

## Вектор развития трансплантационной медицины: индукция иммунной толерантности или регуляция иммунного ответа?

А.В. Кильдюшевский<sup>✉1</sup>, Я.Г. Мойсюк<sup>1</sup>, Т.А. Митина<sup>1</sup>, И.А. Кофиади<sup>2</sup>, Ю.Ю. Чуксина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского,  
129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2;

<sup>2</sup> ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России,  
115522, Россия, Москва, Каширское ш., д. 24

<sup>✉</sup> Автор, ответственный за переписку: Александр Вадимович Кильдюшевский, проф., д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения клинической гематологии и иммунотерапии МОНКИ им. М.Ф. Владимирского, [kildushev@yandex.ru](mailto:kildushev@yandex.ru)

### Аннотация

Одним из величайших достижений медицины за последнее столетие стало внедрение трансплантации органов. Однако, несмотря на значительный потенциал трансплантологии, зачастую являющейся единственным способом терапии тяжелых заболеваний, токсичность иммуносупрессивных препаратов, поддерживающих трансплантат, остается серьезной проблемой для ее дальнейшего развития. Модификация иммунного ответа с целью формирования толерантности к трансплантируемому органу может сыграть важную роль на пути к минимизации иммуносупрессии. Зафиксированные в литературе успешные случаи отмены иммуносупрессивных препаратов по медицинским показаниям при трансплантации почек и печени, а также результаты, полученные в процессе моделирования такой ситуации в эксперименте, доказывают, что достижение толерантности при трансплантации органов принципиально возможно.

Целью данного обзора является исследование путей иммунологической супрессии и механизмов формирования иммунологической толерантности в области трансплантологии, а также рассмотрение в этой связи последних клинических достижений. В обзоре приведены различные подходы к индукции центральной толерантности при трансплантации солидных органов, реализованные в рамках оригинальных клинических протоколов. Отдельное внимание уделяется новому направлению в трансплантационной медицине – клеточным технологиям, толерогенный эффект которых обеспечивается путем активации периферических механизмов, в частности, за счет активации супрессорной функции регуляторных Т-клеток.

Мы уделяем отдельное внимание преимуществам и недостаткам этих двух направлений. Какой из них предпочтителен? В каком направлении будет развиваться научная мысль для реализации многолетней цели трансплантологов – избежать отторжения аллотрансплантата без нарушения параметров физиологического гомеостаза организма? Возможные ответы на эти вопросы обсуждены в настоящем обзоре.

**Ключевые слова:** трансплантация солидных органов, иммунная толерантность, отторжение трансплантата, клеточный химеризм, иммуносупрессия, регуляторные клетки, реакция «трансплантат против хозяина»

**Конфликт интересов** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

**Финансирование** Исследование проводилось без спонсорской поддержки

**Для цитирования:** Кильдюшевский А.В., Мойсюк Я.Г., Митина Т.А., Кофиади И.А., Чуксина Ю.Ю. Вектор развития трансплантационной медицины: индукция иммунной толерантности или регуляция иммунного ответа? *Трансплантология*. 2022;14(2):195–209. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-2-195-209>

## The trend for transplant medicine development: induction of immune tolerance or regulation of immune response?

A.V. Kildyushevsky<sup>✉1</sup>, Ya.G. Moysyuk<sup>1</sup>, T.A. Mitina<sup>1</sup>, I.A. Kofiadi<sup>2</sup>, Yu.Yu. Chuksina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirskiy,  
61/2 Shchepkin St., Moscow 129110 Russia;

<sup>2</sup> National Research Center – Institute of Immunology of the Federal Medical-Biological Agency,  
24 Kashirskoe Hwy., Moscow 115522 Russia

✉Corresponding author: Alexandr V. Kildyushevskiy, Prof., Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of Clinical Hematology and Immunotherapy, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirskiy, kildushev@yandex.ru

### Abstract

One of the greatest medical advances of the last century has been the introduction of organ transplantation. However, despite the considerable potential of transplantation as often the only therapy for severe diseases, the toxicity of immunosuppressive drugs supporting the transplant remains a serious problem for its further development. Modification of immune response in order to form tolerance to the transplanted organ can play an important role on the way to minimize immunosuppression. Successful cases of withdrawal of immunosuppressive drugs for medical reasons in kidney and liver transplantation recorded in the literature, as well as the results obtained in the process of modeling such a situation in the experiment, prove that achieving tolerance in organ transplantation is fundamentally possible.

The aim of this review is to investigate the ways of immunologic suppression and fundamental mechanisms of immunologic tolerance in the field of transplantation and to review the latest clinical achievements in this respect.

The review describes various approaches to the induction of central tolerance in solid organ transplantation implemented in the framework of the original clinical protocols. Special attention is given to a new direction in transplantation medicine – cell technologies providing tolerogenic effect by means of peripheral mechanisms activation, in particular due to activation of suppressor function of regulatory T cells.

We draw the attention to the advantages and disadvantages of these two trends. Which of them is preferable? In which direction will scientific thought be developed for realization of the long-term goal of transplantologists: to avoid allograft rejection without affecting the physiological homeostasis of the body? Possible answers to these questions are discussed in this review.

**Keywords:** solid organ transplantation, immune tolerance, graft rejection, cell chimerism, immunosuppression, regulatory cells, graft versus host disease

**CONFLICT OF INTERESTS** Author declares no conflict of interest

**FINANCING** The study was performed without external funding

**For citation:** Kildyushevsky AV, Moysyuk YaG, Mitina TA, Kofiadi IA, Chuksina YuYu. The trend for transplant medicine development: induction of immune tolerance or regulation of immune response? *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2022;14(2):195–209. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-2-195-209>

АПК – антигенпрезентирующие клетки  
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека  
ГСК – гемопоэтические стволовые клетки  
ДК – дендритные клетки

КМ – костный мозг  
РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»  
IL – интерлейкин  
Tregs – регуляторные Т-клетки

### Введение

Иммунная реакция на трансплантат обусловлена сложными взаимодействиями компонентов врожденного и адаптивного иммунного ответа, приводящими к активации клеточно- и антитело-опосредованных механизмов отторжения [1]. Реакция отторжения трансплантата происходит в результате прямого и непрямого распознавания донорских антигенов Т-клетками; их активация

проходит по одному из сигнальных путей [2]. Антиген-специфический сигнальный путь включает взаимодействие Т-клеточного рецептора с представляемыми в контексте молекул главного комплекса гистосовместимости. Второй путь реализуется посредством взаимодействия костимуляторных молекул CD28/B7, активность которых регулируется ингибирующими сигнальными молекулами, в частности CTLA-4 и PD-1 [3].

Известно, что основными факторами, ограничивающими успех трансплантации органов, являются иммунный ответ хозяина на чужеродный трансплантат и неблагоприятные эффекты длительной иммуносупрессивной терапии, необходимой для подавления этого иммунного ответа. Стандартная иммуносупрессивная терапия на основе такролимуса и микофенолатов составляет основу долгосрочной поддерживающей иммуносупрессии. Общеизвестно, что эти препараты эффективны в предотвращении острых эпизодов отторжения, поэтому они обеспечивают вполне удовлетворительные ближайшие результаты, но не предотвращают хроническую дисфункцию аллогенного трансплантата [4].

Иммуносупрессия на основе такролимуса (ингибитора кальциневрина) значительно повышает выживаемость реципиентов трансплантата печени. Однако ингибиторы кальциневрина имеют узкий терапевтический диапазон и значительную фармакокинетическую вариабельность между реципиентами [5]. Слишком низкая их концентрация в плазме может привести к отторжению органа, в то время как слишком высокая может вызвать нефро- или нейротоксичность. Рак также относится к основным неблагоприятным осложнениям трансплантации солидных органов [6–8]. Риск развития рака в 2–4 раза выше у больных после трансплантации, и он в значительной степени обусловлен иммуносупрессией [9, 10]. Спектр рака напоминает тот, который наблюдается при инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [11]. Риск особенно высок в отношении вирус-ассоциированных злокачественных новообразований, включая неходжкинскую лимфому и лимфому Ходжкина (вирус Эпштейна–Барр), саркому Капоши (вирус герпеса человека 8-го типа), генитальный рак (вирус папилломы человека) и рак печени (вирусы гепатита С и В). Почечно-клеточный рак встречается среди пациентов, перенесших трансплантацию почки, почти с 6-кратным превышением риска по сравнению с пациентами без трансплантации [12]. Частота развития некоторых других злокачественных новообразований, таких как рак легких, кожи и щитовидной железы также увеличивается у реципиентов трансплантата.

