлейкина-6 и активность гипоталамо-гипофизарной системы (обзор литературы). *Клин. лабор. диагност.* 2003; 12: 3-10.
14. Debets R, Hegmans JP, Croughs P. et al. The IL-1 system in psoriatic skin: IL-1 antagonist sphere of influence in lesional psoriatic epidermis. *J. Immunol*. 1997; 158 (6): 2955-63.
15. Komine M, Rao LS, Freedberg IM. et al. Interleukin-1 induces transcription of keratin K6 in human epidermal keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.*, 2001; 116 (2): 330-338.
16. Попович А.М. Интерлейкин-2: иммунобиология и иммунотерапия. Санкт-Петербург; 2004.
17. Попович А.М. Интерлейкин-2: опыт клинического применения в России. Санкт-Петербург; 2005.
18. Симбирцев А.С. Интерлейкин-2 и рецепторный комплекс интерлейкина-2 в регуляции иммунитета. *Иммунология*. 1998; 6: 3-8.
19. Gaffen SL, Liu KD. Overview of interleukin-2 function, production and clinical applications. *Cytokine*. 2004; 28 (3): 109-23.
20. Benczik M, Gaffen SL. The interleukin (IL)-2 family cytokines: survival and proliferation signaling pathways in T lymphocytes. *Immunol Invest*. 2004; 33 (2): 109-42.
21. Mangi MH, Newland AC. Interleukin-3 in hematology and oncology: current state of knowledge and future directions. *Cytokines Cell Mol Ther*. 1999; 5 (2): 87-95.
22. Luger T.A, Kock A, Kirnbauer R. et al. Keratinocyte-derived interleukin 3. *Ann. N. J. Acad. Scien. Endocrine, metabolic and immunologic functions of keratinocytes*. 1988; 548: 253-261.
23. Martin R. Interleukin 4 treatment of psoriasis: are pleiotropic cytokines suitable therapies for autoimmune diseases? *Trends Pharmacol Sci*. 2003; 24 (12): 613-616.
24. McKenzie AN. Regulation of T helper type 2 cell immunity by interleukin-4 and interleukin-13. *Pharmacol Ther*. 2000; 88 (2): 143-51.
25. Huang BB, Bonish BK, Chaturvedi V. et al. Keratinocyte CDw60 expression is modulated by both a Th-1 type cytokine IFN-gamma and Th-2 cytokines IL-4 and IL-13: relevance to psoriasis. *J. Invest. Dermatol*. 2001; 116 (2): 305-312.
26. Takatsu K. [Role of interleukin-5 in immune regulation and inflammation.] *Nippon Rinsho*. 2004; 62 (10): 1941-51.
27. Zabeau L, Gevaert P, Bachert C. et al. Interleukin-5, eosinophilic diseases and therapeutic intervention. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2003; 2 (4): 319-28.
28. Kishimoto T. Interleukin-6: from basic science to medicine—40 years in immunology. *Annu Rev Immunol*. 2005; 23: 1-21.
29. De Benedetti F, Meazza C, Martini A. Role of interleukin-6 in growth failure: an animal model. *Horm Res*. 2002; 58 (Suppl 1): 24-7.
30. Grossman RM, Krueger J, Yourish D. et al. Interleukin 6 is expressed in high levels in psoriatic skin and stimulates proliferation of cultured human keratinocytes. *PNAS*. 1989; 86 (16): 6367-71.
31. Lee SK, Surh CD. Role of interleukin-7 in bone and T-cell homeostasis. *Immunol Rev*. 2005; 208: 169-80.
32. Ярилин А.А. Интерлейкин-7 и другие лимфопоэтины. *Иммунология*. 2000; 1: 4-13.
33. Pease JE, Sabroe I. The role of interleukin-8 and its receptors in inflammatory lung disease: implications for therapy. *Am J Respir Med*. 2002; 1 (1): 19-25.
34. Larsen C.G., Anderson A.O., Oppenheim J.J. et al. Production of interleukin-8 by human dermal fibroblasts and keratinocytes in response to interleukin-1 or tumour necrosis factor. *Immunology*. 1989; 68: 31-36.
35. Zdanov A. Structural features of the interleukin-10 family of cytokines. *Curr Pharm Des*. 2004; 10 (31): 3873-84.
36. Oral HB, Kotenko SV, Yilmaz M. et al. Regulation of T cells and cytokines by the interleukin-10 (IL-10)-family cytokines IL-19, IL-20, IL-22, IL-24 and IL-26. *Eur J Immunol*. 2005; 36 (2): 380-388.

