

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 2(24)

2020 г.

Учредитель

Государственное учреждение
«Республиканский научно-
практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»

Журнал включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования диссертационных исследований по медицинской и биологической отраслям науки (31.12.2009, протокол 25/1)

Журнал зарегистрирован
Министерством информации
Республики Беларусь,
Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 30.09.20
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 150 экз.
Усл. печ. л. 16,25. Уч.-изд. л. 9,56.
Зак. 250.

Издатель ГУ «Республиканский
научно-практический центр
радиационной медицины и
экологии человека»
Свидетельство N 1/410 от 14.08.2014

Отпечатано в КУП
«Редакция газеты
«Гомельская праўда»
г. Гомель, ул. Полесская, 17а

ISSN 2074-2088

Главный редактор, председатель редакционной коллегии

А.В. Рожко (д.м.н., доцент)

Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., профессор, зам. гл. редактора), В.В. Аничкин (д.м.н., профессор), В.Н. Беляковский (д.м.н., профессор), Н.Г. Власова (д.б.н., профессор, научный редактор), А.В. Величко (к.м.н., доцент), И.В. Веялкин (к.б.н., доцент), А.В. Воропаева (к.м.н., доцент), Д.И. Гавриленко (к.м.н.), В.В. Евсеенко (к.п.с.н.), С.В. Зыблева (к.м.н., отв. секретарь), А.В. Жарикова (к.м.н.), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), И.Н. Коляда (к.м.н.), А.В. Коротаев (к.м.н., доцент), А.Н. Лызилов (д.м.н., профессор), А.В. Макарич (к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), Я.Л. Навменова (к.м.н., доцент), Э.А. Надыров (к.м.н., доцент), И.А. Новикова (д.м.н., профессор), Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), Э.А. Повелица (к.м.н.), А.С. Подгорная (к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н., доцент), И.П. Ромашевская (к.м.н.), М.Г. Русаленко (к.м.н., доцент), А.П. Саливончик (к.б.н.), А.Е. Силин (к.б.н., доцент), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), А.Н. Цуканов (к.м.н.), Н.И. Шевченко (к.б.н., доцент), Ю.И. Ярец (к.м.н., доцент)

Редакционный совет

Е.Л. Богдан (МЗ РБ, Минск), А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск), О.В. Алейникова (д.м.н., чл.-кор. НАН РБ, Минск), С.С. Алексанин (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Д.А. Базыка (д.м.н., профессор, Киев), А.П. Бирюков (д.м.н., профессор, Москва), Л.А. Бокерия (д.м.н., академик РАН и РАМН, Москва), А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов (д.м.н., академик РАМН, Москва), В.И. Жарко (Минск), М.П. Захарченко (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Л.А. Ильин (д.м.н., академик РАМН, Москва), К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов (д.б.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Г. Кручинский (д.м.н., Пинск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), Д.Л. Пиневиц (МЗ РБ, Минск), В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Д. Тронько (д.м.н., профессор, Киев), А.Л. Усс (д.м.н., профессор, Минск), В.А. Филонюк (к.м.н., доцент, Минск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск), В.Е. Шевчук (к.м.н., Минск), В.Д. Шило (Минск)

Технический редактор

С.Н. Никонович

Адрес редакции 246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,
ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97
<http://www.mbp.rcrm.by> e-mail: mbp@rcrm.by

© Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека», 2020

№ 2(24)

2020

Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

Founder

Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

Journal registration
by the Ministry of information
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

ISSN 2074-2088

Обзоры и проблемные статьи

- А.В. Жарикова, Н.В. Лысенкова**
Пути повышения эффективности ведения пациентов с головными болями 5
- С.В. Зыблева, С.Л. Зыблев**
Иммунологические механизмы эффекторного звена системы иммунитета при аллотрансплантации 13
- М.Г. Русаленко, И.Г. Савастеева, С.В. Панкова, В.В. Сукристый**
Пищевое поведение и метаболические нарушения: что первостепенно 25

Медико-биологические проблемы

- Н.Г. Власова**
Концепция репрезентативного лица в системе радиационной защиты: от рекомендаций МКРЗ к практическому применению 33
- С.И. Сычик**
Оценка ингаляционных доз облучения населения и пожарных при лесных пожарах в зоне отчуждения, загрязненной в результате катастрофы на ЧАЭС 40
- В.В. Татчихин**
Факторы риска возникновения рака на слизистой оболочке полости рта 52
- Н.И. Тимохина, Н.Н. Веялкин, Э.А. Надыров, Ю.В. Дворник, Е.В. Цуканова, К.М. Фабушева**
Влияние однократного облучения на образование опухолей в легких мышей линии Af 59
- Д.А. Чечетин**
Адаптивное физическое воспитание детей с нарушением костно-мышечного взаимоотношения позвоночного столба 65

Клиническая медицина

- Ю.А. Волчек, Н.В. Карлович, Е.Г. Сазонова, Т.В. Мохорт**
Оценка распространенности гиперпролактинемии и параметров, ассоциированных с изменением уровня пролактина при хронической болезни почек 72

Reviews and problem articles

- A.V. Zharikova, N.V. Lysenkova**
Ways to increase efficiency of managing patients with headaches 5
- S. Zybleva, S. Zyblev**
The immunologic mechanism of the immune system effector arm in the allotransplantation 13
- M.G. Rusalenko, I.G. Savasteeva, S.V. Pankova, V.V. Sukristy**
Dietary behavior and metabolic disorders: what is first 25

Medical-biological problems

- N. Vlasova**
The concept of a representative person in the radiation protection system: from the ICRP recommendations to practical application 33
- S.I. Sychik**
Inhalation dose assessment for public and firefighters in case of forest fires in the exclusion zone contaminated after the Chernobyl catastrophe 40
- V.V. Tatchihin**
Risk factors for oral cavity cancer 52
- N.I. Tsimokhina, N.N. Veyalkina, E.A. Nadyrov, Y.V. Dvornik, E.V. Tsukanova, K.M. Fabusheva**
Effect of single irradiation on the formation of tumors in the lungs of Af mouse 59
- D.A. Chechetin**
Adaptive physical education of children with disorders of the musculoskeletal relationship of the spine 65

Clinical medicine

- Y.A. Volchek, N.V. Karlovich, A.G. Sazonova, T.V. Mokhort**
The assessment of the prevalence of hyperprolactinemia and parameters associated with changes in the level of prolactin in chronic kidney disease 72