После трансплантации солидных органов на фоне приема ингибиторов кальциневрина возрастает частота осложнений, обусловленных клинической токсичностью иммуносупрессивных препаратов. Среди них сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром, потеря костной

массы, прогрессирование оппортунистических и внебольничных инфекций и хронические заболевания почек [13].

Чтобы уменьшить эти эффекты, клиницисты часто эмпирически пытаются минимизировать дозы ингибиторов кальциневрина методом проб и ошибок или переходят на альтернативные препараты [14]. Кроме того, общая иммуносупрессивная терапия может со временем стать неэффективной по мере изменения физиологии пациента, возникновения низкокодифференцированных иммунных реакций или изменения патологических механизмов заболевания под постоянным терапевтическим давлением. Применение и постоянный мониторинг этих пожизненных методов лечения требует затрат и оказывает существенное влияние на качество жизни пациентов.

Все эти обстоятельства обуславливают повышенную потребность в разработке более эффективных и безопасных методов лечения, направленных на индуцирование иммунной толерантности к донорской ткани путем перепрограммирования иммунной системы реципиента с целью улучшения выживаемости трансплантата и устранения неблагоприятных последствий хронической лекарственной терапии. Для достижения этой цели необходимо понимание сложных механизмов взаимодействия антигенной структуры трансплантата с иммунной системой реципиента с учетом влияния неспецифических иммуносупрессивных, биологических, химио- и гормональных препаратов, применяемых для профилактики или купирования процессов отторжения.

#### **Трансплантационная толерантность**

С момента первой успешной трансплантации почки человеку, проведенной Dr. Joseph Murray в 1954 году между однояйцевыми близнецами, трансплантологи стремились уйти от агрессивных иммуносупрессивных режимов широкого спектра действия к толерогенным стратегиям, способствующим долгосрочной выживаемости трансплантата без побочных эффектов. Сообщения об успешной трансплантации почек и печени, у которых иммуносупрессивные препараты были отменены по медицинским показаниям, вместе с результатами экспериментальных моделей трансплантации доказывают, что достижение толерантности при трансплантации органов принципиально возможно. Однако трансляция процесса реформирования иммунных реакций в клинических условиях представляет собой сложную задачу, связанную с наложением мно-

жества взаимодействующих факторов на фоне общей вариабельности течения болезни. Если толерантность организма к собственным тканям (ауто толерантность) формируется в результате эмбрионального развития, то операционная толерантность имеет ряд особенностей.

Изучение этих особенностей продемонстрировано в экспериментальной работе R.E. Billingham и P.B. Medawar, которая была опубликована в 1951 году под названием: «The technique of free skin grafting in mammals» («Техника свободной пересадки кожи у млекопитающих»), где исследования были сфокусированы на индукции «активно приобретенной толерантности» путем воздействия на животных донорскими антигенами в перинатальном периоде [15]. В этом исследовании было заложено то, что впоследствии станет областью трансплантационной иммунологии. Основанием для такого подхода послужили наблюдения эффекта химеризма эритроцитов у большинства dizygotic близнецов крупного рогатого скота при наличии общей плаценты [16], который сохранялся и в постнатальном периоде. В последующем на этом основании было сделано предположение о том, что презентация чужеродного антигена во время внутриутробной и ранней неонатальной жизни так или иначе приводит к приобретенной толерантности. Авторами было показано, что приобретенная толерантность при трансплантации органов и тканей обусловлена так называемым смешанным химеризмом. Смешанный химеризм – это форма гибридной иммунной системы, при которой донорские плюрипотентные гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) сосуществуют с реципиентными стволовыми клетками, давая начало кроветворным линиям в реципиенте.

Согласно классическому определению R.E. Billingham и P.B. Medawar, при трансплантационной толерантности продуктивная активация антигенспецифичного клона лимфоцитов не начинается, а иммунная система устойчиво воспринимает чужеродный антиген как собственный и не отвечает на него [17]. В случаях, когда продуктивная активация аллореактивного клона начинается, реализуется, а затем подавляется, имеет место механизм индукции иммунной супрессии, другими словами, иммунорегуляции. Механизмы супрессии подразумевают делецию клона при помощи апоптоза с последующим поддержанием состояния анергии на основе клеток, обладающих этими свойствами. В этой связи иммунологическая толерантность по определе-

нию имеет существенное отличие от иммунологической супрессии, при которой подавляется уже состоявшийся иммунный ответ. Эти два процесса (толерантность и супрессия) формируются и реализуются на разных этапах лимфопоэза и иммуногенеза лимфоцитов, следовательно, по крайней мере, они нетождественны.

Однако в современной, не вполне корректной интерпретации термина «трансплантационная толерантность» лежит отсутствие признаков иммунной реакции трансплантата в долгосрочной перспективе без применения иммуносупрессивных препаратов с сохранением компетентности иммунной системы – независимо от того, каким путем это реализуется.

### Индукцированный смешанный химеризм

С точки зрения классического понимания индукцию гемопоэтического химеризма следует рассматривать как основной механизм достижения трансплантационной толерантности [18]. Основанная на химеризме толерантность, установленная путем совместной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток вместе с почкой от одного и того же донора, появилась в результате обширных доклинических исследований в качестве перспективного подхода для клинического применения [19]. Индукция смешанного химеризма и отказ от иммуносупрессии со стабильной функцией трансплантата в случаях последовательной трансплантации костного мозга с использованием миелоабляции и последующей трансплантации почек при миеломно-индуцированной почечной недостаточности у больных из Массачусетской больницы общего профиля [20–21] и Стэнфорда [22] открыли путь для клинических испытаний у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности без злокачественных новообразований [23]. Однако риски токсичности от абляционного кондиционирования, с которыми столкнулись авторы, приемлемые для трансплантации ГСК при гемобластозах, оказались неприемлемыми для установления донорской толерантности в контексте трансплантации солидных органов.

Данное обстоятельство послужило поводом обратить внимание исследователей на выполненные ранее работы, в основе которых лежит принцип немиелоаблятивных и низкоинтенсивных методов лечения [24, 25]. Важную роль при этом сыграли экспериментальные работы, проведенные S.T. Ildstad et al. (1984 г.) [26]. Авторы сравнили толерантность смешанных/сингенных



химер костного мозга (КМ) и полных аллогенных химер КМ. Смешанным аллогенным мышам вводили Т-клетки из сингенного (собственного) КМ и аллогенного (донорского) КМ. В результате смешанные химеры демонстрировали значительно более высокую толерантность и иммунокомпетентность по сравнению с полными аллогенными мышами как в исследованиях *in vitro* на лимфоцитах, так и в исследованиях *in vivo* на коже реципиента. Донорские кожные лоскуты приживлялись, а у реципиентов не было отмечено реакций «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Тот факт, что реципиенты с менее чем 1% донорским химеризмом были толерантны, послужил основанием считать, что полная замена реципиентной кроветворной системы на донорскую не является предпосылкой для индукции толерантности, а достижение иммунологической толерантности не зависело от степени выраженности донорского химеризма.

Таким образом, наличие химеризма не может выступать в качестве независимого биомаркера толерантности. В ряде исследований сообщалось о диссоциации между толерантностью и химеризмом [27, 28]. Считается, что эта диссоциация вызвана отсутствием приживания донорских Т-клеток [29]. Продукция донорских Т-клеток в химерах мышей напрямую коррелирует с толерантностью к донорским кожным трансплантатам, но химеры без продукции донорских Т-клеток отвергают донорские кожные трансплантаты, несмотря на персистенцию гемопоэтического химеризма [30]. Роль донорских Т-клеток в индукции и поддержании толерантности была фактически доказана в клиническом исследовании, направленном на индуцирование толерантности к почечным аллотрансплантатам посредством химеризма [31].

