

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-2-148-157

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА $\beta 1$ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СОЛИДНЫХ ОРГАНОВ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСЛЕДНИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

С.О. Шарапченко¹, А.А. Мамедова¹, О.П. Шевченко^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

Клинические результаты трансплантации солидных органов зависят от многих факторов, и главным среди них остается риск развития посттрансплантационных осложнений, ограничивающих выживаемость аллотрансплантата и реципиента. Концепция многофакторности повреждения органа при развитии посттрансплантационных осложнений и поиск диагностических и прогностических индикаторов патологии способствовали изучению и отбору широкого спектра протеомных и молекулярно-генетических биомаркеров, показавших эффективность при трансплантации солидных органов. Применение биомаркеров открывает дополнительные возможности для оценки риска осложнений и ранней диагностики последних, что потенциально способствует сокращению частоты инвазивных диагностических процедур. Трансформирующий фактор роста- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) регулирует множество биологических процессов, обладает противовоспалительным и иммуносупрессивным действием, участвует в развитии иммунного ответа, а также играет ключевую роль в синтезе белков внеклеточного матрикса, дисрегуляция которого приводит к гиперпролиферации фибробластов и повышенному синтезу коллагена, и как следствие к фиброзу тканей. Вариативность диагностического и прогностического потенциала TGF- $\beta 1$ показана в результатах исследований реципиентов различных солидных органов. Целью настоящего обзора стал анализ последних данных о роли TGF- $\beta 1$ в развитии посттрансплантационных осложнений, а также оценка перспективы его применения как маркера патологии трансплантата или в качестве мишени для терапии.

Ключевые слова: трансплантация солидных органов, диагностика осложнений, трансформирующий фактор роста бета, TGF- $\beta 1$, биомаркеры, фиброз, отторжение, нефротоксичность.

DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC POTENTIAL OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR BETA 1 IN SOLID ORGAN TRANSPLANTATION: RECENT RESEARCH FINDINGS

S.O. Sharapchenko¹, A.A. Mamedova¹, O.P. Shevchenko^{1, 2}

¹ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Clinical outcomes of solid organ transplantation depend on many factors. One of the main factors is the risk of post-transplant complications, which affect allograft and recipient survival. Multifactorial organ damage in post-transplant complications and the search for diagnostic and prognostic indicators of the condition have contributed to the study and selection of a wide range of proteomic and molecular genetic biomarkers, which have

Для корреспонденции: Шарапченко Софья Олеговна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (499) 193-87-62. E-mail: transplant2009@mail.ru

Corresponding author: Sofya Sharapchenko. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (499) 193-87-62. E-mail: transplant2009@mail.ru

shown to be effective in solid organ transplantation. The use of biomarkers opens up additional possibilities for assessing the risk of complications and their early diagnosis. This potentially reduces the frequency of invasive diagnostic procedures. Transforming growth factor beta 1 (TGF- β 1) regulates many biological processes, has anti-inflammatory and immunosuppressive effects, participates in immune response, and plays a key role in extracellular matrix (ECM) protein synthesis. ECM dysregulation leads to fibroblast hyperproliferation and increased collagen synthesis and, consequently, tissue fibrosis. The variability of the diagnostic and prognostic potential of TGF- β 1 has been demonstrated in studies on recipients of various solid organs. The objective of this review is to analyze recent evidence on the role of TGF- β 1 in the development of post-transplant complications and to assess its prospects as a marker of graft pathology or as a target for therapy.

Keywords: solid organ transplantation, complications diagnosis, transforming growth factor beta, TGF- β 1, biomarkers, fibrosis, rejection, nephrotoxicity.

ВВЕДЕНИЕ

Клинические результаты трансплантации солидных органов зависят от многих факторов, и главным среди них остается риск развития посттрансплантационных осложнений, ограничивающих выживаемость аллотрансплантата и реципиента. Концепция многофакторности повреждения органа при развитии посттрансплантационных осложнений и поиск диагностических и прогностических индикаторов патологии способствовали изучению и отбору широкого спектра протеомных и молекулярно-генетических биомаркеров, показавших эффективность при трансплантации сердца, печени, почек и легких.

Применение биомаркеров открывает дополнительные возможности для оценки риска осложнений и ранней диагностики последних, что потенциально способствует сокращению частоты инвазивных диагностических процедур [1].