- А.Ю. Захарко, Н.П. Митьковская, Т.В. Статкевич, А.С. Подгорная, О.В. Мурашко**
Гипертензивные расстройства беременности и сердечно-сосудистые риски 82
- А.Yu. Zaharko, N.P. Mitkovskaya, T.V. Statkevich, A.S. Podgornaya, O.V. Murashko**
Hypertensive disorders in pregnant women and cardiovascular risks
- С.В. Зыблева, А.Е. Силин, О.А. Сердюкова, Е.С. Тихонова**
Клинико-иммунологические и генетические особенности пациентов с атопическим дерматитом 89
- S.V. Zybleva, A.E. Silin, O.A. Serdyukova, E.S. Tihonova**
Clinical, immunological and genetic characteristics in patients with atopic dermatitis
- Ж.М. Козич, В.Н. Мартинков, Ж.Н. Пугачева, М.Ю. Жандаров, Л.А. Смирнова**
Роль экспрессии CD95, CD56 и иммуногистохимического маркера CD138 в опухолевой прогрессии у пациентов с моноклональной гаммапатией неопределенного значения и солитарной плазмацитомой у жителей гомельского региона Беларуси 96
- Z.M. Kozich, V.N. Martinkov, Z.N. Pugacheva, M.Y. Zhandarov, L.A. Smirnova**
The role of CD95, CD56 expression, immunohistochemical marker CD138 in tumor progression in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance and solitary plasmacytoma in residents of the Gomel region, Belarus
- А.В. Коротаев, А.М. Пристром, Е.П. Науменко, Л.Е. Коротаева, С.Н. Кадол**
Биомаркеры фиброза и воспаления и их связь с патологическим ремоделированием миокарда левого желудочка 102
- A.V. Korotaev, A.M. Pristrom, E.P. Naumenko, L.E. Korotaeva, S.N. Kadol**
Biomarkers of fibrosis and inflammation and their relationship to pathological remodeling of the left ventricular myocardium
- А.А. Маркова, Н.Ю. Горбунова, Н.А. Поздеева**
Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения пациентов с закрытоугольной глаукомой с плоской радужкой 110
- A.A. Markova, N.Y. Gorbunova, N.A. Pozdeyeva**
Comparative analysis of long-term results of treatment of patients with angle-closure glaucoma with plateau iris
- Ю.И. Ярец**
Матрикс бактериальной биопленки: цитотоксичность, влияние на пролиферативную активность и степень экспрессии поверхностных маркеров фибробластов 116
- Y. Yarets**
Bacterial biofilm matrix: cytotoxicity, effects on proliferative activity and the degree of expression of fibroblast surface markers

Обмен опытом**Experience exchange**

- К.Н. Бuzдалкин, Н.Г. Власова**
Проблемы оценки доз аварийного облучения оперативного персонала АЭС 125
- K.N. Buzdalkin, N.G. Vlasova**
Problems of emergency radiation doses estimation

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЭФФЕКТОРНОГО ЗВЕНА СИСТЕМЫ ИММУНИТЕТА ПРИ АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ

ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь

Авторы описывают молекулярные и клеточные процессы, сопровождающие эффекторное звено иммунного ответа при трансплантации органов. С учетом различных исследовательских работ приводятся значимые патогенетические аспекты клеточного и гуморального механизмов повреждения трансплантата, особенности формирования иммунологической толерантности и возможности применения результатов исследований в развитии подходов к иммуносупрессивной терапии.

Ключевые слова: трансплантация органов, клеточный и гуморальный трансплантационный иммунитет, иммунологическая толерантность

Введение

Варианты иммунного реагирования, выявляемые при трансплантации органов, особенно на отдаленных сроках, являются результатом сочетанного воздействия индивидуально сложившихся наследственных характеристик индивида и прижизненного воздействия на него факторов внешней среды. Под влиянием указанных причин в организме формируются индивидуальные специфические программы реагирования на аллоантигены, которые, используя естественные эволюционно выработанные активационные и тормозные механизмы, формируют различную степень устойчивости двух физиологических стереотипов «поведения иммунной системы» – эффекторного и толерогенного.

После стимуляции иммунной системы развивается реакция, в которой преобладает гуморальный или клеточно-опосредованный иммунный ответ, причем в данном процессе цитокины играют определяющую роль. Клетки (и секретируемые ими цитокины), вызывающие клеточно-опосредованную реакцию, называются Т-хелперы 1 типа (Th1). Клетки, опосредующие гуморальный иммунный ответ – Т-хелперы 2 типа (Th2). Как клетки-хелперы (CD4⁺), так и цитотоксические Т-клетки (CD8⁺) отличаются по спектру цитокиновой продукции. Помимо основных субпопуляций Т-лимфоцитов су-

ществует совокупность Т-клеток, которая характеризуется продукцией интерлейкина-17 (IL-17) при относительно низкой продукции интерферона-гамма (IFN- γ). Данные клетки участвуют в развитии клеточно-опосредованных иммунологических процессов и играют ведущую роль в развитии аутоиммунных заболеваний, которые ранее рассматривались как «неадекватная» реакция Th1 [13, 14, 17, 39, 40]. В настоящее время исследования, направленные на изучение IL-17-продуцирующих клеток, ориентируются на субпопуляцию CD4⁺, а вклад CD8⁺ в продукцию IL-17 еще до конца не ясен.

На ранних этапах иммунного ответа Т-клетки секретируют большое количество цитокинов, при этом четкие различия в синтезе цитокинов на уровне популяции и на индивидуальном уровне клетки можно наблюдать лишь после продолжительной антигенной стимуляции.

Интерферон-гамма является определяющим цитокином клеток Th1, и преобладание данной субпопуляции приводит к появлению клеточно-опосредованного иммунного ответа, включая активацию цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL) и макрофагов. Th2 синтезируют такие цитокины как IL-4, IL-5 и IL-6, которые являются ключевыми элементами при гуморальном иммунном ответе, переключении изотипов иммуноглобулинов и активации эозинофилов. Клетки Th17 характеризуются продук-

цией IL-17 и экспериментально подтвержденной ролью в развитии различных патологических процессов [14].

В настоящее время многое известно о том, как влияют условия молекулярного и клеточного взаимодействия на развитие иммунных реакций [27]. Важными факторами являются зависимость от локальной цитокиновой среды, от презентующих антиген клеток, отличных от DCs, и от вида ко-рецептора CD28 (CD80 или CD86) [7].

Совсем недавно предполагалось, что импульсы, которые проводятся с помощью эволюционно консервативных поверхностных рецепторов Notch, могут определять способность Т-клеток дифференцироваться в Th1 или Th2. Связывание посредством трансмембранных лигандов Dll (Deltalike ligand) индуцирует продукцию клетками IFN- γ , а Jagged-лигандов – продукцию IL-4 [1]. Согласно другим данным, связывание посредством трансмембранных лигандов Dll индуцирует клетки, секретирующие IL-4, подавляя дифференцировку Th1-клеток [37, 41]. И хотя данная область остается мало изученной, можно предположить, что Notch-сигнальный путь, впервые описанный как важный рецептор сигнальной трансдукции, регулирующий выбор путей дифференцировки различных клеток в развитии многоклеточных организмов, может также оказывать влияние на зрелые Т-клетки и на другие клетки периферической иммунной системы [4].