Механизм, лежащий в основе отсутствия продукции донорских Т-клеток у привитых химер, остается неясным, но очевидно, что можно обеспечить толерантность путем немиелоаблятивного кондиционирования без обеспечения полного химеризма, фокусируясь на Т-клеточном химеризме, как это принято в сообществе гематологов при трансплантации ГСК [32–34]. Таким образом можно существенно снизить риски осложнений от абляционного кондиционирования. В связи с этим было сделано предположение, что сингенные компоненты КМ позволяют хозяевам преодолевать ограничения иммунных клеточных взаимодействий, которые наблюдаются у полностью аблированных аллогенных животных, в то время

как аллогенные элементы способствуют формированию толерантности хозяина к донорскому трансплантату. Это важное открытие было положено в основу недавних исследований, посвященных развитию кондиционирования пониженной интенсивности с целью установления химеризма и индукции толерантности при трансплантации почек.

Клиническая осуществимость этого подхода при трансплантации почки была описана У. Fudaba et al. (2006), когда 6 пациентам с множественной миеломой и почечной недостаточностью проводили трансплантацию костного мозга с последующей трансплантацией почки от HLA-идентичных сиблингов-доноров, после немиелоаблятивного кондиционирования, которое включало использование циклофосфамида, анти-тимоцитарного глобулина и облучение тимуса. Смешанный химеризм был достигнут первоначально у всех, но в последующем был утерян у 4 пациентов. Тем не менее, несмотря на потерю химеризма, 3 пациента из 4 находились в стойкой полной ремиссии в течение длительного периода (от 1,3 до 7 лет) без иммуносупрессии [35].

На сегодняшний день есть несколько центров, которые имеют опыт комбинированной трансплантации почки и донорского костного мозга для индукции транзиторного донорского химеризма и толерантности к почечному аллотрансплантату: Стэнфордский университет (Stanford Institute for Immunity, Transplantation and Infection) [36], Массачусетская больница общего профиля (Massachusetts General Hospital) [37] и Северо-Западный университет Чикаго (Comprehensive Transplant Center, Northwestern Memorial Hospital, Chicago, IL.) [38]. Каждый из этих центров использует свои собственные уникальные режимы кондиционирования для индукции, приживания донорских кроветворных клеток и различные протоколы посткондиционирования со своими преимуществами и недостатками. В последнее время это направление развивается и в других медицинских центрах [39]. На сегодняшний день было зарегистрировано около 70 таких пациентов.

Тем не менее, несмотря на обнадеживающие результаты, существующие режимы кондиционирования не оптимальны, так как являются чрезвычайно дорогостоящими и сложными с точки зрения логистики, а также имеют много побочных эффектов. Так, одним из основных осложнений по праву считается РТПХ. Активное Т-клеточное истощение аллогенного трансплан-

тата может снизить частоту РТПХ, но имеет свои недостатки, в том числе замедленное восстановление иммунитета и нарушение инактивации донорских клеток [40]. Однако самым большим препятствием в освоении этого подхода, является то, что в настоящее время он осуществим только с живыми донорами [41]. Все это ставит под сомнение вопрос о целесообразности в более широком плане использовать толерантность, вызванную химеризмом [42]. Поэтому для обеспечения эффективности и безопасности процедур требуется более длительное наблюдение и проведение хорошо организованных многоцентровых исследований.

### Индукция иммуносупрессии (регуляция иммунного ответа)

Согласно парадигме современной иммунологии, ключевым фактором поддержания иммунного гомеостаза является динамический баланс на конкурентной основе между иммуногенными и толерогенными механизмами активации. У реципиентов солидных органов баланс этих механизмов смещен в сторону эффекторов, повреждающих трансплантат, то есть в сторону аллотрансплантационной деструкции [43]. Разработка методов, позволяющих контролировать и управлять балансом эффекторных и регуляторных реакций для подавления или отмены аллореактивности, а не поиск и активация механизмов, уникальных для толерантного состояния, в настоящее время является приоритетом для трансплантологов. В связи с этим для достижения трансплантационной толерантности необходимо либо истощение аллореактивных Т-клеток, либо избирательное ингибирование их активности без нарушения защитных иммунных функций или возникновения неспецифической токсичности. Индукции иммунологической толерантности можно добиться также путем увеличения абсолютного количества или повышения активности супрессорной функции регуляторных Т-лимфоцитов (Tregs), имеющих фенотип – CD45+RA+CD4+CD25<sup>high</sup>CD127<sup>low/neg</sup>, что, в конечном итоге и приводит к истощению аллореактивных Т-клеток путем запуска в них процессов апоптоза [44–46].

Примечательно, что большинство толерогенных стратегий, которые были предприняты в качестве эксперимента или в клинике, включают истощающие факторы [47]. Лимфодеплеция в виде «индукционной терапии» является эффективной стратегией для уменьшения частоты

предшественников аллореактивных клеток во время трансплантации органа для профилактики острого отторжения аллотрансплантата [48]. Делеционные подходы, связанные с уничтожением и последующим удалением клона аллореактивных клеток, также доказали терапевтическую эффективность у реципиентов трансплантата, хотя и сопровождаются токсическими побочными эффектами в процессе кондиционирования [49]. Поскольку судьба трансплантированных органов, как было отмечено, определяется балансом между эффекторной и регуляторной активностями, то еще одним из методов стимулирования толерантности является усиление супрессорных функций регуляторных клеток путем переноса их реципиенту после трансплантации [50].

Еще в 1995 г. S. Sakaguchi et al. было продемонстрировано, что незначительная клеточная популяция (5–10% периферических CD4 лимфоцитов, названных Tregs), которая естественным образом формируется в тимусе, ответственны за механизм периферической толерантности опосредованный Т-клетками, играя ключевую роль как в профилактике органоспецифических аутоиммунных заболеваний, так и в индукции трансплантационной толерантности [51]. В последующем это было подтверждено и другими авторами [52, 53]. Выделяют два основных типа Treg-клеток: естественные – nTregs, которые развиваются в тимусе и мигрируют на периферию, и индуцированные – iTregs, которые возникают на периферии путем преобразования CD4+ Т-клеток после иммунного стимулирования [54]. iTreg-клетки обладают свойствами подавления Т-клеток, сходными со свойствами nTregs [55]. Все Tregs клетки экспрессируют широкий репертуар  $\alpha/\beta$  Т-клеточных рецепторов, обладающих специфичностью как к собственным, так и чужеродным антигенам. Уникальный клеточный маркер, который отличает nTregs от iTregs, пока не найден. Функционально активные Tregs характеризуются конститутивной выраженной экспрессией  $\alpha$ -цепи рецептора к IL-2 (CD25) и низкой или отрицательной экспрессией  $\alpha$ -цепи рецептора IL-7 (CD127) [56]. Кроме того, эти клетки экспрессируют транскрипционный фактор FoxP3. Его супрессорное действие реализуется через репрессию гена IL-2 и других генов, необходимых для активации эффекторных клеток [57]. Это способствует достижению толерантности при трансплантации [58].

Доминирующей функцией Tregs является контроль всех аспектов иммунного ответа.

Механизмы иммунорегуляции с помощью Tregs можно разделить на те, которые нацелены на эффекторные Т-клетки (секреция ингибирующих цитокинов, нарушение метаболических процессов и индукция апоптоза) и на те, которые нацелены на антигенпрезентирующие клетки (АПК) (снижение ко-стимуляции или презентации антигена) [59, 60]. Установлено, что Tregs экспрессируют дополнительные маркеры, такие как цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген-4 (CTLA-4) и человеческий лейкоцитарный антиген-DR (HLA-DR). Если экспрессия CTLA-4 на Т-лимфоцитах происходит только после их активации, то на Tregs-клетках он экспрессируется конститутивно, предотвращая нежелательную иммунную активацию путем снижения экспрессии ко-стимулирующих молекул CD80 и CD86 на АПК через CTLA-4-опосредованный трогоцитоз [61], а также поглощением IL-2 и других общих  $\gamma$ -цепочечных цитокинов [62, 63]. Ингибирование активности АПК предотвращает пролиферацию клона эффекторных Т-клеток [64, 65]. Экспрессия HLA-DR на Tregs-клетках повышает супрессорный потенциал общего пула Tregs [66].