Важным биомаркером посттрансплантационных осложнений выступает трансформирующий фактор роста бета 1 (TGF- β 1), который регулирует множество биологических процессов, обладает противовоспалительным и иммуносупрессивным действием, участвует в развитии иммунного ответа, а также играет ключевую роль в синтезе белков внеклеточного матрикса, дисрегуляция которого приводит к гиперпролиферации фибробластов и повышенному синтезу коллагена, и как следствие к фиброзу тканей [2]. TGF- β 1 участвует в патогенезе многих заболеваний, и что особенно привлекательно, обладает высоким терапевтическим потенциалом [3].

Целью настоящего обзора стал анализ последних данных о роли TGF- β 1 в развитии посттрансплантационных осложнений у реципиентов солидных органов, а также оценка перспективы его применения как маркера патологии трансплантата или в качестве мишени для терапии.

СТРУКТУРА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ

TGF- β 1 – один из компонентов суперсемейства TGF- β , члены которого получали свои названия в соответствии с историей их молекулярной идентифика-

ции и включают активины (ACT), ингибрины (INH), костные морфогенетические белки (BMP), факторы дифференцировки роста (GDF), ингибирующее вещество Мюллера (MIS) [4]. TGF- β представляет собой гомодимер, состоящий из двух полипептидных цепей, каждая из которых содержит 112 аминокислотных остатков, соединенных дисульфидной связью и образующих комплекс общей молекулярной массы 25 кДа. В настоящее время известно три изоформы TGF- β : TGF- β 1 (наиболее распространенный), TGF- β 2 и TGF- β 3 [5].

Изначально TGF- β относили к иммуномодулирующим цитокинам, индуцирующим и поддерживающим иммунную толерантность. TGF- β 1 оказывает противовоспалительное и иммуносупрессивное действие за счет продукции цитокина Т-лимфоцитами; TGF- β 2 участвует в развитии иммунной толерантности и эффективен в подавлении воспалительных реакций макрофагов. Однако несмотря на структурные сходства изоформ, все больше данных указывает на различия их биологических свойств: было показано, что TGF- β 1 и TGF- β 2 обладают преимущественно профибротическим эффектом, а TGF- β 3, напротив, охарактеризован как фибромодулирующий партнер для двух других изоформ [6].

Биологические функции TGF- β реализуются через одноименные рецепторы TGF β RI, -II и -III. Когда TGF- β связывается с рецепторами, запускается активация сигнальных путей, включая Smad-зависимые.

Активированный TGF- β оказывает влияние на пролиферацию, дифференциацию и миграцию клеток частично благодаря своей способности инициировать осаждение белков внеклеточного матрикса (ВКМ), таких как коллаген, эластин, фибронектин. В частности, изоформы TGF- β обладают способностью индуцировать экспрессию этих белков в мезенхимальных клетках и стимулировать выработку ингибиторов протеазы, которые предотвращают ферментативное расщепление ВКМ. Дисрегуляция этих функций приводит к изменению в клеточной структуре, взамен эпителиальным свойствам клетки приобретают мезенхимальные [7].

Таким образом, различия эффектов TGF- β могут быть обусловлены разнообразием каскадов активации в различных типах клеток, особенностями клеточной среды, а также влиянием других регуляторных молекул.

TGF- β 1 И SMAD В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

Smad – основная группа медиаторов биологического действия TGF- β , которые активируются при развитии широкого круга патологических процессов как у людей, так и у животных [8].

Были идентифицированы три класса факторов транскрипции Smads, включая регулируемые рецепторами Smads (R-Smads), общие Smads (Co-Smads) и ингибирующие Smads (I-Smads). R-Smads, включая Smad1–Smad3, Smad5 и Smad8, напрямую активируются через фосфорилирование TGF β RI. Как только Smad2 и Smad3 активируются, они связываются со Smad4 с образованием гетеро-олигомерного комплекса Smad2–Smad3–Smad4, который может перемещаться в ядро клетки для регуляции транскрипции, чтобы напрямую связываться с последовательностями ДНК и регулировать гены-мишени [9].

Известно, что Smad3 оказывает профибротический эффект и участвует в патогенезе заболеваний почек; Smad2 и Smad7 осуществляют защитные функции; Smad4 выполняет двоякую роль: с одной стороны, способствует Smad3-зависимому фиброзу почек, с другой – подавляет NF- κ B-опосредованное воспаление с помощью Smad7-зависимого механизма [10].

Поскольку комплекс TGF- β /Smad3 участвует в транскрипции ряда генов, это позволяет рассматривать TGF- β в качестве перспективного маркера структурных изменений органов, а факторы транскрипции Smad – в качестве мишени для коррекции данных процессов [11].