Интерес сообщества трансплантологов основан на возможности того, что, хотя иммунный ответ, вызванный Th1, неизбежно повреждает и, с высокой долей вероятности, приводит к отторжению трансплантата, Th2-опосредованный иммунный ответ может не оказывать подобного эффекта, а приводить к индукции иммунологической толерантности. Некоторые группы ученых обнаружили, что толерантная или слабая реактивность на антигены донора связана с сокращенной продолжительностью секреции Th1-ассоциированных цитокинов: IL-2 и IFN- γ .

Возникли предпосылки для предположений, что данное снижение сопровож-

дается или даже вызвано активацией регуляторных Th2 клеток. Имеются доказательства того, что активная секреция IL-4, IL-5, и IL-10 сохраняется в течение процесса развития толерантности. Другие, не Th2-клетки, могут также секретировать подобный спектр цитокинов, и их детекция не всегда подтверждает наличие или активацию субпопуляции Th2.

Иммунный ответ на трансплантат является сложной реакцией: гуморальные и клеточные механизмы могут вызвать разрушение трансплантата, и, следовательно, любой тип иммунитета, опосредованный Th1, Th2 или Th17, может привести к отторжению трансплантата.

Некоторые исследователи предполагают, что Th2 вызывают хроническое отторжение трансплантата. В моделях истинной толерантности, в отличие от пролонгированного выживания трансплантата, скорее можно наблюдать более быстрое снижение уровня цитокинов, нежели изначальное преобладание производства Th2-цитокинов.

Ряд авторов пытались оценить роль ключевых цитокинов, проводя эксперименты, в которых тестировалась повышенная активность цитокинов или их отсутствие. Две группы ученых показали, что толерантность может быть вызвана использованием реагентов, которые блокируют сигналы с CD28-рецептора у IL-4-/- мышей. Важным дополнительным открытием в данном исследовании послужил факт того, что толерантность формировалась скорее в гомозиготных IL-4-/- мышцах, нежели в гетерозиготных, что подтверждает патологическое влияние секреции IL-4 на трансплантат [25]. В других экспериментах, также с использованием мышей с нокаутированными генами, было показано, что наличие ни IL-2, ни IFN- γ не является обязательным для отторжения трансплантата, однако они оба участвуют в формировании толерантности. Интерпретация данных экспериментов может быть затруднительна, поскольку цитокины часто могут взаимозаменять функции друг друга. Так же остается неясным факт: может ли фенотип нокаутиро-

ванной по определенным генам мышцы точно отражать важность данных цитокинов у обычной мышцы или у человека.

Известно, что IL-15 может подменять многие действия IL-2 и IL-13. В экспериментах была обнаружена транскрипция генов IL-15 в трансплантатах, пересаженных IL-2-/- мышам, а транскрипция генов IL-13 была подтверждена в трансплантатах IL-4-нокаутированных мышей. Тот факт, что IL-2-/- или IFN- γ -/- нокаутированные мышцы не были способны развить толерантность, свидетельствует о незаменимой роли данных цитокинов в образовании иммунологической толерантности. Недавние исследования, демонстрирующие, что, во-первых, регуляторные клетки вырабатывают IFN- γ , и во-вторых, основная субпопуляция регуляторных клеток постоянно экспрессирует рецептор IL-2 (CD25+), имеют теперь научное объяснение [30, 31].

Альтернативный метод исследований был использован несколькими группами ученых в экспериментах, в которых цитокины были введены или сверхэкспрессированы в трансплантационных моделях животных, в попытке ориентировать иммунную систему к Th1 или Th2 иммунному ответу. Парадоксально, учитывая вышеупомянутые данные, но введение IL-2 или IFN- γ может препятствовать выработке толерантности. Введение или сверхэкспрессия IL-4 также не может вызвать толерантность, и хотя данный вид лечения может косвенно продлить выживание трансплантата, это может затормозить индукцию толерантности.

Вывод, который можно сделать из этих исследований, следующий: эффекторный этап иммунного ответа, вызванный клетками Th1 или Th2, опасен, хотя в некоторых случаях реакция, вызванная клетками Th2, может нанести менее сильный ущерб, нежели реакция, вызванная клетками Th1. Клетки Th2 могут быть прямой причиной хронического отторжения трансплантата. Индивидуальное действие определенных цитокинов до сих пор ясно не полностью, но цитокины IL-2 и IFN- γ могут брать на себя и другие функции, в зависимости от времени

или расположения источника их секреции. Привлечение клеток Th17 в иммунный ответ и связанная с ними патология является темой текущих научных исследований. Роль данных клеток в трансплантации заслуживает внимания, особенно благодаря участию IL-17 в реакции отторжения [21].

Миграция активированных клеток в трансплантат

Чтобы достигнуть зоны иммунного ответа, лейкоциты должны мигрировать через эндотелий сосудов. Данный миграционный процесс контролируется выработкой клеточных аттрактантов или хемокинов и межклеточным взаимодействием между лейкоцитом и эндотелием [35, 43]. Активированные клетки и клетки памяти несут адгезивные белки, рецепторы хемокинов и адгезины, которые позволяют мигрировать и возвращаться в периферические ткани.

Межклеточное взаимодействие

Адгезия лейкоцитов к эндотелию – это комплексный многоступенчатый процесс, который включает серию взаимодействий между поверхностью лейкоцита и эндотелиальной клеткой или ее внеклеточной матрицей [35]. Участвующие белки разделяются на три группы: селектины, члены интегриновых и иммуноглобулиновых суперсемейств. Начальное взаимодействие и роллинг лейкоцитов вдоль эндотелия позволяет лейкоцитам взаимодействовать с эндотелием, и в то же время улучшает их способность отделяться и мигрировать куда-то еще. Эта степень широко контролируется селектинами, хотя, например, интегрины- $\alpha 4$ также могут принимать участие на данном этапе. В то же время эндотелиальные клетки начинают экспрессировать IL-8 и фактор активации тромбоцитов, который вызывает сильную адгезию лейкоцитов. При правильных условиях данное взаимодействие приводит к получению лейкоцитами сигналов замедлиться и прекратить процесс роллинга. Сбрасывание L-селектина лейкоцитами позволяет им отделиться и осуществить экстравазацию. Данные поздние этапы ре-

гулируются, в основном, интегринами- $\beta 2$ и адгезивными белками иммуноглобулинового суперсемейства.