Во время активного иммунного ответа Tregs-клетки пролиферируют, перемещаются и накапливаются в месте воспаления, особенно в более поздней фазе ответа, чтобы восстановить нормальный иммунный гомеостаз, используя широкий спектр эффекторных механизмов, включая продукцию и секрецию иммуносупрессивных цитокинов IL-10, IL-35, TGF- $\beta$  и т.д. [67]. В этой связи при воспалении и отторжении трансплантата количество Tregs-клеток часто увеличивается [68, 69]. Однако в условиях трансплантации такого увеличения обычно недостаточно и их введение оказывается слишком запоздалым для предотвращения повреждения трансплантата. Снижение же популяции Tregs ассоциировано с выраженностью острых процессов отторжения [70].

Кроме того, иммунологическая толерантность, вызванная Tregs-клетками, обладает эффектом так называемой «инфекционной» толерантности через экспрессию ими IL-35, который обладает способностью не только напрямую подавлять реакции эффекторных Т-клеток, но также может усиливать и распространять супрессивные функции путем преобразования общей Т-клеточной популяции в продуцентов IL-35, получивших название «клетки iTr35» [71, 72]. Благодаря такому эффекту открываются перспективные возможности для индукции и поддержания стойко-

го толерогенного эффекта при трансплантации солидных органов.

С другой стороны, АПК также обладают способностью индуцировать, поддерживать или увеличивать количество Tregs, что в свою очередь вызывает генерацию новых толерогенных АПК [73]. При встрече с Tregs все основные субпопуляции АПК, то есть дендритные клетки (ДК), В-клетки и моноциты/макрофаги реагируют снижением антигенпрезентирующей функции с одновременным повышением экспрессии ингибирующих молекул и секрецией иммуносупрессивных цитокинов. ДК и макрофаги способны как стимулировать, так и подавлять опосредованные Т-клетками реакции в зависимости от состояния их активации [74, 75]. Незрелые ДК и макрофаги презентуют собственные и безвредные антигены при воспалительных процессах. Презентация антигена без ко-стимуляции инактивирует эффекторные Т-клетки. Таким образом, презентация антигена неактивированными миелоидными АПК способствует поддержанию устойчивой как ауто толерантности, так и толерантности к аллоантигену [76, 77]. Кроме того, отдельные популяции Tregs и толерогенных АПК действуют синергически для поддержания иммунологического баланса [78].

Для достижения и поддержания периферической толерантности в посттрансплантационном периоде требуется клонирование Treg-клеток *in vitro* после их выделения. Экспериментальные данные показывают, что Tregs не могут предотвратить отторжение в качестве самостоятельной терапии. Использование Tregs в качестве долгосрочной выживаемости трансплантата требует кратковременной дополнительной иммуносупрессии для создания терапевтического окна. Для индуцирования толерантности в сочетании с 90% делецией эндогенных Т-клеток требуется от  $150 \times 10^6$  до  $1 \times 10^9$  аллоантиген-реактивных Tregs [79]. В настоящее время проводится проспективное контролируемое исследование по перспективности комбинированной клеточной терапии с использованием Tregs-клеток реципиента и донорского костного мозга вместе с блокадой IL-6 в качестве потенциальной стратегии для индуцирования транзитного химеризма и протолерантной иммуномодуляции при трансплантации почки [80]. Ожидается, что в ходе исследования будут получены ценные данные о потенциале этого подхода, который в конечном итоге может стать новым видом иммуномодулирующей терапии при трансплантации почки с

конечной целью улучшения результатов в отдаленном периоде.

При проведении клинических испытаний по изучению эффективности поликлональных nTregs в качестве дополнительной терапии при трансплатации почки от живых доноров в трех исследовательских группах установлено, что терапия иммунными клетками при минимизации иммуносупрессивной нагрузки приводит к меньшему количеству эпизодов острого отторжения [81, 82]. Более того, полученные данные указывают на то, что адоптивный перенос Tregs не препятствует защитному иммунитету против инфекций и не приводит к глобальной иммуносупрессии. При трансплатации печени применение поликлональных Tregs, выделенных как у пациентов с терминальной стадией заболевания печени, ожидающих трансплатацию, так и у стабильных реципиентов трансплантата печени в период поддерживающей иммуносупрессии, также способствовало профилактике реакции отторжения донорского органа при отсутствии побочных реакций и осложнений [83].

Дальнейшие исследования гетерогенности популяции Treg-клеток выявили различные субпопуляции с различными функциями в контроле иммунного ответа и индукции периферической толерантности [84]. Было установлено, что в крови человека существуют как ингибирующие, так и активационные Treg-клетки, которые неотличимы друг от друга с использованием классических маркеров: CD25 и Foxp3. Механизмы, приводящие к дисфункции Treg-клеток человека, и специфические иммунофенотипические маркеры до настоящего времени не определены. Изучению этих механизмов, а также физиологических свойств отдельных субпопуляций Treg-клеток в качестве контроля иммунного ответа и индукции периферической толерантности в последнее время придается большое значение [85].

Привлекательной и перспективной для достижения стабильной толерантности при минимальных дозах иммуносупрессии или даже полного отказа от них многие исследователи считают технологию разработки специфических химерных антигенных рецепторов (Chimeric antigen receptor) на nTregs клетках (CAR-Tregs), что позволит более успешно мигрировать этим клеткам в орган-мишень для реализации ингибирующего потенциала [86]. Перспективное и многообещающее научное направление в трансплантационной медицине для достижения толерогенного эффекта в последние годы приобретает новая меди-

цинская технология, основанная на адоптивной клеточной иммунотерапии, – экстракорпоральный фотоферез. Установлено, что он обеспечивает прямое стимулирование Tregs-клеток путем увеличения экспрессии фактора транскрипции FoxP3, снижения экспрессии ко-активационного рецептора на непраймированных T-клетках (CD28) и его лиганд (CD80 и CD86) на антиген-презентирующих дендритных клетках, а также изменения профиля CD4 T-лимфоцитов в сторону увеличения субпопуляции Th2, продуцирующих противовоспалительные цитокины: IL-10, TFG- $\beta$ , CTLA-4 и др., что в совокупности обеспечивает толерогенный потенциал. Этот метод находит уже достаточно широкое применение при трансплатации солидных органов в качестве профилактики отторжения, а также для купирования острого и хронического отторжения при трансплатации сердца, легких, печени и почек [87–90].

Ингибиторы кальциневрина, как это ни парадоксально, могут играть решающее значение в индукции толерогенного эффекта. Действие этих препаратов в рекомендованной терапевтической дозе реализуется в конечном итоге путем блокирования ими продукции основного фактора роста T-клеток – IL-2. Однако тем самым достигается эффект отмены пролиферации клона не только аллореактивных эффекторных T-клеток, но и других, в том числе и Tregs-клеток. В настоящее время известно, что основная, не избыточная функция этого цитокина заключается в активации и пролиферации Tregs-клеток с целью регуляции и поддержания периферической толерантности T-клеток. Такая избирательность основана на чрезвычайно высокой аффинности IL-2 к  $\alpha$ -цепи этого рецептора на Tregs-клетках, чем на эффекторах. В связи с этим вполне логично предположить, что для достижения стойкого толерогенного эффекта при трансплатации следует минимизировать дозу ингибиторов кальциневрина, достаточную для сохранения производства IL-2, который будет способен активировать только супрессорную популяцию Tregs-клеток и не способен активировать клон эффекторных аллореактивных T-лимфоцитов. Учитывая это обстоятельство, вполне оправданно решение некоторых исследователей с целью индукции толерогенного эффекта при трансплатации разрабатывать клеточные технологии, направленные на минимизацию, а не на полный отказ от использования иммуносупрессивных препаратов [91].



### Заключение

Известно, что основными факторами, которые ограничивают успех трансплантации органов, являются иммунный ответ хозяина на чужеродный трансплантат и неблагоприятные эффекты длительной иммуносупрессивной терапии, необходимой для подавления этого иммунного ответа. Вполне обоснованно считать, что регулирование столь выраженного и многогранного иммунного ответа на донорский трансплантат требует такого же мощного и разностороннего воздействия путем перепрограммирования иммунной системы реципиента без ущерба для его общей иммунной компетенции с целью улучшения выживаемости трансплантата при отсутствии неблагоприятных последствий от проводимой терапии.