СВЯЗЬ TGF- β 1 С БИОМАРКЕРАМИ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ: МИКРОРНК

МикроРНК – группа малых некодирующих РНК длиной около 22 нуклеотидов, циркулирующих в биологических жидкостях и регулирующих экспрессию генов на посттранскрипционном уровне [12]. Последние исследования показали перспективность применения данного класса сигнальных молекул для диагностики осложнений после трансплантации солидных органов, а также в качестве потенциальных мишеней для терапии [13].

Удалось выделить целый ряд микроРНК, участвующих в реакциях иммунного ответа и развитии структурных изменений трансплантированных орга-

нов (первичной дисфункции, фиброза, острого клеточного и гуморального отторжения). При анализе механизмов действия некоторых микроРНК обнаружена связь с сигнальными путями TGF- β .

Имеются данные об участии микроРНК в воспалении и фиброгенезе почек и регулируемых TGF- β 1 через Smad3-механизм: miR-21, miR-93, miR-192, miR-216a, miR-377, miR-29, miR-200 [14].

В исследовании X.L. Zhang et al. показано, что сверхэкспрессия miR-27 повышает активность кардиомиоцитов и ингибирует апоптоз, действие опосредовано через рецептор TGF β RI [15].

H.I. Suzuki с коллегами показали, что miR-27 при участии TGF- β положительно регулирует индукцию мезенхимального гена [16]. В работах X.H. Wang et al. циркулирующая miR-27 описана и в качестве регулятора миогенеза через сигнальный путь TGF- β : повышение экспрессии miR-27 сопровождалось сокращением уровня миостатина и пролиферацией мышечных клеток [17].

Проводились исследования влияния miR-27 на развитие облитерирующего бронхолита, хронического отторжения и фиброзной облитерации мелких дыхательных путей после трансплантации легких. В экспериментах на модели ортотопической трансплантации трахеи у мышей было показано защитное действие miR-27a-3p путем регуляции TGF- β и Smad2/Smad4, а также за счет поддержания дендритных клеток в незрелом состоянии [18]. Авторы указывают на двоякую роль TGF- β , заключающуюся, с одной стороны, в индуцировании толерантности, с другой – в стимуляции трансдифференцировки миофибробластов.

Участие miR-27 в механизмах развития фиброза миокарда, синдрома облитерирующего бронхолита, а также формирования иммунного ответа через влияние на TGF- β отражает перспективность последнего в качестве маркера структурных изменений трансплантированных органов. Подтверждение этому находят и наши более ранние исследования, в которых показана связь сверхэкспрессии miR-27 и -339 в плазме крови реципиентов с наличием гистологических признаков фиброза миокарда трансплантированного сердца [19]. Вместе с тем у реципиентов сердца с острым клеточным отторжением отмечается значимое снижение уровня miR-27 по сравнению с реципиентами без признаков отторжения [20].

Недавние исследования W. Cuiqiong et al. показали, что члены семейства miR-101 играют важную роль в патогенезе фиброза печени. Посредством сигнального пути TGF- β miR-101 регулирует активацию звездчатых клеток печени, индуцирует накопление в них белков внеклеточного матрикса [21].

В работах X. Li [22] и Z. Pan [23] показано, что miR-101 блокирует сигнальный путь TGF- β 1/Smad2 путем подавления RUNX1, что препятствует развитию постинфарктного ремоделирования миокарда.

Сверхэкспрессия miR-142-3p в клетках альвеолярного эпителия и фибробластах легких способна снижать экспрессию TGF- β -R1 и профибротических генов. Кроме того, экзосомы, выделенные из макрофагов, обладают антифибротическими свойствами, частично обусловленными подавлением TGF- β -R1 переносом miR-142-3p в клетках-мишенях. Таким образом, экзосомы могут препятствовать прогрессированию легочного фиброза посредством доставки антифибротического miR-142-3p к эпителиальным клеткам альвеол и фибробластам легких [24].