Выделение многих адгезивных белков, вовлеченных в данные взаимодействия, активируется провоспалительными цитокинами. Само по себе ишемическое повреждение становится причиной усиленной экспрессии некоторых цитокинов, и поэтому IL-1 активирует экспрессию молекул селективного семейства. Другие адгезивные белки, такие как межклеточные адгезивные молекулы (ICAM)-1, сосудистая молекула клеточной адгезии (VCAM)-1 иммуноглобулинового суперсемейства и E-селектин (эндотелиально-специфический селектин), как известно, активируются цитокинами, секреция которых усиливается смертью мозга донора [18] и трансплантационной травмой. Перед тем как генерируется иммунный ответ, трансплантат вызывает аттракцию циркулирующих лейкоцитов, хотя «наивные» лимфоциты стремятся в нелимфоидные ткани.

Антиген-активированные лимфоциты имеют модифицированную модель циркуляции, однако и они мигрируют в экстралимфоидные области. Они демонстрируют селективный хоуминг в тканях и предпочитают те места, где могут с наибольшей вероятностью повторно встретиться с их специфическим антигеном. Данный процесс облегчается распознаванием Т-клетками HLA II класса/пептидных-комплексов на сосудистом эндотелии [20]. Данные механизмы приводят к аккумуляции антиген-специфических лимфоцитов в области воспаления или, в данном случае, в области трансплантата.

В том, что касается трансплантации, существует один практический аспект: возможность спрятать или заблокировать экспрессию белков, вовлеченных в миграцию лейкоцитов, замедляя или предотвращая процесс отторжения. Были предприняты попытки заблокировать адгезию белков, используя антитела или ингибируя их экспрессию в экспериментальных и клинических условиях трансплантации. Оказалось,

что смесь антител более эффективна, нежели отдельные антитела, хотя результаты могут различаться, и в одном случае комбинация антител к ICAM-1 и функционально-связанного антигена лимфоцитов привела к ускоренному отторжению сосудистого аллотрансплантата крысы. При попытке предотвратить экспрессию ICAM-1 был использован антисмысловый олигонуклеотид, который показал эффективность при пролонгировании выживания трансплантата в экспериментальных моделях [34]. Низкомолекулярные ингибиторы также могут быть эффективными при прерывании взаимодействия, требуемого при адгезии и экстравазации лейкоцитов [24, 36]. Возможность того, что подобные типы реагентов могут одновременно быть эффективными в блокировании ишемически-реперфузионных повреждений и использоваться для контроля за процессами отторжения [24, 26, 36], является поводом для дальнейшего их изучения.

Хемокины

Хемокины – низкомолекулярные растворимые белки, схожие с цитокинами, которые сформировали две главные группы, основанные на их структуре: СХС или альфа-хемокины, которые в первую очередь привлекают нейтрофилы и Т-клетки, и СС, или бета-хемокины, которые привлекают Т-клетки, моноциты/макрофаги, DC, NK-клетки [11, 12, 23, 29]. Хемокины СХС включают белки, индуцирующие IL-8 и IFN- γ , а хемокины СС – макрофагальный белок воспаления (MIP)-1 α/β , RANTES и макрофагальный хемотаттантный белок-1 (MCP-1).

Исследования в области трансплантации демонстрируют, что хемокины играют важную роль не только в инфильтрации трансплантата, но и в реперфузионном повреждении [11, 12]. Исследовательские данные свидетельствуют о том, что они не только действуют в качестве аттрактантов для различных популяций лейкоцитов, но также усиливают эффекторные функции лейкоцитов в пределах трансплантата. ССR1-/- мыши принимают несовместимые трансплантаты HLA класса II без иммуно-

депрессии, а несовместимые трансплантаты по антигенам HLA I класса и II класса – с низкой иммуносупрессией [8]. При долговременном выживании трансплантат не проявлял признаков хронической дисфункции. Хотя реципиенты CXCL10^{-/-} не имеют каких-либо отличий в динамике отторжения от CXCL10^{+/+} трансплантата, трансплантаты CXCL10^{-/-}, помещенные в обычных реципиентов, демонстрируют более длительное выживание [10]. Все эти данные подтверждают, что блокирование взаимодействия рецепторов хемокин-хемокин может стать полезным вспомогательным средством в режимах иммуносупрессии. Так, одним из основных сильнодействующих средств, которые влияют на функции хемокинов, является FTZ720, который действует путём активации секвестрации лимфоцитов во вторичной лимфоидной ткани, нежели напрямую влияет на миграцию клеток в трансплантат.

Деструкция трансплантата

Иммунная система генерирует множество различных эффекторных механизмов в зависимости от трудностей, с которыми она сталкивается. Так, например, для борьбы с вирусной инфекцией с развитием лимфатического хориоменингита у мыши требуются цитотоксические клетки. Выведение из строя данного звена иммунитета путем блокирования перфоринового гена приводит к смерти зараженного животного. Большинство известных эффекторных механизмов иммунной системы способны повредить трансплантат, из чего можно сделать вывод, что разрушение одного эффекторного механизма не принесет так уж много пользы для выживания трансплантата. Это вызывает наиболее сильные затруднения: как сохранить трансплантат без выключения всех центральных компонентов иммунной системы.

Особенность отторжения

Природа разрушения тканей в процессе отторжения отражает многое касательно происходящих процессов; в том числе, разрушение трансплантата может наглядно отразить особенности клеток, несущих ал-

лоантигены донора. Простые исследования Mintz и Silvers показывают особенность лизиса донорских клеток в экспериментах с использованием аллофенных (тетрапарентальных) мышей в качестве донора тканей. Такие аллофенные мыши были выведены путем слияния зародышей от мышей двух разных генетических типов. Ткани химерного потомства образовывались в результате наложения клеток каждого родительского типа. Mintz и Silvers осуществили эксперименты, используя мышей с разным цветом наружного покрова, и когда кожа от аллофенного донора была трансплантирована мышам такого же происхождения, то были отторгнуты только клетки неидентичного типа, клетки же реципиентного типа остались неповрежденными и способными к росту волосяного покрова. Данные исследования были проведены еще раз и продолжены в экспериментах Rosenberg и Singer с развитием общей воспалительной/иммунной реакции, которая привела к сохранению в месте трансплантации только клеток генотипа реципиента. В различных экспериментах Sutton и его коллеги показали, что трансплантация гомогенной комбинации аллогенного и изогенного панкреатического островка приводит к разрушению только аллогенных клеток и никакого неспецифического вреда изогенному островку не наносит. Сложно представить, как неотъемлемый неспецифический эффекторный механизм, который принимает участие в иммунном повреждении замедленной гиперчувствительности, может выступать посредником отторжения трансплантата столь специфичным образом, наблюдаемым в ходе данных экспериментов. Неспецифическое разрушение тканей, однако, может наблюдаться после активизации специфичной иммунной реакции на посторонние антигены. Snider и Steinmuller показали, что разрушение неспецифической ткани может происходить в иммунной реакции на mH антигены. В их экспериментах они доказали, что цитотоксические Т-клеточные клоны взаимодействуют со множеством минорных

антигенов (например, с антигенами H-Y и Era-1), которые были введены внутривенно вместе с их специфическим антигеном в изогенное животное, не производившее данный антиген. В результате развивалось патологическое изменение поврежденной кожи, что являлось следствием хозяин-детерминированного эффекторного механизма разрушения тканей.