Осуществление донор-специфической толерантности было определено как «Святой Грааль» при трансплантации органов. Достижение этой цели активно ведется уже более 6 десятилетий. Несмотря на многообещающие экспериментальные достижения, их клиническое применение зачастую остается невозможным. Разработка в клинической практике методов трансплантации костного мозга совместно с пересадкой почки дало обнадеживающие результаты, которые, возможно, в ближайшем будущем могут коренным образом изменить роль иммуносупрессии у реципиентов при трансплантации и других органов. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток широко применяется в качестве терапевтического варианта лечения гемобластозов. Конечным результатом аллогенной трансплантации костного мозга является установление классического варианта иммунологической толерантности на основе смешанного химеризма. Однако стандартная процедура трансплантации костного мозга предполагает использование агрессивного миелоаблятивного кондиционирования, которое является абсолютно неприемлемым в контексте трансплантации солидных органов, где реципиенты имеют тяжелое физиологическое расстройство в результате терминальной стадии органной недостаточности. Успех «мини-трансплантации костного мозга» с использованием немиелоаблятивного кондиционирования у пациентов с гемобластозами открыл новый перспективный путь для достижения иммунологической толерантности в трансплантации солидных органов на основе достижения донорского химеризма. Однако, судя по имеющимся данным, в этом направлении предстоит проделать большую

работу по пониманию механизмов толерантности и адаптации протоколов кондиционирования к пациентам, находящимся в терминальной стадии органной недостаточности. Необходимы длительные наблюдения для закрепления стабильности достигнутой толерантности и исключения возникновения реакций «трансплантат против хозяина».

В качестве альтернативы индукции донорского химеризма клеточная терапия представляет собой многообещающий новый подход, направленный на активацию собственных супрессорных возможностей иммунной системы, для подавления ее эффекторной функции без побочных осложнений, связанных с фармакологической иммуносупрессией. В этой связи, поскольку судьба трансплантированных органов частично определяется балансом между эффекторной и регуляторной активностями, одним из подходов к стимулированию толерантности является усиление регуляторных функций путем переноса или активации Tregs-клеток реципиента после операции в сочетании с ослаблением или делецией аллореактивных эффекторных клеток. Tregs-клетки обладают желаемой специфичностью, универсальностью и адаптивностью. Многие исследования показали их терапевтическую эффективность при трансплантации. Однако они не обладают достаточной эффективностью в качестве монотерапии при трансплантации, а факторами, определяющими эффективность Tregs-терапии при трансплантации, являются: баланс эффекторных и регуляторных клеток, их специфичность (моноклональность) и дополнительная иммуносупрессия.

В заключение следует отметить, что новые открытия в области клеточной биологии и трансплантационной иммунологии привели к созданию множества новых терапевтических протоколов. При этом следует учитывать, что клинические испытания новых клеточных технологий должны отвечать не только высокому уровню безопасности, но и быть ориентированы на стандартизацию проведения самой процедуры с обязательным учетом клинических и иммуногенетических особенностей реципиента для того, чтобы обеспечить персонализированный подход к проведению лечебных процедур в посттрансплантационном периоде. Конечной точкой эффективности должна быть минимизация дозы лекарственной иммуносупрессии без отторжения донорского органа.

Таким образом, в контексте исторического развития, отвечая на вопрос о тенденции разви-

тия трансплантационной медицинской науки в выборе методов достижения иммунологической толерантности просматривается сближение двух путей ее формирования – центрального и периферического. Очевидно, что толерантность формируется и функционирует как взаимозависимый единый процесс. В связи с этим и новые

протоколы лечения разрабатываются с учетом всех этих составляющих, хотя приоритет отдается разработке методов клеточной биотерапии, направленных на иммунологическую и иммуно-метаболическую модуляцию регуляторных механизмов на периферии.

### Список литературы/References

- Ponticelli C. The mechanisms of acute transplant rejection revisited. *J Nephrol.* 2012;25(2):150–158. PMID: 22101676 <https://doi.org/10.5301/jn.5000048>
- Siu JHY, Surendrakumar V, Richards JA, Pettigrew GJ. T cell allorecognition pathways in solid organ transplantation. *Front Immunol.* 2018;9:2548. PMID: 30455697 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02548>
- Hui E, Cheung J, Zhu J, Su X, Taylor MJ, Wallweber HA, et al. T cell costimulatory receptor CD28 is a primary target for PD-1-mediated inhibition. *Science.* 2017;355(6332):1428–1433. PMID: 28280247 <https://doi.org/10.1126/science.aaf1292>
- Katabathina V, Menias CO, Pickhardt P, Lubner M, Prasad SR. Complications of immunosuppressive therapy in solid organ transplantation. *Radiol Clin N Am.* 2016;54(2):303–319. PMID: 26896226 <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2015.09.009>
- Rodríguez-Perálvarez M, Germani G, Darius T, Lerut J, Tsochatzis E, Burroughs AK. Tacrolimus trough levels, rejection and renal impairment in liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant.* 2012;12(10):2797–2814. PMID: 22703529 <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04140.x>
- Vajdic CM, van Leeuwen MT. Cancer incidence and risk factors after solid organ transplantation. *Int J Cancer.* 2009;125(8):1747–1754. PMID: 19444916 <https://doi.org/10.1002/ijc.24439>
- Lee HH, Joung JY, Kim SH. The effect of subsequent immunosuppressant use in organ-transplanted patients on prostate cancer incidence: a retrospective analysis using the Korean National Health Insurance Database. *BMC Urol.* 2021;21(1):112. PMID: 28457708 <https://doi.org/10.1186/s12894-021-00883-8>
- Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA.* 2011;306(17):1891–1901. PMID: 22045767 <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1592>
- Collett D, Mumford L, Banner NR, Neuberger J, Watson C. Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organs: a UK Registry audit. *Am J Transplant.* 2010;10(8):1889–1896. PMID: 20659094 <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03181.x>
- Imamura R, Nakazawa S, Yamanka K, Kakuta Y, Tsutahara K, Taniguchi A, et al. Cumulative cancer incidence and mortality after kidney transplantation in Japan: a long-term multicenter cohort study. *Cancer Med.* 2021;10(7):2205–2215. PMID: 3331470 <https://doi.org/10.1002/cam4.3636>
- Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet.* 2007;370(9581):59–67. PMID: 17617273 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61050-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61050-2)
- Karami S, Yanik EL, Moore LE, Pfeiffer RM, Copeland G, Gonsalves L, et al. Risk of renal cell carcinoma among kidney transplant recipients in the United States. *Am J Transplant.* 2016;16(12):3479–3489. PMID: 27160653 <https://doi.org/10.1111/ajt.13862>
- Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med.* 2003;349(10):931–940. PMID: 12954741 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021744>
- Levitsky J. Operational tolerance: past lessons and future prospects. *Liver Transpl.* 2011;17(3):222–32. PMID: 21384504 <https://doi.org/10.1002/lt.22265>
- Billingham RE, Medawar PB. The technique of free skin grafting in mammals. *J Exp Biol.* 1951;28(3):385–402. <https://doi.org/10.1242/jeb.28.3.385>
- Owen RD. Immunogenetic consequences of vascular anastomoses between bovine twins. *Science.* 1945;102(2651):400–401. PMID: 17755278 <https://doi.org/10.1126/science.102.2651.400>
- Billingham RE, Brent L, Medawar PB. Actively acquired tolerance of foreign cells. *Nature.* 1953;172(4379):603–606. PMID: 13099277 <https://doi.org/10.1038/172603a0>
- Eder M, Schwarz C, Kammer M, Jacobsen N, Stavroula ML, Cowan MJ, et al. Allograft and patient survival after sequential HSCT and kidney transplantation from the same donor – a multicenter analysis. *Am J Transplant.* 2019;19(2):475–487. PMID: 29900661 <https://doi.org/10.1111/ajt.14970>
- Oura T, Cosimi AB, Kawai T. Chimerism-based tolerance in organ transplantation: preclinical and clinical studies. *Clin Exp Immunol.* 2017;189(2):190–196. PMID: 28369830 <https://doi.org/10.1111/cei.12969>
- Kawai T, Cosimi AB, Spitzer TR,