TGF- β 1 У РЕЦИПИЕНТОВ СОЛИДНЫХ ОРГАНОВ

Широкий спектр иммунных и неиммунных клеток, таких как T-лимфоциты, моноциты, сосудистый эндотелий и стромальные клетки, продуцируют TGF- β в различных условиях. Согласно многочисленным данным, уровень TGF- β 1 в крови у здоровых людей варьирует в широких пределах (от 0,5 до 80 нг/мл) и не зависит от пола [25, 26], однако может изменяться в зависимости от возраста. Более подробно данный факт был освещен в работе Y. Okamoto et al.: в сыворотке крови здоровых детей до 14 лет отмечались значимо более высокие концентрации TGF- β 1 в сравнении с группой взрослых здоровых лиц ($p < 0,01$), что, очевидно, служит разумным основанием к изучению TGF- β 1 у пациентов в соответствии с их принадлежностью к соответствующей возрастной группе [27]. Эти результаты подтверждаются и нашими исследованиями, показавшими почти трехкратные различия уровня TGF- β 1 в плазме здоровых детей и взрослых [28].

Будучи многофункциональным цитокином, TGF- β 1 синтезируется широким спектром клеток в различных тканях и органах, стимулируя аккумуляцию белков внеклеточного матрикса.

TGF- β 1 У РЕЦИПИЕНТОВ ПЕЧЕНИ

Главным источником TGF- β 1 в тканях печени выступают звездчатые клетки, профибротические свойства которых активируются под воздействием различных факторов [29].

В этом аспекте содержание TGF- β 1 может рассматриваться в качестве диагностического или прогностического маркера патологии печени. Исследования педиатрической группы пациентов с терминальной стадией печеночной недостаточности, проводимые в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, показали связь уровня

TGF- β 1 с наличием патологии, и более того, степенью поражения органа [30].

Клинические исследования пациентов, перенесших трансплантацию печени, показали тенденцию к повышению содержания TGF- β 1 в крови при сохранной функции трансплантата ($44,7 \pm 7$ нг/мл) в сравнении с реципиентами, имеющими в анамнезе кризис отторжения ($32,7 \pm 3$ нг/мл) [31].

TGF- β 1 У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧКИ

Источником TGF- β в почке являются клетки паренхимы, лимфоциты или циркулирующие в крови молекулы TGF- β . Внеклеточная концентрация TGF- β в первую очередь регулируется преобразованием неактивного TGF- β в активную форму, что нередко упускается исследователями ввиду сложности биологической природы TGF- β [32].

Величина уровня TGF- β 1 в плазме крови является потенциальным индикатором прогрессирования хронической болезни почек [33]. Эксперименты на животных показали, что сверхэкспрессия TGF- β 1 в почках индуцировала интерстициальную пролиферацию, аэрофагию эпителия канальцев и фиброз почки с аккумуляцией внеклеточного матрикса в тубулоинтерстиции, капиллярах и клубочках, сопровождающейся снижением скорости клубочковой фильтрации [34]. Прогрессирующий фиброз почек способствовал нарушению функции нефронов и альбуминурии [35]. Генетически обусловленный дефицит TGF- β 1 у мышей также приводил к воспалению сразу нескольких органов, в том числе почек [36].

Влияние TGF- β на трансплантированную почку изучено недостаточно. Исследование уровня TGF- β 1 в отдаленные сроки (6 месяцев) после трансплантации почки показало более высокие значения в группе реципиентов с хроническим отторжением по сравнению с группой без такового, также имела место положительная корреляция содержания TGF- β 1 с общим показателем содержания клеточного инфильтрата в биоптатах почки. Важно, что у пациентов в обеих группах в анамнезе были эпизоды острого отторжения, подтвержденные биопсией, что характеризует TGF- β именно как маркер хронического отторжения [37].

Однако X.X. Du et al. обнаружили, что уровень TGF- β 1 в крови прямо коррелирует с длительностью выживаемости трансплантата [38]. Вместе с тем уровень TGF- β 1 положительно коррелировал с расчетной скоростью клубочковой фильтрации и отрицательно – с уровнем креатинина в сыворотке крови.

Недавнее обсервационное когортное исследование реципиентов и доноров почки в 1271 паре показало, что частота генотипа rs1800472 донора в TGF- β 1 значительно различалась у реципиентов с сохранен-

ной функцией трансплантата и без нее ($p = 0,014$), а реципиенты, которым была пересажена почка, несущая Т-аллель полиморфизма rs1800472 TGF- β 1, имели более высокий риск потери трансплантата в отдаленные сроки. Учитывая, что Т-аллель имеет более низкий уровень экспрессии TGF- β 1, эти результаты позволяют сделать вывод о позитивном влиянии передачи сигналов TGF- β 1 на отдаленную выживаемость трансплантированной почки [39].