37. Grosfeld JL, Du X, Williams DA. Interleukin-11: its biology and prospects for clinical use. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1999; 23 (5 Suppl): S 67-9.
38. Фрейдлин И.С. Интерлейкин-12 – ключевой цитокин иммунорегуляции. *Иммунология.* 1999; 4: 5-9.
39. Rosmarin D, Strober BE. The potential of interleukin 12 inhibition in the treatment of psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2005; 4 (3): 318-25.
40. Yawalkar N, Karlen S, Hunger R. et al. Expression of interleukin-12 is increased in psoriatic skin. *J. Invest. Dermatol.* 1998; 111 (6): 1053-7.
41. Cua DJ, Sherlock J, Chen Y. et al. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature.* 2003; 421 (6924): 744-748.
42. Turka LA, Goodman RE, Rutkowski J.L. et al. Interleukin 12: a potential link between nerve cells and the immune response in inflammatory disorders. *Mol. Med.* 1995; 1 (6): 690-699.
43. Brubaker JO, Montaner LJ. Role of interleukin-13 in innate and adaptive immunity. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2001; 47(4): 637-51.
44. Dessein A, Kouriba B, Eboombou C. et al. Interleukin-13 in the skin and interferon-gamma in the liver are key players in immune protection in human schistosomiasis. *Immunol Rev.* 2004; 201: 180-90.
45. Liew FY, McInnes IB. Role of interleukin 15 and interleukin 18 in inflammatory response. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61 (Suppl 2): ii100-2.
46. Lodolce J, Burkett P, Koka R. et al. Interleukin-15 and the regulation of lymphoid homeostasis. *Mol Immunol.* 2002; 39 (9): 537-44.
47. Lodolce JP, Burkett PR, Koka RM. et al. Regulation of lymphoid homeostasis by interleukin-15. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2002; 13 (6): 429-39.
48. McInnes IB, Gracie JA. Interleukin-15: a new cytokine target for the treatment of inflammatory diseases. *Curr Opin Pharmacol.* 2004; 4 (4): 392-7.
49. Perera LP. Interleukin 15: its role in inflammation and immunity. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2000; 48 (6): 457-64.
50. Waldmann TA. Targeting the interleukin-15/interleukin-15 receptor system in inflammatory autoimmune diseases. *Arthritis Res Ther.* 2004; 6 (4): 174-7.
51. Yano S, Komine M, Fujimoto M. et al. Interleukin 15 induces the signals of epidermal proliferation through ERK and PI 3-kinase in a human epidermal keratinocyte cell line, HaCaT. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003; 301 (4): 841-7.
52. Gerwien J, Kaltoft K, Nielsen M. et al. Staphylococcus enterotoxin A modulates interleukin 15-induced signaling and mitogenesis in human t cells. *Tissue Antigens.* 1998; 51 (2): 164-173.
53. Cruikshank WW, Kornfeld H, Center DM. Interleukin-16. *J Leukoc Biol.* 2000; 67 (6): 757-66.
54. Wilson KC, Center DM, Cruikshank WW. The effect of interleukin-16 and its precursor on T lymphocyte activation and growth. *Growth Factors.* 2004; 22 (2): 97-104.
55. Gaffen SL. Biology of recently discovered cytokines: interleukin-17—a unique inflammatory cytokine with roles in bone biology and arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2004; 6 (6): 240-7.
56. Huang SH, Frydas S, Kempuraj D. et al. Interleukin-17 and the interleukin-17 family member network. *Allergy Asthma Proc.* 2004; 25 (1): 17-21.
57. Witowski J, Ksiazek K, Jorres A. Interleukin-17: a mediator of inflammatory responses. *Cell Mol Life Sci.* 2004; 61 (5): 567-79.
58. Moseley TA, Haudenschild DR, Rose L. et al. Interleukin-17 family and IL-17 receptors. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003; 14(2): 155-74.
59. Teunissen MB, Koomen CW, de Waal Malefyt R. et al. Interleukin-17 and interferon-gamma synergize in the enhancement of proinflammatory cytokine production by human keratinocytes. *J Invest. Dermatol.* 1998; 111 (4): 645-649.