В описанных ранее экспериментах с использованием донорского материала тетрапарентального животного, в случае, если большинство клеток в трансплантате были аллогенными для реципиента, чрезмерная воспалительная реакция могла привести к разрушению всей ткани.

Вывод из данных экспериментов – антиген-специфический и антиген-неспецифический эффекторный механизм могут быть вовлечены в разрушение трансплантата. В обоих экспериментах первичное повреждение происходило специфичным образом, после чего оно инициировало масштабную воспалительную реакцию, в результате которой неспецифические механизмы также приводили к разрушению тканей [21].

Эффекторные системы, повреждающие донорскую ткань, имеют разную долю вклада в сверхострое, острое и хроническое отторжение.

Гуморальный механизм

Молекулы HLA I класса и II класса, антитела группы крови ABO, другие минорные аллоантигены, которые могут быть экспрессированы эндотелием, аутоантигены, включающие рецептор I ангиотензина типа II (выделяется гладкой мускулатурой сосудов) и виментин – являются целевыми антигенами для поражения антителами [3]. Антитело может вызвать повреждение тканей за счет антителозависимой клеточной цитотоксичности, где оно выступает мостом между целевой тканью и эффекторной клеткой, активируя литический механизм клетки и, в результате, повреждая ткань. В свою очередь, антитело способно участвовать в комплемент-зависимых реакциях, и компонент комплемента C4d, полученный

в процессе активации комплемента, определяется в тканях при отторжении, вызванном антителами, даже при выраженном снижении иммуноглобулинов. Активация комплемента так же приводит к вовлечению макрофагов и нейтрофилов с последующим повреждением ими эндотелия. Кроме того, связывание антител эндотелиальными клетками приводит к повреждению артерий и базальных мембран клубочков с развитием хронической дисфункции трансплантата [3]. Активация клеток эндотелия приводит к повышению экспрессии адгезивных молекул, цитокинов и хемокинов, а также к пролиферации и синтезу тканевого фактора (часть наружной коагулирующей системы). Также возникает комплемент-независимая активация, что приводит к активации врожденного пути NFκB и экспрессии провоспалительных цитокинов.

Антитела к антигенам группы крови ABO являются естественными или преформированными антителами. Наличие несовместимости по ABO между донором и реципиентом обычно предполагает противопоказание к трансплантации, так как это вызывает сверхострое отторжение трансплантата, при котором орган отказывает спустя короткое время после реваскуляризации. Однако после удаления этих антител вполне возможно произвести успешную трансплантацию [15]. Последующий синтез ABO-антител, в общем, не вызывает гуморальное отторжение, что представляет собой выраженную аккомодацию. Аккомодация представляет собой сложный процесс, который понят не полностью [5, 6, 15, 32], однако считается, что он включает процесс снижения количества плотности антигенов и развитие резистентности в клетках эндотелия к повреждению, включая изменения в процессе коагуляции и в экспрессии антиапоптозного белка.

Пациенты, ранее контактирующие с чужеродными HLA-антигенами в результате предыдущих трансплантаций, переливания крови или беременности, часто вырабатывают анти-HLA антитела, которые могут вызвать сверхострое отторжение. Сверх-

острое отторжение такого рода, в большинстве своем, осталось в прошлом с изобретением дотрансплантационного обследования на совместимость с выявлением антител, направленных на донорские антигены. Конвенциональный тест на совместимость определяет не только опасные цитотоксические анти-HLA антитела, но и безвредные аутоантитела. В большинстве случаев существует возможность отличить аутореактивные антитела от аллореактивных и произвести трансплантацию у пациентов с выраженным совпадением по лабораторным тестам из-за наличия аутоантител [19].

Вся эта информация предполагает, что развитие иммуносупрессии должно быть направлено на ингибирование реакции В-клеток после трансплантации и новейшие реагенты подтверждают ценность данного подхода. Ритуксимаб является действенным дополнением к арсеналу иммуносупрессии, так как участвует в истощении В-клеток [33].

Клеточный механизм

Вовлечение клеточных механизмов обычно вызывает острое или хроническое отторжение трансплантата и, хотя сверхострое отторжение почти всегда приписывается антителам, в определенных ситуациях ускоренное отторжение может происходить без участия антител. В таких ситуациях доминируют клеточно-опосредованные реакции отторжения.

Специфические цитотоксические Т-клетки

В системе культур клеток анти-HLA лимфоциты пролиферируют и производят цитокины, реагируя друг с другом в смешанной культуре лимфоцитов. Синтезируемые цитокины позволяют дифференцироваться преобладающим CTL в эффекторные клетки, которые лизируют клетки-мишени, несущие чужеродные HLA-антигены. В действительности в смешанной реакции лимфоцитов генерируется мощная антиген-специфическая реакция, что заставляет считать CTL главным вино-

вником центрального эффекторного механизма острого отторжения трансплантата.

Существует несколько доказательств того, что CTL участвуют в отторжении трансплантата. Во-первых, CTL могут быть выделены из аллотрансплантатов, в которых развилась реакция отторжения, хотя в трансплантатах животных, которые получали циклоспорин в качестве иммуносупрессивной терапии, их обнаруживали в небольшом количестве. Во-вторых, клонированная субпопуляция CTL способна вызывать повреждение тканей, антигены которых схожи с антигенами при изначальном отторжении. В-третьих, большинство анти-HLA CTL экспрессируют рецептор CD8⁺, а при истощении CD8⁺ клеток отторжение трансплантата часто замедляется.

Таким образом, разрушение трансплантата может происходить в отсутствие наблюдаемой активности CTL, а присутствие подобных лимфоцитов в трансплантате не всегда приводит к разрушению трансплантата.