- Tolkoff-Rubin N, Suthanthiran M, Saidman SL, et al. HLA-mismatched renal transplantation without maintenance immunosuppression. *N Engl J Med*. 2008;24;358(4):353–361. PMID: 18216355 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa071074>
- 21.** Buhler LH, Spitzer TR, Sykes M, Sachs DH, Delmonico FL, Tolkoff-Rubin N, et al. Induction of kidney allograft tolerance after transient lymphohematopoietic chimerism in patients with multiple myeloma and end-stage renal disease. *Transplantation*. 2002;74(10):1405–1409. PMID: 12451240 <https://doi.org/10.1097/00007890-200211270-00011>
- 22.** Scandling JD, Busque S, Dejbakhsh-Jones S, Benike C, Millan MT, Shizuru JA, et al. Tolerance and chimerism after renal and hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2008;358(4):362–368. PMID: 18216356 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa074191>
- 23.** Andreola G, Chittenden M, Shaffer J, Cosimi AB, Kawai T, Cotter P, et al. Mechanisms of donor-specific tolerance in recipients of haploidentical combined bone marrow/kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2011;11(6):1236–1247. PMID: 21645255 <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03566.x>
- 24.** Colson YL, Li H, Boggs SS, Patrene KD, Johnson PC, Ildstad ST. Durable mixed allogeneic chimerism and tolerance by a nonlethal radiation-based cytoreductive approach. *J Immunol*. 1996;157(7):2820–2829. PMID: 8816385
- 25.** Sharabi Y, Sachs DH. Mixed chimerism and permanent specific transplantation tolerance induced by a nonlethal preparative regimen. *J Exp Med*. 1989;169(2):493–502. PMID: 2562984 <https://doi.org/10.1084/jem.169.2.493>
- 26.** Ildstad ST, Sachs DH. Reconstitution with syngeneic plus allogeneic or xenogeneic bone-marrow leads to specific acceptance of allografts or xenografts. *Nature*. 1984;307(5947):168–70. PMID: 6361574 <https://doi.org/10.1038/307168a0>
- 27.** Ramakrishnan SK, Page A, Farris AB 3<sup>rd</sup>, Singh K, Leopardi F, Hamby K, et al. Evidence for kidney rejection after combined bone marrow and renal transplantation despite ongoing whole-blood chimerism in rhesus macaques. *Am J Transplant*. 2012;12(7):1755–1764. PMID: 22642491 <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04045.x>
- 28.** Xu H, Chilton PM, Huang Y, Schanie CL, Yan J, Ildstad ST. Addition of cyclophosphamide to T-cell depletion-based nonmyeloablative conditioning allows donor T-cell engraftment and clonal deletion of alloreactive host T-cells after bone marrow transplantation. *Transplantation*. 2007;83(7):954–963. PMID: 17460568 <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000258679.18684.b0>
- 29.** Umemura A, Morita H, Li XC, Tahan S, Monaco AP, Maki T. Dissociation of hemopoietic chimerism and allograft tolerance after allogeneic bone marrow transplantation. *J Immunol*. 2001;167(6):3043–3048. PMID: 11544287 <https://doi.org/10.4049/jimmunol.167.6.3043>
- 30.** Xu H, Ildstad ST. Transplantation: is donor T-cell engraftment a biomarker for tolerance? *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(10):560–561. PMID: 22868709 <https://doi.org/10.1038/nrneph.2012.187>
- 31.** Leventhal J, Abecassis M, Miller J, Gallon L, Ravindra K, Tollerud DJ, et al. Chimerism and tolerance without GVHD or engraftment syndrome in HLA-mismatched combined kidney and hematopoietic stem cell transplantation. *Sci Transl Med*. 2012;4(124):124ra28. PMID: 22399264 <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003509>
- 32.** Niederwieser D, Maris M, Shizuru JA, Petersdorf E, Hegenbart U, Sandmaier BM, et al. Low-dose total body irradiation (TBI) and fludarabine followed by hematopoietic cell transplantation (HCT) from HLA-matched or mismatched unrelated donors and postgrafting immunosuppression with cyclosporine and mycophenolate mofetil (MMF) can induce durable complete chimerism and sustained remissions in patients with hematological diseases. *Blood*. 2003;101(4):1620–1629. PMID: 12393457 <https://doi.org/10.1182/blood-2002-05-1340>
- 33.** Jochum C, Beste M, Zellmer E, Graves SS, Storb R. CD154 blockade and donor-specific transfusions in DLA-identical marrow transplantation in dogs conditioned with 1-Gy total body irradiation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13(2):164–171. PMID: 17241922 <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2006.10.031>
- 34.** Ozyurek E, Cowan MJ, Koerper MA, Baxter-Lowe LA, Dvorak CC, Horn BN. Increasing mixed chimerism and the risk of graft loss in children undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant disorders. *Bone Marrow Transplant*. 2008;42(2):83–91. PMID: 18391990 <https://doi.org/10.1038/BMT.2008.89>
- 35.** Fudaba Y, Spitzer TR, Shaffer J, Kawai T, Fehr T, F Delmonico, et al. Myeloma responses and tolerance following combined kidney and nonmyeloablative marrow transplantation: in vivo and in vitro analyses. *Am J Transplant*. 2006;6(9):2121–2133. PMID: 16796719 <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01434.x>
- 36.** Scandling JD, Busque S, Shizuru JA, Lowsky R, Hoppe R, Dejbakhsh-Jones S, et al. Chimerism, graft survival, and withdrawal of immunosuppressive drugs in HLA matched and mismatched patients after living donor kidney and hematopoietic cell transplantation. *Am J Transplant*. 2015;15(3):695–704. PMID: 25693475 <https://doi.org/10.1111/ajt.13091>
- 37.** Kawai T, Sachs DH, Sprangers B, Spitzer TR, Saidman SL, Zorn E, et al. Longterm results in recipients of combined HLA-mismatched kidney and bone marrow transplantation without maintenance immunosuppression. *Am J Transplant*. 2014;14(7):1599–1611. PMID: 24903438 <https://doi.org/10.1111/ajt.12731>
- 38.** Leventhal JR, Elliott MJ, Yolcu ES, Bozulic LD, Tollerud DJ, Mathew JM, et al. Immune reconstitution/immunocompetence in recipients of kidney plus hematopoietic stem/facilitating cell transplants. *Transplantation*. 2015;99(2):288–298. PMID: 25594553 <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000605>
- 39.** Lee KW, Park JB, Park H, Kwon Y, Lee JS, Kim KS, et al. Inducing transient mixed chimerism for allograft survival without maintenance immunosuppression with combined kidney and bone marrow transplantation: protocol optimization. *Transplantation*. 2020;104(7):1472–1482. PMID: 31634324 <https://doi.org/10.1097/TP.00000000000003006>
- 40.** Kohrt HE, Pillai AB, Lowsky R, Strober S. NKT cells, Treg, and their interactions in bone marrow transplantation. *Eur J Immunol*. 2010;40(7):1862–1869. PMID: 20583031 <https://doi.org/10.1002/eji.201040394>
- 41.** Leventhal J, Miller J, Abecassis M, Tollerud DJ, Ildstad ST. Evolving approaches of hematopoietic stem cell-based therapies to induce tolerance to organ transplants: the long road to tolerance. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;93(1):36–45. PMID: 23212110 <https://doi.org/10.1038/clpt.2012.201>
- 42.** Shaw BI, Ord JR, Nobuhara C,