60. Starnes T, Robertson MJ, Sledge G. et al. Cutting edge: IL-17E, a novel cytokine selectively expressed in activated T cells and monocytes, regulates angiogenesis and endothelial cell cytokine production. *J Immunol.* 2001; 167 (8): 4137-40.
61. Reddy P. Interleukin-18: recent advances. *Curr Opin Hematol.* 2004; 11 (6): 405-10.
62. Koizumi H, Sato-Matsumura KC, Nakamura H. et al. Distribution of IL-18 and IL-18 receptor in human skin: various forms of IL-18 are produced in keratinocytes. *Arch Dermatol. Res.* 2001; 293 (7): 325-333.
63. Cumberbatch M, Dearman RJ, Antonopoulos C. et al. Interleukin (IL)-18 induces Langerhans cell migration by a tumour necrosis factor-alpha- and IL-1beta-dependent mechanism. *Immunology.* 2001; 102 (3): 323-330.
64. Gallagher G, Eskdale J, Jordan W. et al. Human interleukin-19 and its receptor: a potential role in the induction of Th2 responses. *Int Immunopharmacol.* 2004; 4 (5): 615-26.
65. Gallagher G, Dickensheets H, Eskdale J. et al. Cloning, expression and initial characterization of interleukin-19 (IL-19), a novel homologue of human interleukin-10 (IL-10). *Genes Immun.* 2000; 1 (7): 442-50.
66. Chang C, Magracheva E, Kozlov S. et al. Crystal structure of interleukin-19 defines a new subfamily of helical cytokines. *J Biol Chem.* 2003; 278 (5): 3308-13.
67. Pletnev S, Magracheva E, Kozlov S. et al. Characterization of the recombinant extracellular domains of human interleukin-20 receptors and their complexes with interleukin-19 and interleukin-20. *Biochemistry.* 2003; 42 (43): 12617-24.
68. Rich B.E., Kupper T.S. Cytokines: IL-20 – a new effector in skin inflammation. *Current Biology* 2001; 11: R531-R534.
69. Blumberg H, Conklin D, Xu WF, Grossmann A. et al. Interleukin 20: discovery, receptor identification, and role in epidermal function. *Cell.* 2001; 104 (1): 9-19.
70. Leonard WJ, Spolski R. Interleukin-21: a modulator of lymphoid proliferation, apoptosis and differentiation. *Nat Rev Immunol.* 2005; 5 (9): 688-98.
71. Parrish-Novak J, Foster DC, Holly RD. et al. Interleukin-21 and the IL-21 receptor: novel effectors of NK and T cell responses. *J Leukoc Biol.* 2002; 72 (5): 856-63.
72. Sivakumar PV, Foster DC, Clegg CH. Interleukin-21 is a T-helper cytokine that regulates humoral immunity and cell-mediated antitumour responses. *Immunology.* 2004; 112 (2): 177-82.
73. Muneta Y, Kikuma R, Yoshihara K, Mori Y. Cloning, expression, and tissue distribution of bovine interleukin-21. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2003; 95 (1-2): 73-80.
74. Nutt SL, Brady J, Hayakawa Y, Smyth MJ. Interleukin 21: a key player in lymphocyte maturation. *Crit Rev Immunol.* 2004; 24 (4): 239-50.
75. Wurster AL, Rodgers VL, Satoskar A.R. et al. Interleukin 21 is a T helper (Th) cell 2 cytokine that specifically inhibits the differentiation of naive Th cells into interferon gamma-producing Th1 cells. *J. Exp. Med.* 2002; 196 (7): 969-977.
76. Brandt K, Bulfone-Paus S, Foster DC, Ruckert R. Interleukin-21 inhibits dendritic cell activation and maturation. *Blood.* 2003; 102 (12): 4090-8.
77. Logsdon NJ, Jones BC, Josephson K. et al. Comparison of interleukin-22 and interleukin-10 soluble receptor complexes. *J. Interferon Cytokine Res.* 2002; 22 (11): 1099-1112.
78. Li J, Tomkinson KN, Tan XY. et al. Temporal associations between interleukin 22 and the extracellular domains of IL-22R and IL-10R2. *Int Immunopharmacol.* 2004; 4 (5): 693-708.
79. Kotenko SV, Izotova LS, Mirochnitchenko OV. et al. Identification of the functional interleukin-22 (IL-22) receptor complex: the IL-10R2 chain (IL-10Rbeta) is a common chain

- of both the IL-10 and IL-22 (IL-10-related T cell-derived inducible factor, IL-TIF) receptor complexes. *J. Biol. Chem.* 2001; 276 (4): 2725-2732.