Ввиду как профиброгенного, так и защитного эффекта TGF- β 1 в литературе встречаются противоречивые данные о влиянии этого фактора роста на выживаемость почечного трансплантата.

TGF- β 1 У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА

Инфильтрация макрофагами, подавление функции лимфоцитов, пролиферация фибробластов и синтез коллагена – важные процессы, регулируемые TGF- β 1 и влекущие развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН). В сердце TGF- β 1 синтезируется кардиомиоцитами и фибробластами, высвобождается при инфаркте миокарда, перегрузке давлением, введении ангиотензина II и норадреналина, ингибируется оксидом азота [40].

Многочисленные исследования пациентов с хронической сердечной недостаточностью показывают, что экспрессия генов коллагена I и III типа ассоциирована с TGF- β 1 [41]. Исследование пациентов с дилатационной кардиомиопатией в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России показало соответствующие результаты: уровень TGF- β 1 в плазме крови пациентов с ХСН был выше, чем у здоровых лиц ($29,9 \pm 19,7$ нг/мл vs $8,7 \pm 7,5$ нг/мл, $p = 0,001$) [42]. При этом после трансплантации сердца уровень TGF- β 1 в плазме крови реципиентов значимо снижался, а в отдаленные сроки достигал уровня, характерного для здоровых лиц.

Очевидно, что роль TGF- β 1 при патологии трансплантата у реципиентов сердца представляет отдельный практический интерес. Выявление фиброза миокарда, ассоциированного с терапией циклоспорином, послужило основанием для предположения о том, что данный препарат может способствовать развитию диастолической дисфункции сердечного аллотрансплантата [43]. При этом эффекты TGF- β 1 на пролиферацию фибробластов сердца различны. В некоторых исследованиях сообщалось, что TGF- β 1 стимулирует пролиферацию сердечных фибробластов, тогда как в других продемонстрированы его антипролиферативные эффекты [44]. Столь различающиеся результаты могут объясняться возможными различиями в дифференцировке популяций фибробластов, а также влиянием иных факторов роста.

Пятилетнее наблюдение E. Aziz за 152 реципиентами сердца позволило оценить величину экспрессии TGF- β 1 в сердечных трансплантатах [45]. Согласно полученным результатам, частые эпизоды клеточного отторжения в течение первых двух лет после трансплантации сопровождались более высоким содержанием TGF- β 1 в тканях и инициировали серию воспалительных и иммунных ответов с последующим нарушением диастолической функции и фиброзом миокарда. В другом исследовании авторам удалось показать связь экспрессии TGF- β 1 в образцах биопсии трансплантированного сердца с развитием васкулопатии и низкими показателями выживаемости [46].

У реципиентов сердца с генотипом AA полиморфизма rs1800470 гена TGF- β 1 фиброз миокарда, верифицированный по результатам эндомиокардиальной биопсии, выявлялся чаще, нежели у носителей аллеля G, что также может указывать на связь полиморфизма гена TGF- β 1 с фиброзом миокарда трансплантата [47].

TGF- β 1 У РЕЦИПИЕНТОВ ЛЕГКИХ

По данным Международного общества трансплантации сердца и легких, пятилетняя выживаемость реципиентов легких составляет около 53%. Основным фактором, ограничивающим отдаленную выживаемость, выступает хроническое отторжение трансплантата, гистологически характеризующееся синдромом облитерирующего бронхиолита (СОБ), вызванным воспалительным или фиброзным процессом в бронхиолах [48]. Физиологически СОБ сопровождается ограничением воздушного потока ввиду существенных структурных изменений трансплантата (частичной или полной окклюзией просвета дыхательных путей). Окклюзия часто связана с разрушением гладкомышечных и эластиновых волокон дыхательных путей, и среди множества цитокинов и факторов роста наиболее значимая роль в данном процессе принадлежит TGF- β [49].

В ряде исследований авторами изучались механизмы развития СОБ и была установлена прямая зависимость частоты данного осложнения от уровня экспрессии TGF- β 1 [50]. Более того, еще в 1997 г. в эксперименте на мышах было показано прямое влияние экспрессии TGF- β на развитие тяжелого интерстициального фиброза [51], а в 1998 г. J. Charpin et al. показали, что экспрессия TGF- β возрастает у реципиентов легких еще до проявления явных клинических признаков СОБ [52]. Так, у нескольких пациентов максимальные значения содержания TGF- β 1 в ткани были зафиксированы за несколько месяцев до постановки диагноза СОБ, и эти пациенты скончались в течение 2 лет после постановки диагноза. Описан-

ные результаты позволили рассматривать повышение уровня TGF- β в качестве раннего прогностического маркера хронического отторжения трансплантированных легких.