Предоперационное переливание донорской крови у крыс может в последующем улучшить сохранность почечного аллотрансплантата на неопределенный срок, но клетки CTL, извлеченные из такого трансплантата, показывают высокую и устойчивую донор-специфическую активность. Из этих исследований напрашивается простой вывод: CTL не всегда может способствовать отторжению трансплантата, хотя существует вероятность, что действие данных CTL может быть заблокировано в самом трансплантате, или что активность CTL в культуре клеток недостаточно отражает свой потенциал при использовании у экспериментальных животных. Результаты являются непосредственными доказательствами присутствия цитотоксических эффекторных клеток в трансплантате органа, который обязательно подвергается отторжению [21].

CTL способен лизировать клетки-мишени через выработку перфоринов, гранзимов и гранулизинов, с помощью активации Fas-реакции апоптоза, или с помощью секреции цитокина TNF- α . Их участие в отторжении трансплантата было подстав-

лено под вопрос, когда обнаружилось, что мышь, лишенная перфорина (перфорин-нокаут), может отторгать опухолевый, кожный и органный трансплантат, даже когда трансплантат резистентен к Fas- и TNF α -опосредованным механизмам киллинга. В экспериментах Шульца и его коллег трансплантат, который был несовместим только по HLA I класса, отторгался медленней в перфорин-нокаутной мышши.

Как было упомянуто ранее, даже если CTL сами по себе не вызывают повреждение тканей, которое обязательно влечет за собой отторжение трансплантата, они все же могут играть важную роль в образовании деструктивных процессов в трансплантате. Благодаря выработке высокого уровня IFN- γ и других цитокинов и хемокинов, они способны привлекать и активировать клетки, вовлеченные в реакцию гиперчувствительности замедленного типа, инициируя острое или хроническое отторжение.

Макрофаги и гиперчувствительная реакция замедленного типа

T-клетки инициируют реакцию гиперчувствительности замедленного типа, которая включает неспецифическую эффекторную фазу (описанную Кохом в 1891 году в туберкулиновой кожной реакции), характеризующуюся инфильтрацией лимфоцитами и клетками моноцитного/макрофагального ряда. Повреждение тканей возникает в процессе реакции гиперчувствительности замедленного типа благодаря выработке различных токсичных веществ, включая активированные радикалы азота и кислорода, а также TNF- α . Доказательством тому может служить ситуация, при которой CTL-зависимый ответ не может быть выявлен (например, в облученных крысах, восстановленных клетками CD4⁺).

Высокий уровень воспалительных медиаторов и типов повреждений в трансплантате, который подвергается хроническому отторжению, предполагает роль в данном процессе активированных макрофагов. Цитокины, такие как IL-1, TNF α , трансформирующий фактор роста- β , тромбоцитарный фактор роста приводят к росту

гладкой мускулатуры; трансформирующий фактор роста- β и тромбоцитарный фактор роста приводят к повышенному синтезу белков внеклеточного матрикса. Данные цитокины являются продуктами активированных макрофагов и могут приводить к атеросклеротическим и фиброзным изменениям, связанным с процессом хронического отторжения трансплантата [21].

Цитокины

Основная роль цитокинов в иммунном ответе на трансплантат – инициировать пролиферацию, дифференцировку и хоминг лейкоцитов при формировании иммунной реакции. Однако некоторые цитокины могут напрямую повреждать ткани в острой или хронической форме. Как описывалось ранее, TNF- α , выработанный CTL и макрофагами, может повредить трансплантат, а блокирование воздействия TNF-нейтрализующими антителами может способствовать выживанию органного трансплантата [21]. Минимальный эффект данных антител предполагает, что TNF- α не является центральным механизмом в отторжении трансплантата.

Клетки-мишени деструктивного иммунитета

Повреждение эндотелия сосудов, который может экспрессировать HLA I и II класса и аутоантигены, из которых некоторые могут быть специфичны для сосудистой системы, приводит к ускоренному некрозу клеток и отторжению трансплантата [9]. Доказательством этому служат выраженные сосудистые изменения, которые возникают в процессе отторжения трансплантата органа. Продукция антител, способных вступать в реакцию с эндотелием донора, напрямую связана с ранним тяжелым отторжением [9]. Похоже, что паренхиматозные клетки также могут быть мишенями для разрушения, и в клетках почечного канальца вырабатываются цитокины и хемокины, которые привлекают и активируют T-клетки [28, 42], однако повреждения паренхимы являются вторичными по отношению к первичной атаке на эндотелий. Повышение экспрессии антигенов HLA I и II класса совместно с повышением экспрес-

сии молекул адгезии после трансплантации усиливают восприимчивость эндотелия и паренхиматозных клеток к разрушению. Выявленные артериальные изменения выглядят как признаки острого и хронического отторжения, что также предполагает важность эндотелия в качестве главной мишени реакции отторжения, а в случае хронического отторжения фиброзные изменения могут быть вызваны ишемией, вызванной постепенной сосудистой облитерацией.

Привилегированные участки

Тканевые аллотрансплантаты, помещенные в определенные участки, могут вызвать слабую иммунную реакцию, и трансплантаты могут выживать на протяжении длительного периода. Передняя камера глаза, роговица, мозг и семенники могут демонстрировать иммунное преимущество, при котором трансплантация тканей в данные участки вызывает слабую иммунную реакцию, или при которой они сами имеют низкую иммуногенность. Классическим примером экспериментально подтвержденного иммунопривилегированного участка является защитный мешок Сирийского хомяка, у которого кожный аллотрансплантат может выживать неопределенное время при условии, что реципиент не был специфически сенсибилизирован к HLA-антигенам донора.

Развивающийся плод, хоть он и будет отличаться от матери антигенно, не претерпевает реакции отторжения, симбиотические бактерии выживают в кишечнике, трансплантационная реакция на печень является менее агрессивной [22].

Хотя схожесть и совпадение антигенов лейкоцитов человека является желательным при трансплантации печени, обычно неотложность, которую требует трансплантация, не дает возможности использовать максимальное совпадение, при этом трансплантат демонстрирует хорошее выживание. Причины для невосприимчивости к иммунному отторжению, которое наблюдается при трансплантации печени, поняты не полностью и могут наблюдаться частично благодаря раз- меру и хорошей способности к регенерации,

свойственной печени. Иммунный ответ на трансплантат печени также может различаться в зависимости от трансплантата, однако спонтанная толерантность способна развиться у некоторых комбинаций видов крыс и у всех комбинаций видов мышей. Понимание этого феномена помогает ученым разрабатывать новые стратегии выработки толерантности. То, что печень и другие примеры очевидной иммунной привилегированности имеют схожие механизмы регулирования или подавления иммунной реакции, предполагает, что иммунная привилегия представляет собой очень активный процесс, привлекающий различные механизмы: от цитотоксичности, направленной на иммунный эффекторный механизм, которая опосредуется взаимодействием FAS-FASL, до той, которая контролируется регуляторными или супрессорными клетками [2, 25].