80. Xie MH, Aggarwal S, Ho W.H. et al. Interleukin (IL)-22, a novel human cytokine that signals through the interferon receptor-related proteins CRF2-4 and IL-22R. *J. Biol. Chem.* 2000; 275 (40): 31335-31339.
81. Wang YQ, Ugai S, Shimozato O. et al. Induction of systemic immunity by expression of interleukin-23 in murine colon carcinoma cells. *Int. J. Cancer.* 2003; 105 (6): 820-824.
82. Aggarwal S, Ghilardi N, Xie MH. et al. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *J Biol Chem.* 2003; 278 (3): 1910-4.
83. Lebedeva IV, Su ZZ, Sarkar D. et al. Melanoma differentiation associated gene-7, mda-7/interleukin-24, induces apoptosis in prostate cancer cells by promoting mitochondrial dysfunction and inducing reactive oxygen species. *Cancer Res.* 2003; 63 (23): 8138-8144.
84. Wang M, Tan Z, Zhang R. et al. Interleukin 24 (MDA-7/MOB-5) signals through two heterodimeric receptors, IL-22R1/IL-20R2 and IL-20R1/IL-20R2. *J Biol Chem.* 2002; 277 (9): 7341-7347.
85. Oral HB, Kotenko SV, Yilmaz M. et al. Regulation of T cells and cytokines by the interleukin-10 (IL-10)-family cytokines IL-19, IL-20, IL-22, IL-24 and IL-26. *Eur J Immunol.* 2005; 36 (2): 380-388.
86. Ikeda K, Nakajima H, Suzuki K, Kagami S, Hirose K, Suto A, Saito Y, Iwamoto I. "Mast cells produce interleukin-25 upon Fc epsilon RI-mediated activation." *Blood* 101 (9): 3594-3596, 2003.
87. Kempuraj D, Frydas S, Conti P. et al. Interleukin-25 (or IL-17E): a new IL-17 family member with growth factor/inflammatory actions. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2003; 16 (3): 185-8.
88. Hor S, Pirzer H, Dumoutier L. et al. The T-cell lymphokine interleukin-26 targets epithelial cells through the interleukin-20 receptor 1 and interleukin-10 receptor 2 chains. *J Biol Chem.* 2004; 279 (32): 33343-51.
89. Fickenscher H, Pirzer H. Interleukin-26. *Int Immunopharmacol.* 2004; 4 (5): 609-13.
90. Hisada M, Kamiya S, Fujita K. et al. Potent antitumor activity of interleukin-27. *Cancer Res.* 2004; 64 (3): 1152-6.
91. Villarino AV, Hunter CA. Biology of recently discovered cytokines: discerning the pro- and anti-inflammatory properties of interleukin-27. *Arthritis Res Ther.* 2004; 6 (5): 225-33.
92. Osterlund P, Veckman V, Siren J. et al. Gene expression and antiviral activity of alpha/beta interferons and interleukin-29 in virus-infected human myeloid dendritic cells. *J Virol.* 2005; 79 (15): 9608-17.
93. Dumoutier L, Tounsi A, Michiels T. et al. Role of the interleukin (IL)-28 receptor tyrosine residues for antiviral and antiproliferative activity of IL-29/interferon-lambda 1: similarities with type I interferon signaling. *J Biol Chem.* 2004; 279 (31): 32269-74.
94. Li M, He S. Purification and characterization of recombinant human interleukin-29 expressed in *Escherichia coli*. *J Biotechnol.* 2006; 122 (3): 334-40.
95. Dillon SR, Sprecher C, Hammond A. et al. Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice. *Nat Immunol.* 2004; 5 (7): 752-60.
96. Homey B. [Interleukin-31. A messenger of T-cells inducing urticaria and eczema reactions]. *Hautarzt.* 2004; 55 (10): 1004.
97. Diveu C, Lak-Hal AH, Froger J. et al. Predominant expression of the long isoform of GP130-like (GPL) receptor is required for interleukin-31 signaling. *Eur Cytokine Netw.* 2004; 15 (4): 291-302.