Ряд исследований также демонстрируют механизм активации сигнального каскада TGF β /Smad в процессах фиброгенеза в легочном трансплантате, а концепция ингибирования TGF- β как мишени для терапии лежит в основе большинства идей, направленных на улучшение результатов трансплантации легких [53, 54].

TGF- β 1 И ИММУНОСУПРЕССИЯ

Применение ингибиторов кальциневрина привело к значительным достижениям в области трансплантации с отличным краткосрочным результатом. Так, с 1970-х годов циклоспорин А (CsA) произвел настоящую революцию в трансплантологии благодаря иммунодепрессивному действию [55]. Позже, в 1984 году, были обнаружены мощные иммуносупрессивные свойства такролимуса [56].

Однако, несмотря на почти полувековой опыт успешного применения данных препаратов, ахиллесовой пятой большинства иммуносупрессивных схем остается широкий круг побочных эффектов, сокращающих отдаленную выживаемость реципиентов, и главный из них – нефротоксичность.

Развитие фиброза происходит посредством индукции процессов эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМТ) TGF- β 1, продуцируемого поврежденными клетками паренхимы и макрофагами. Запуск сигнального каскада PI3K/Akt/GSK-3 β приводит к повышенной экспрессии Ser-9-фосфорилированной неактивной формы GSK-3 β и накоплению β -катенина в цитоплазме с последующей ядерной транслокацией [57]. Факт участия TGF- β 1 в CsA-индуцированном ЭМТ позволяет оценить возможные пути ингибирования данного процесса.

В недавнем исследовании R.R. Nagavally et al. описана нефропротекторная роль природного флавоноида – кризина, который ингибировал передачу сигналов TGF- β 1 и препятствовал накоплению цитоплазматического β -катенина. Авторы приводят многообещающие результаты и указывают на эффективность и безопасность применения CsA в сочетании с кризином, что позволит значительно снизить нежелательные эффекты от иммуносупрессивной терапии [58].

Поскольку такролимус прямо или косвенно индуцирует экспрессию TGF- β 1, разрабатываются пути борьбы с хронической нефропатией и в отношении схем иммуносупрессивной терапии [59].

L.Y. Zhang с коллегами на крысах изучили влияние традиционного китайского фитотерапевти-

ческого средства, применяемого при различных воспалительных процессах в почках, на действие такролимуса. В ходе экспериментов совместное применение препаратов подавляло экспрессию TGF- β 1/Smad2/3/ β ig-h3 и провоспалительных цитокинов, а также ослабляло оксидативный стресс и апоптоз [60].

В дополнение стоит отметить, что оппортунистическая инфекция остается серьезным осложнением на протяжении всего срока после трансплантации, ставя под угрозу преимущества любой длительной иммуносупрессивной терапии. С этой точки зрения немалый интерес представляют данные F. Voix о TGF- β 1 как о предикторе развития оппортунистических инфекций в первый год после трансплантации печени и почки [61]. В своем исследовании авторы приводят пороговые концентрации TGF- β 1 у реципиентов печени и почки (363,2 и 808,5 пг/мл соответственно), превышение которых свидетельствует о высоком риске развития инфекционных осложнений, а чувствительность и специфичность разработанного теста составила более 70%.

Таким образом, регуляция TGF- β выступает важным этиологическим фактором хронической нефротоксичности и других осложнений, вызванных приемом иммуносупрессантов, а воздействие на этот путь способно снизить нежелательные эффекты от терапии и потенциально улучшить отдаленные результаты трансплантации.

TGF- β 1 КАК МИШЕНЬ ДЛЯ ТЕРАПИИ

Одна из главных задач трансплантологии – достижение длительной выживаемости трансплантата и реципиента, снижение возможных рисков после трансплантации. Наряду с разработкой новых эффективных методов диагностики осложнений ведутся активные поиски терапевтических мишеней как возможного пути решения проблемы.

Данные о роли TGF- β в развитии фиброза стали прорывными и стимулировали рост числа исследований, направленных на поиск новых лекарственных средств, среди которых антисмысловые олигонуклеотиды, нейтрализующие антитела, циклические пентапептиды, ловушки для лигандов TGF- β и ингибиторы маломолекулярной киназы и др. [62].