- Luo X. Cellular therapies in solid organ allotransplantation: promise and pitfalls. *Front Immunol.* 2021;12:714723. PMID: 34526991 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.714723>
43. Yang J, Brook MO, Carvalho-Gaspar M, Zhang J, Ramon HE, Sayegh MH, et al. Allograft rejection mediated by memory T cells is resistant to regulation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104(50):19954–19959. PMID: 18042727 <https://doi.org/10.1073/pnas.0704397104>
44. Francis RS, Feng G, Tha-In T, Lyons IS, Wood KJ, Bushell A. Induction of transplantation tolerance converts potential effector T cells into graft-protective regulatory T cells. *Eur J Immunol.* 2011;41(3):726–738. PMID: 21243638 <https://doi.org/10.1002/eji.201040509>
45. Wood KJ, Bushell A, Jones ND. Immunologic unresponsiveness to allo-antigen in vivo: a role for regulatory T cells. *Immunol Rev.* 2011;241(1):119–132. PMID: 21488894 <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2011.01013.x>
46. Feng G, Wood KJ, Bushell A. Interferon-gamma conditioning ex vivo generates CD25+ CD62L+ Foxp3+ regulatory T cells that prevent allograft rejection: potential avenues for cellular therapy. *Transplantation.* 2008;86(4):578–589. PMID: 18724229 <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181806a60>
47. Page E, Kwun J, Oh B, Knechtle S. Lymphodepletional strategies in transplantation. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013;3(7):a015511. PMID: 23818516 <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a015511>
48. Orlando G, Hematti P, Stratta RJ, Burke GW, Di Cocco P, Pisani F, et al. Clinical operational tolerance after renal transplantation: current status and future challenges. *Ann Surg.* 2010;252(6):915–928. PMID: 21107102 <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181f3efb0>
49. Morris H, DeWolf S, Robins H, Sprangers B, LoCascio SA, Shonts BA, et al. Tracking donor-reactive T cells: evidence for clonal deletion in tolerant kidney transplant patients. *Sci Transl Med.* 2015;7(272):272ra10 PMID: 25632034 <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3010760>
50. Newell KA, Phippard D, Turka LA. Regulatory cells and cell signatures in clinical transplantation tolerance. *Curr Opin Immunol.* 2011;23(5):655–659. PMID: 21982510 <https://doi.org/10.1016/j.coi.2011.07.008>
51. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, Itoh M, Toda M. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol.* 1995;155(3):1151–1164. PMID: 7636184
52. Lin YJ, Hara H, Tai HC, Long C, Tokita D, Yeh P, et al. Suppressive efficacy and proliferative capacity of human regulatory T cells in allogeneic and xenogeneic responses. *Transplantation.* 2008;86(10):1452–1462. PMID: 19034017 <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e318188acb0>
53. Veerapathran A, Pidala J, Beato F, Yu XZ, Anasetti C. Ex vivo expansion of human Tregs specific for alloantigens presented directly or indirectly. *Blood.* 2011;118(20):5671–5680. PMID: 21948174 <https://doi.org/10.1182/blood-2011-02-337097>
54. Schmetterer KG, Neunkirchner A, Pickl WF. Naturally occurring regulatory T cells: markers, mechanisms, and manipulation. *FASEB J.* 2012;26(6):2253–2276. PMID: 22362896 <https://doi.org/10.1096/fj.11-193672>
55. Chen W, Jin W, Hardegen N, Lei KJ, Li L, Marinos N. Conversion of peripheral CD4+CD25-naïve T cells to CD4+CD25+regulatory T cells by TGF-beta induction of transcription factor Foxp3. *J Exp Med.* 2003;198(12):1875–1886. PMID: 14676299 <https://doi.org/10.1084/jem.20030152>
56. Liu W, Putnam AL, Xu-Yu Z, Szot GL, Lee MR, Zhu S, et al. CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4+ Treg cells. *J Exp Med.* 2006;203(7):1701–1711. PMID: 16818678 <https://doi.org/10.1084/jem.20060772>
57. Ohkura N, Hamaguchi M, Morikawa H, Sugimura K, Tanaka A, Ito Y, et al. T cell receptor stimulation-induced epigenetic changes and Foxp3 expression are independent and complementary events required for Treg cell development. *Immunity.* 2012;37(5):785–799. PMID: 23123060 <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.09.010>
58. Mantel Py, Ouaked N, Ruckert B, Karagiannidis C, Welz R, Blaser K, et al. Molecular mechanisms underlying FOXP3 induction in human T cells. *J Immunol.* 2006;176(6):3593–3602. PMID: 16517728 <https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.6.3593>
59. Shevach EM. Mechanisms of foxp3+ T regulatory cell-mediated suppression. *Immunity.* 2009;30(5):636–645. PMID: 19464986 <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2009.04.010>
60. Li X, Xu H, Huang J, Luo D, Lv S, Lu X, et al. Dysfunctions, molecular mechanisms, and therapeutic strategies of regulatory t cells in rheumatoid arthritis. *Front Pharmacol.* 2021;12:716081. PMID: 34512345 <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.716081>
61. Qureshi OS, Zheng Y, Nakamura K, Attridge K, Manzotti C, Schmidt EM, et al. Trans-endocytosis of CD80 and CD86: a molecular basis for the cell extrinsic function of CTLA-4. *Science.* 2011;332(6029):600–603. PMID: 21474713 <https://doi.org/10.1126/science.1202947>
62. Pandiyan P, Zheng L, Ishihara S, Reed J, Lenardo MJ. CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells induce cytokine deprivation-mediated apoptosis of effector CD4+ T cells. *Nat Immunol.* 2007;8(12):1353–1362. PMID: 17982458 <https://doi.org/10.1038/ni1536>
63. O’Gorman WE, Dooms H, Thorne SH, Kuswanto WF, Simonds EF, Krutzik PO, et al. The initial phase of an immune response functions to activate regulatory T cells. *J Immunol.* 2009;183(1):332–339. PMID: 19542444 <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0900691>
64. Mahnke K, Bedke T, Enk AH. Regulatory conversation between antigen presenting cells and regulatory T cells enhance immune suppression. *Cell Immunol.* 2007;250(1–2):1–13. PMID: 18313653 <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2008.01.004>
65. Syn NL, Teng MW, Mok TS, Soo R.A. De-novo and acquired resistance to immune checkpoint targeting. *Lancet Oncol.* 2017;18(12):e731–e741. PMID: 29208439 [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30607-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30607-1)
66. Schaiier M, Seissler N, Schmitt E, Meuer S, Hug F, Zeier M, et al. DR(high+) CD45RA(–)-Tregs potentially affect the suppressive activity of the total Treg pool in renal transplant patients. *PLoS One.* 2012;7(3):e34208. PMID: 22470536 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034208>
67. Yamaguchi T, Wing JB, Sakaguchi S. Two modes of immune suppression by Foxp3+ regulatory T cells under inflammatory or non-inflammatory conditions. *Semin Immunol.* 2011;23(6):424–430. PMID: 22055883 <https://doi.org/10.1016/j.smim.2011.10.002>
68. Muthukumar T, Dadhanian D, Ding R,