Хроническая нефропатия аллотрансплантата

По мере того, как иммуносупрессия редуцирует острое отторжение аллотрансплантата, хроническое отторжение становится все более очевидным; на данный момент большая часть потерь трансплантатов почек происходит из-за хронического, а не острого отторжения.

Считается, что сложный эффекторный механизм вносит вклад в иммунологический аспект хронического отторжения трансплантата, однако существуют и другие факторы, вовлеченные в данный процесс, которые не имеют ничего общего с иммунным ответом. Развитие экспериментальных моделей хронического отторжения трансплантата улучшает понимание возможных причинных механизмов и способствует изучению терапии, которая сможет предотвратить развитие облитерирующих артериальных изменений при хроническом отторжении в будущем. Воспалительная клеточная инфильтрация, которая обычно наблюдается, включает макрофаги, эозинофилы, NK клетки и Т-клетки. Т-клетки представлены CD4⁺ и CD8⁺ лимфоцитами, обычно с преобладанием последних.

Из-за преобладающей сосудистой природы хронического отторжения долгое время аллоантитела считались основными виновниками в развитии данного процесса, и выявление донор-специфичных аллоантител у пациента с хроническим отторжением сердечного аллотрансплантата и отложение иммуноглобулина в стенках сосудов трансплантата хронически отторгаемых органов соответствовало данной концепции. В экспериментальных системах мыши с дефицитом В-клеток не имели артериального повреждения трансплантата. Однако иммуноглобулиновые отложения могут обнаруживаться и в органах, которые не проявляют признаков отторжения, так что роль антител остается неопределенной.

Артериосклероз трансплантата при хроническом отторжении является концентрическим и затрагивает все артерии трансплантата, что формирует основу для рабочей теории развития хронического отторжения, которую предлагает Гейри и его помощники. Предполагается, что повреждению эндотелия способствует скопление тромбоцитов на стенках артерий, продуцирующих широкий ряд факторов роста, которые вызывают пролиферацию клеток гладкой мускулатуры в средней оболочке стенки кровеносного сосуда с последующим вовлечением интимы. Данная теория ответа на повреждение впервые предлагалась для атеросклероза и была проверена в экспериментальной модели на крысах с использованием аортового аллотрансплантата. Данные трансплантаты подвергались начальной острой воспалительной реакции в адвентиции, которая постепенно ослаблялась и за которой следовала постепенная миграция пролиферирующих мышечных клеток из средней оболочки сосуда в интиму с появлением начальной стадии фиброза.

После индукции данный аллотрансплантатный артериосклероз становится необратимым. Развитие хронического артериального поражения связано с цитокинами (IL-1, IL-6, TNF, IFN- γ), факторами роста (тромбоцитный фактор роста, трансформирующий фактор роста- β), липидными медиаторами вос-

паления (эйкозаноиды и фактор активации тромбоцитов). Тот факт, что определенные аналоги соматостатина, ланреотиды, которые снижают выработку некоторых факторов роста, предотвращают пролиферацию гладкой мускулатуры и развитие артериосклероза в моделях аортных аллотрансплантатов предполагает, что данные факторы роста могут быть важными эффекторными молекулами в развитие хронического поражения.

Заключение

Иммунный ответ на аллотрансплантат является сложным не только благодаря характеру, которым распознается аллогенный HLA-антиген, но и благодаря реагированию на данное распознавание, которое обычно приводит к повреждению трансплантата. Распознавание антигена дендритными клетками, происходят ли они от донора или реципиента, играет центральную роль. Иерархия важности всех описанных эффекторных механизмов зависит от типа и природы трансплантата, несовместимости между донором и реципиентом и типом используемой иммуносупрессии. Поскольку потенциальный эффекторный механизм может вызывать повреждение трансплантата, главным пунктом адекватной иммуносупрессии является деактивация иммунной системы. Как результат данного воздействия пациент становится восприимчив к инфекции, что приводит к возрастающему риску онкологических заболеваний, а также другим побочным эффектам длительной иммуносупрессии.

Для продолжительного успеха трансплантации органа, стратегия, направленная на снижение и индивидуализацию иммуносупрессии, является первостепенной, также как и стратегии, которые направлены на достижение иммунологической толерантности.

Библиографический список

1. Instruction of distinct CD4 T helper cell fates by different notch ligands on antigen-presenting cells / D. Amsen [et al.] // Cell. – 2004. – Vol. 117. – P. 515-526.