Впервые, чтобы остановить прогрессирующий фиброз при экспериментальном гломерулонефрите, W.A. Border et al. применили инъекции *in vivo* анти-TGF- β 1 нейтрализующих антител. Введение анти-TGF- β 1 антител при остром мезенхимальном пролиферативном гломерулонефрите подавляло выработку белков внеклеточного матрикса и замедляло прогрессирование фиброза, что было гистологически подтверждено [63].

Другим исследованием, направленным на разработку экспериментальной терапии, было введение антител против рецептора TGF- β II типа (TGF β RII), ингибирующих разрастание мезенхимального матрикса, что подтверждалось снижением протеинурии в сравнении с контрольной группой крыс с гломерулонефритом [64].

В настоящее время разрабатываются препараты, нацеленные на представителей суперсемейства TGF- β или их рецепторы, испытываются десятки противофиброзных агентов с различными мишенями, в основном – химически синтезированные олигонуклеотиды. Например, инъекции miR-326 мышам с индуцированным фиброзом легких сопровождались противофиброзными эффектами за счет регуляции Smad7 и значимого снижения TGF- β 1, Smad3, матричной металлопротеиназы-9 (MMP-9) [65].

Доклиническими испытаниями показана эффективность терапии антисмысловыми олигонуклеотидами, ингибирующими экспрессию гена TGF- β и снижающими фиброзирование ткани при гломерулонефрите [66]. Также изучаются возможности высокоселективных антител SRK-181, ключевой механизм которых состоит в предотвращении расщепления предшественника TGF- β 1 и высвобождении зрелого TGF- β 1 [67].

Еще один высокоэффективный селективный ингибитор – AVID200 нацелен на измененный рецептор TGF β RII. Он усиливает связывающую активность TGF β RII с TGF- β 1 и TGF- β 3, и таким образом, значительно снижает связывающую активность с TGF- β 2 [68].

В работе T. Luangmonkong et al. не обнаружили видимых побочных эффектов пожизненной блокировки активности TGF- β у мышей, хотя в организме человека его длительное системное подавление влекло высокий риск токсичности терапии и снижение регенеративной функции тканей, что обусловлено функциональной плейотропностью TGF- β [69].

Опубликованные к настоящему времени результаты раскрывают сложность процесса разработки терапевтических подходов с применением TGF- β 1 в организме человека, которые требуют всестороннего изучения для минимизации нежелательных эффектов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Состоятельность концепции применения TGF- β 1 в качестве диагностического и прогностического маркера риска нежелательных событий при трансплантации солидных органов находит подтверждение в многочисленных исследованиях последних лет. Как на экспериментальных моделях, так и в клинике показана ключевая роль TGF- β 1 в широком спектре

биологических процессов: механизмах фиброирования тканей аллотрансплантата, формировании иммунной толерантности, в каскаде воспалительных реакций на фоне нефротоксичности применяемых иммуносупрессивных препаратов. В центре внимания исследователей по-прежнему остается вопрос о роли TGF- β 1 при наиболее тяжелых посттрансплантационных осложнениях – отторжении и фиброзе трансплантата.

Вариативность диагностического и прогностического потенциала TGF- β 1 показана в результатах исследований реципиентов различных солидных органов. Так, после трансплантации легких развитие облитерирующего бронхиолита и хронического отторжения сопряжено с повышением концентрации TGF- β 1 в крови реципиентов, а при трансплантации печени, напротив, нежелательные события (прогрессирование печеночной недостаточности и фиброз) ассоциированы со снижением уровня TGF- β 1, и его более высокие значения характерны для реципиентов с сохранной функцией трансплантата печени. Исследования при трансплантации сердца и почки демонстрируют противоречивые данные о профибротических и антипролиферативных эффектах TGF- β 1.

Не менее важен факт изменения содержания TGF- β 1 с возрастом, что влечет необходимость отдельного изучения TGF- β 1 в педиатрической группе реципиентов.