98. Kim SH, Han SY, Azam T. et al. Interleukin-32: a cytokine and inducer of TNFalpha. *Immunity.* 2005; 22 (1): 131-42.
99. Schmitz J, Owyang A, Oldham E. et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity.* 2005; 23 (5): 479-90.
100. Banno T, Adachi M, Mukkamala L, Blumenberg M. Unique keratinocyte-specific effects of interferon-gamma that protect skin from viruses, identified using transcriptional profiling. *Antivir. Ther.* 2003; 8 (6): 541-554.
101. Robek MD, Boyd BS, Chisari FV. Lambda interferon inhibits hepatitis B and C virus replication. *J Virol.* 2005; 79 (6): 3851-4.
102. Симбирцев А.С. Интерлейкин-8 и другие хемокины. *Иммунология.* 1999; 4: 9-14.
103. Fernandez EJ, Wilken J, Thompson DA. et al. Comparison of the structure of vMIP-II with eotaxin-1, RANTES, and MCP-3 suggests a unique mechanism for CCR3 activation. *Biochemistry.* 2000; 39 (42): 12837-44.
104. Menten P, Proost P, Struyf S. et al. Differential induction of monocyte chemotactic protein-3 in mononuclear leukocytes and fibroblasts by interferon-alpha/beta and interferon-gamma reveals MCP-3 heterogeneity. *Eur J Immunol.* 1999; 29 (2): 678-85.
105. Meyer-Hoffert U, Lezcano-Meza D, Bartels J. et al. Th2- and to a lesser extent Th1-type cytokines upregulate the production of both CXCL8 (IL-8 and gro-alpha) and CC (RANTES, eotaxin, eotaxin-2, MCP-3 and MCP-4) chemokines in human airway epithelial cells. *Int Arch Allergy Immunol.* 2003; 131 (4): 264-71.
106. Mukai Y, Iwaya K, Ogawa H. et al. Involvement of Arp2/3 complex in MCP-1-induced chemotaxis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005; 334 (2): 395-402.
107. Ying S, Meng Q, Zeibecoglou K. et al. Eosinophil chemotactic chemokines (eotaxin, eotaxin-2, RANTES, monocyte chemoattractant protein-3 (MCP-3), and MCP-4), and C-C chemokine receptor 3 expression in bronchial biopsies from atopic and nonatopic (Intrinsic) asthmatics. *J Immunol.* 1999; 163 (11): 6321-9.
108. Modi WS, Goedert JJ, Strathdee S. et al. MCP-1 - MCP-3-Eotaxin gene cluster influences HIV-1 transmission. *AIDS* 2003; 17 (16): 2357-65.
109. Conti P, DiGioacchino M. MCP-1 and RANTES are mediators of acute and chronic inflammation. *Allergy Asthma Proc.* 2001; 22 (3): 133-7.
110. Vande Broek I, Asosingh K, Vanderkerken K. et al. Chemokine receptor CCR2 is expressed by human multiple myeloma cells and mediates migration to bone marrow stromal cell-produced monocyte chemotactic proteins MCP-1, -2 and -3. *Br J Cancer.* 2003; 88 (6): 855-62.
111. Sporn MB. The early history of TGF-beta, and a brief glimpse of its future. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2006; 17 (1-2): 3-7.
112. Sporn MB, Roberts AB. TGF-beta: problems and prospects. *Cell Regul.* 1990; 1(12): 875-82.
113. Pittelkow M.R., Coffey R.J., Moses J., Moses H.L. Keratinocytes produce and are regulated by transforming growth factors. *Ann. N. Y. Acad. Scien. Endocrine, metabolic and immunologic functions of keratinocytes.* 1988; 548: 211-224.
114. Sporn M.B., Roberts A.B., Wakefield L.M. et al. Transforming growth factor-beta: biological function and chemical structure. *Science.* 1986; 233: 532-534.
115. Mansbridge J.N., Hanawalt P.C. Role of TGF- in maturation of human epidermal keratinocytes. *J. Invest. Dermat.* 1988; 90: 336-341.
116. Massague J. The TGF-beta family of growth and differentiation factors. *Cell.* 1987; 49: 437-438.
117. Ranges G.E., Figari I.S., Espevik T. et al. Inhibition of cytotoxic T cell development by transforming growth factor beta and reversal by recombinant tumor necrosis factor alpha. *J Exp. Med.* 1987; 166 (4): 991-998.
118. Fransson J. Tumour necrosis factor-alpha does not influence proliferation and differentiation of healthy and psoriatic keratinocytes in a skin-equivalent model. *Acta Derm Venereol.* 2000; 80 (6): 416-20.