2. Immune privilege induced by regulatory T cells in transplantation tolerance / S.P. Cobbold [et al.] // *Immunol Rev.* – 2006. – Vol. 213. – P. 239-255.
3. Colvin, R.B. Antibody-mediated organ-allograft rejection / R.B. Colvin, R.N. Smith // *Nat Rev Immunol.* – 2005. – Vol. 5. – P. 807-817.
4. Notch: control of lymphocyte differentiation in the periphery / M.J. Dallman [et al.] // *Curr Opin Immunol.* – 2005. – Vol. 17. – P. 259-266.
5. Delikouras, A. Transplant accommodation / A. Delikouras, A. Dorling // *Am J Transplant.* – 2003. – Vol. 3. – P. 917-918.
6. Endothelial cell cyto-protection induced in vitro by allo- or xenoreactive antibodies is mediated by signaling through adenosine A2 receptors / A. Delikouras [et al.] // *Eur J Immunol.* – 2003. – Vol. 33. – P. 3127-3135.
7. Gaiano, N. The role of Notch in promoting glial and neural stem cell fates / N. Gaiano, G. Fishell // *Annu Rev Neurosci.* – 2002. – Vol. 25. – P. 471-490.
8. Targeting of the chemokine receptor CCR1 suppresses development of acute and chronic cardiac allograft rejection / W. Gao [et al.] // *J Clin Invest.* – 2000. – Vol. 105. – P. 35-44.
9. Endothelial cells as targets of allograft rejection / D. Glotz [et al.] // *Transplantation.* – 2006. – Vol. 82, № 1. – P. 19-21.
10. Donor-derived IP-10 initiates development of acute allograft rejection / W.W. Hancock [et al.] // *J Exp Med.* – 2001. – Vol. 193. – P. 975-980.
11. Hancock, W.W. Chemokines and transplant immunobiology / W.W. Hancock // *J Am Soc Nephrol.* – 2002. – Vol. 13. – P. 821-824.
12. Chemokines and their receptors as markers of allograft rejection and targets for immunosuppression / W.W. Hancock [et al.] // *Curr Opin Immunol.* – 2003. – Vol. 15. – P. 479-486.
13. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages / L.E. Harrington [et al.] // *Nat Immunol.* – 2005. – Vol. 6. – P. 1123-1132.
14. Harrington, L.E. Expanding the effector CD4 T-cell repertoire: the Th17 lineage / L.E. Harrington, P.R. Mangan, C.T. Weaver // *Curr Opin Immunol.* – 2006. – Vol. 18. – P. 349-356.
15. Antibody, complement and accommodation in ABO-incompatible transplants / K.E. King [et al.] // *Curr Opin Immunol.* – 2004. – Vol. 16. – P. 545-549.
16. The changing role of natural killer cells in solid organ rejection and tolerance / W.H. Kitchens [et al.] // *Transplantation.* – 2006. – Vol. 81. – P. 811-817.
17. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation / C.L. Langrish [et al.] // *J Exp Med.* – 2005. – Vol. 201. – P. 233-240.
18. Molecular and cellular events associated with ischemia/reperfusion injury / I. Laskowski [et al.] // *Ann Transplant.* – 2000. – Vol. 5. – P. 29-35.
19. Identification of the antibodies involved in B-cell crossmatch positivity in renal transplantation / S. Le Bas-Bernardet [et al.] // *Transplantation.* – 2003. – Vol. 75. – P. 477-482.
20. Antigen recognition influences transendothelial migration of CD4+ T cells / F.M. Marelli-Berg [et al.] // *J Immunol.* – 1999. – Vol. 162. – P. 696-703.
21. Margaret, J. Dallman Immunology of graft rejection / J. Margaret // *Kidney Transplantation – Principles and Practice* / Peter Morris, Stuart J. Knechtle. – P. 9-32.
22. Mellor, A.L. Immune privilege: a recurrent theme in immunoregulation / A.L. Mellor, D.H. Munn // *Immunol Rev.* – 2006. – Vol. 213. – P. 5-11.
23. Chemokines and their receptors in islet allograft rejection and as targets for tolerance induction / S. Merani [et al.] // *Cell Transplant.* – 2006. – Vol. 15. – P. 295-309.
24. Small molecule selectin ligand inhibition improves outcome in ischemic acute renal failure / T. Nemoto [et al.] // *Kidney Int.* – 2001. – Vol. 60. – P. 2205-2214.
25. Niederkorn, J.Y. The immune privilege of corneal allografts / J.Y. Niederkorn // *Transplantation.* – 1999. – Vol. 67. – P. 1503-1508.
26. A highly selective inhibitor of Rho-associated coiled-coil forming protein kinase, Y-27632, prolongs cardiac allograft survival of the BALB/c-to-C3H/He mouse model / S. Ohki [et al.] // *J Heart Lung Transplant.* – 2001. – Vol. 20. – P. 956-963.
27. T helper cell effector fates – who, how and where? / R.L. Reinhardt [et al.] //

Curr Opin Immunol. – 2006. – Vol. 18. – P. 271-277.

28. Tubulitis after renal transplantation: demonstration of an association between CD103+ T cells, transforming growth factor beta1 expression and rejection grade / H. Robertson [et al.] // Transplantation. – 2001. – Vol. 71. – P. 306-313.

29. Rossi, D. The biology of chemokines and their receptors / D. Rossi, A. Zlotnik // Annu Rev Immunol. – 2000. – Vol. 18. – P. 217-242.

30. Sakaguchi, S. Regulatory T cells: key controllers of immunologic self-tolerance / S. Sakaguchi // Cell. – 2000. – Vol. 101. – P. 455-458.

31. Foxp3+ CD25+ CD4+ natural regulatory T cells in dominant self-tolerance and autoimmune disease / S. Sakaguchi [et al.] // Immunol Rev. – 2006. – Vol. 212. – P. 8-27.

32. Transplant accommodation in highly sensitized patients: a potential role for Bcl-xL and alloantibody / A.D. Salama [et al.] // Am J Transplant. – 2001. – Vol. 1. – P. 260-269.

33. Salama, A.D. Drug insight: rituximab in renal disease and transplantation / A.D. Salama, C.D. Pusey // Nat Clin Pract Nephrol. – 2006. – Vol. 2. – P. 221-230.

34. An oral formulation for intra-cellular adhesion molecules-1 antisense oligonucleotides / S.M. Stepkowski [et al.] // Transplant Proc. – 2001. – Vol. 33, № (7-8). – P. 3271.

35. Stepkowski, S.M. Therapeutic potential for adhesion antagonists in organ transplantation / S.M. Stepkowski // Curr Opin Organ Transplant. – 2002. – Vol. 7. – P. 366-372.

36. Attenuation of renal ischemia-reperfusion injury with selectin inhibition in a rabbit model / S. Subramanian [et al.] // Am J Surg. – 1999. – Vol. 178. – P. 573-576.

37. Notch signaling is an important regulator of type 2 immunity / L. Tu [et al.] // J Exp Med. – 2005. – Vol. 202. – P. 1037-1042.

38. NK cells can trigger allograft vasculopathy: the role of hybrid resistance in solid organ allografts / S. Uehara [et al.] // J Immunol. – 2005. – Vol. 175. – P. 3424-3430.

39. TGFbeta in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells / M. Veldhoen [et al.] // Immunity. – 2006. – Vol. 24. – P. 179-189.

40. Signals mediated by transforming growth factor-beta initiate autoimmune encephalomyelitis, but chronic inflammation is needed to sustain disease / M. Veldhoen [et al.] // Nat Immunol. – 2006. – Vol. 7. – P. 1151-1156.

41. Notch ligation by Delta1 inhibits peripheral immune responses to transplantation antigens by a CD8+ cell-dependent mechanism / K.K. Wong [et al.] // J Clin Invest. – 2003. – Vol. 112. – P. 1741-1750.

42. Tubulitis in renal allograft rejection: role of transforming growth factor-beta and interleukin-15 in development and maintenance of CD103+ intraepithelial T cells / W.K. Wong [et al.] // Transplantation. – 2003. – Vol. 75. – P. 505-514.

43. Therapeutic manipulation of T cell chemotaxis in transplantation / A.C. Yopp [et al.] // Curr Opin Immunol. – 2004. – Vol. 16. – P. 571-577.

S. Zybleva, S. Zyblev

THE IMMUNOLOGIC MECHANISM OF THE IMMUNE SYSTEM EFFECTOR ARM IN THE ALLOTRANSPLANTATION

The authors describe molecular and cellular processes accompanying the effector arm of the immune response in the organ transplantation. Significant pathogenic aspects of cellular and humoral mechanism of a graft damaging, the features of immunologic tolerance forming and possibility to apply the research results in the development of an immunosuppressive therapy approach are considered, taking into consideration different researches.

Key words: organ transplantation, cellular and humoral transplantation immunity, immune tolerance

Поступила 13.08.2020