- Snopkowski C, Naqvi R, Lee JB, et al. Messenger RNA for FOXP3 in the urine of renal-allograft recipients. *N Engl J Med.* 2005;353(22):2342–2351. PMID: 16319383 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa051907>
69. Dijke IE, Velthuis JH, Caliskan K, Korevaar SS, Maat AP, Zondervan PE, et al. Intra-graft FOXP3 mRNA expression reflects antidonor immune reactivity in cardiac allograft patients. *Transplantation.* 2007;83(11):1477–1484. PMID: 17565321 <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000264997.53153.8b>
70. Schaier M, Seissler N, Becker LE, Schaefer SM, Schmitt E, Meuer S, et al. The extent of HLA-DR expression on HLA-DR(+) Tregs allows the identification of patients with clinically relevant borderline rejection. *Transpl Int.* 2013;26(3):290–299. PMID: 23279010 <https://doi.org/10.1111/tri.12032>
71. Collison LW, Chaturvedi V, Henderson AL, Giacomini PR, Guy C, Bankoti J, et al. IL-35-mediated induction of a potent regulatory T cell population. *Nat Immunol.* 2010;11(12):1093–1101. PMID: 20953201 <https://doi.org/10.1038/ni.1952>
72. Sullivan JA, AlAdra DP, Olson BM, McNeel DG, Burlingham WJ. Infectious tolerance as seen with 2020 vision: the role of IL-35 and extracellular vesicles. *Front Immunol.* 2020;11:1867. PMID: 32983104 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01867>
73. Hsu SM, Mathew R, Taylor AW, Stein-Streilein J. Ex-vivo tolerogenic F4/80(+) antigen-presenting cells (APC) induce efferent CD8(+) regulatory T cell-dependent suppression of experimental autoimmune uveitis. *Clin Exp Immunol.* 2014;176(1):37–48. PMID: 24266626 <https://doi.org/10.1111/cei.12243>
74. Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature.* 1998;392(6673):245–252. PMID: 9521319 <https://doi.org/10.1038/32588>
75. Broichhausen C, Riquelme P, Geissler EK, Hutchinson JA. Regulatory macrophages as therapeutic targets and therapeutic agents in solid organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2012;17(4):332–342. PMID: 22790067 <https://doi.org/10.1097/MOT.0b013e3283355a979>
76. Hutchinson JA, Geissler EK. Now or never? The case for cell-based immunosuppression in kidney transplantation. *Kidney Int.* 2015;87(6):1116–1124. PMID: 25738251 <https://doi.org/10.1038/ki.2015.50>
77. Steinman RM. Decisions about dendritic cells: past, present, and future. *Annu Rev Immunol.* 2012;30:1–22. PMID: 22136168 <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-100311-102839>
78. Andre S, Tough DF, Lacroix-Desmazes S, Kaveri SV, Bayry J. Surveillance of antigen-presenting cells by CD4+ CD25+ regulatory T cells in autoimmunity: immunopathogenesis and therapeutic implications. *Am J Pathol.* 2009;174(5):1575–1587. PMID: 19349365 <https://doi.org/10.2353/ajpath.2009.080987>
79. Tang Q, Jeffrey, Bluestone JA. Regulatory T-cell therapy in transplantation: moving to the clinic. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013;3(11):a015552. PMID: 24186492 <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a015552>
80. Oberbauer R, Edinger M, Berlakovich G, Kalhs P, Worel N, Heinze G, et al. A prospective controlled trial to evaluate safety and efficacy of in vitro expanded recipient regulatory T cell therapy and tocilizumab together with donor bone marrow infusion in HLA-mismatched living donor kidney transplant recipients (Trex001). *Front Med (Lausanne).* 2021;7:634260. PMID: 33585521 <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.634260>
81. Roemhild A, Otto NM, Moll G, Abou-El-Enin M, Kaiser D, Bold G, et al. Regulatory T cells for minimising immune suppression in kidney transplantation: phase I/IIa clinical trial. *BMJ.* 2020;371:m3734. PMID: 33087345 <https://doi.org/10.1136/bmj.m3734>
82. Sawitzki B, Harden PN, Reinke P, Moreau A, Hutchinson JA, Game DS, et al. Regulatory cell therapy in kidney transplantation (The ONE Study): a harmonised design and analysis of seven non-randomised, single-arm, phase 1/2A trials. *Lancet.* 2020;395(10237):1627–1639. PMID: 32446407 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30167-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30167-7)
83. Sánchez-Fueyo A, Whitehouse G, Grageda N, Cramp ME, Lim TY, Romano M, et al. Applicability, safety, and biological activity of regulatory T cell therapy in liver transplantation. *Am J Transplant.* 2020;20(4):1125–1136. PMID: 31715056 <https://doi.org/10.1111/ajt.15700>
84. Giganti G, Atif M, Mohseni Y, Mastromicola D, Grageda N, Povolieri GA. Treg cell therapy: How cell heterogeneity can make the difference. *Eur J Immunol.* 2021;51(1):39–55. PMID: 33275279 <https://doi.org/10.1002/eji.201948131>
85. Attias M, Al-Aubodah T, Piccirillo C. Mechanisms of human FoxP3+ Treg cell development and function in health and disease. *Immunol.* 2019;197(1):36–51. PMID: 30864147 <https://doi.org/10.1111/cei.13290>
86. Fritsche E, Volk HD, Reinke P, Abou-El-Enin M. Toward an optimized process for clinical manufacturing of CAR-Treg cell therapy. *Trends Biotechnol.* 2020;38(10):1099–1112. PMID: 31982150 <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2019.12.009>
87. Slomovich S, Bell J, Clerkin KJ, Habal MV, Griffin GM, Raikhelkar JK, et al. Extracorporeal photopheresis and its role in heart transplant rejection: prophylaxis and treatment. *Clin Transplant.* 2021;35(7):e14333. PMID: 33914369 <https://doi.org/10.1111/ctr.14333>
88. Hachem R, Corris P. Extracorporeal photopheresis for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Transplantation.* 2018;102(7):1059–1065. PMID: 29557913 <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002168>
89. Mazzoni A, Giampietro C, Bianco I, Grazzini T, Nencini C, Pileggi C, et al. Extracorporeal photopheresis and liver transplantation: Our experience and preliminary data. *Transfus Apher Sci.* 2017;56(4):515–519. PMID: 28774829 <https://doi.org/10.1016/j.transci.2017.07.008>
90. Kuzstal M, Kłak R, Krajewska M, Boratynska M, Patrzalek D, Klinger M. Application of extracorporeal photopheresis in kidney transplant recipients: technical considerations and procedure tolerance. *Transplant Proc.* 2011;43(8):2941–2942. PMID: 21996195 <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2011.08.034>
91. Whitehouse G, Gray E, Mastoridis S, Merritt E, Kodela E, Yang JHM, et al. IL-2 therapy restores regulatory T-cell dysfunction induced by calcineurin inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017;114(27):7083–7088. PMID: 28584086 <https://doi.org/10.1073/pnas.1620835114>

## Информация об авторах

**Александр Вадимович  
Кильдюшевский**

проф., д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения клинической гематологии и иммунотерапии ГБУЗ МО МНИКИ им. М.Ф. Владимирского, <http://orcid.org/0000-0002-7079-8383>, [kildushev@yandex.ru](mailto:kildushev@yandex.ru)  
20% – поиск и анализ литературы, обработка и интерпретация материала, написание текста

**Ян Геннадиевич  
Мойсюк**

проф., д-р мед. наук, руководитель отдела трансплантологии ГБУЗ МО МНИКИ им. М.Ф. Владимирского, <http://orcid.org/0000-0002-0002-9183>, [moysyuktrans@list.ru](mailto:moysyuktrans@list.ru)  
20% – редактирование и финальное утверждение версии для печати рукописи

**Татьяна Алексеевна  
Митина**

д-р мед. наук, руководитель отделения клинической гематологии и иммунотерапии ГБУЗ МО МНИКИ им. М.Ф. Владимирского, <https://orcid.org/0000-0001-7493-0030>  
20% – сбор материала, анализ и интерпретация данных литературы

**Илья Андреевич  
Кофиади**

проф., д-р биол. наук, заведующий лабораторией молекулярной иммуногенетики ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, <https://orcid.org/0000-0001-9280-8282>, [kofiadi@mail.ru](mailto:kofiadi@mail.ru)  
20% – разработка дизайна обзора, корректировка текста

**Юлия Юрьевна  
Чуксина**

канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории биомедицинских методов исследования ГБУЗ МО МНИКИ им. М.Ф. Владимирского, <https://orcid.org/0000-0002-4393-1759>  
20% – подбор, анализ и интерпретация иммунологических исследований

## Information about the authors

<b>Alexandr V. Kildyushevskiy</b>	Prof., Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of Clinical Hematology and Immunotherapy, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirskiy, <a href="http://orcid.org/0000-0002-7079-8383">http://orcid.org/0000-0002-7079-8383</a> , kildushev@yandex.ru 20%, search and analysis of literature, processing and interpretation of the material, writing the text
<b>Yan G. Moysyuk</b>	Prof., Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Transplantology, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirskiy, <a href="http://orcid.org/0000-0002-0002-9183">http://orcid.org/0000-0002-0002-9183</a> , moysyuktrans@list.ru 20%, editing and final approval of the print version of the manuscript
<b>Tatyana A. Mitina</b>	Dr. Sci. (Med.), Director of the Department of Clinical Hematology and Immunotherapy, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirskiy, <a href="https://orcid.org/0000-0001-7493-0030">https://orcid.org/0000-0001-7493-0030</a> 20%, collection of material, analysis and interpretation of literature data
<b>Илья А. Кofiadi</b>	Prof., Dr. Sci. (Biol.), Head of Molecular Immunogenetics Laboratory, National Research Center Institute of Immunology of the Federal Medical-Biological Agency, <a href="https://orcid.org/0000-0001-9280-8282">https://orcid.org/0000-0001-9280-8282</a> 20%, development of the review design, text correction
<b>Yuliya Yu. Chuksina</b>	Cand. Sci. (Med.), Senior Research Fellow, Biomedical Research Methods Laboratory, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirskiy, <a href="https://orcid.org/0000-0002-4393-1759">https://orcid.org/0000-0002-4393-1759</a> 20%, selection, analysis, and interpretation of immunological studies

Статья поступила в редакцию 10.11.2021;  
одобрена после рецензирования 25.11.2021;  
принята к публикации 30.03.2022

The article was received on November 10, 2021;  
approved after reviewing November 25, 2021;  
accepted for publication March 30, 2022