Участие TGF- β 1 в механизмах реакции отторжения и фиброза открывает перспективы для применения в реальной клинической практике в качестве диагностического маркера и мишени для терапии, однако неоднозначность описанных в современной литературе эффектов, обусловленных плейотропностью TGF- β 1, требует проведения дальнейших исследований в этой области.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Choi J, Bano A, Azzi J. Biomarkers in Solid Organ Transplantation. *Clin Lab Med.* 2019; 39 (1): 73–85.
2. Tzavlaki K, Moustakas A. TGF- β Signaling. *Biomolecules.* 2020; 10 (3): 487.
3. Zhang H, Yang P, Zhou H, Meng Q, Huang X. Involvement of Foxp3-expressing CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells in the development of tolerance induced by transforming growth factor-beta2-treated antigen-presenting cells. *Immunology.* 2008; 124: 304–314.
4. Javelaud D, Mauviel A. Mammalian transforming growth factor- β s: smad signaling and physio-pathological roles. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology.* 2004; 36 (7): 1161–1165.

5. *Poniatowski LA, Wojdasiewicz P, Gasik R, Szukiewicz D.* Transforming growth factor beta family: insight into the role of growth factors in regulation of fracture healing biology and potential clinical applications. *Mediators Inflamm.* 2015; 2015: 137823.
6. *Wilson SE.* TGF beta-1, -2 and -3 in the modulation of fibrosis in the cornea and other organs. *Exp Eye Res.* 2021; 207: 108594.
7. *Verrecchia F, Mauviel A.* Transforming growth factor- β signaling through the smad pathway: role in extracellular matrix gene expression and regulation. *J Invest Dermatol.* 2002; 118 (2): 211–215.
8. *Wang W, Huang XR, Canlas E, Oka K, Truong LD, Deng C et al.* Essential role of Smad3 in angiotensin II-induced vascular fibrosis. *Circ Res.* 2006; 98 (8): 1032–1039.
9. *Vander Ark A, Cao J, Li X.* TGF- β receptors: in and beyond TGF- β signaling. *Cell Signal.* 2018; 52: 112–120.
10. *Chen L, Yang T, Lu DW, Zhao H, Feng YL, Chen H et al.* Central role of dysregulation of TGF- β /Smad in CKD progression and potential targets of its treatment. *Biomed Pharmacother.* 2018; 101: 670–681.
11. *Fujimoto M, Maezawa Y, Yokote K, Joh K, Kobayashi K, Kawamura H et al.* Mice lacking Smad3 are protected against streptozotocin-induced diabetic glomerulopathy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003; 305: 1002–1007.
12. *Shah R, Tanriverdi K, Levy D, Larson M, Gerstein M, Mick E et al.* Discordant expression of circulating microRNA from cellular and extracellular sources. *PLoS One.* 2016; 11 (4): e0153691.
13. *Novák J, Macháčková T, Krejčí J, Bienertová-Vašků J, Slabý O.* MicroRNAs as theranostic markers in cardiac allograft transplantation: from murine models to clinical practice. *Theranostics.* 2021; 11 (12): 6058–6073.
14. *Gu YY, Dou JY, Huang XR, Liu XS, Lan HY.* Transforming growth factor- β and long non-coding rna in renal inflammation and fibrosis. *Front Physiol.* 2021; 12: 684236.
15. *Zhang XL, An BF, Zhang GC.* MiR-27 alleviates myocardial cell damage induced by hypoxia/reoxygenation via targeting TGFBR1 and inhibiting NF- κ B pathway. *Kaohsiung J Med Sci.* 2019; 35 (10): 607–614.
16. *Suzuki HI, Katsura A, Mihira H, Horie M, Saito A, Miyazono K.* Regulation of TGF- β -mediated endothelial-mesenchymal transition by microRNA-27. *J Biochem.* 2017; 161 (5): 417–420.
17. *Wang XH.* MicroRNA in myogenesis and muscle atrophy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2013; 16 (3): 258–266.
18. *Dong M, Wang X, L T, Wang J, Yang Y, Liu Y et al.* Mir-27a-3p attenuates bronchiolitis obliterans *in vivo* via the regulation of dendritic cells' maturation and the suppression of myofibroblasts' differentiation. *Clin Transl Med.* 2020; 10 (4): e140.
19. *Шевченко ОП, Великий ДА, Шаранченко СО, Гичкун ОЕ, Марченко АВ, Улыбышева АА и др.* МикроРНК-27 и -339 при фиброзе миокарда трансплантированного сердца: анализ диагностической значимости. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2021; 23 (3): 73–81. *Shevchenko OP, Velikiy DA, Sharapchenko SO, Gichkun OE, Marchenko AV, Ulybysheva AA et al.* Diagnostic value of microRNA-27 and -339 in heart transplant recipients with myocardial fibrosis. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2021; 23 (3): 73–81.
20. *Великий ДА, Гичкун ОЕ, Шаранченко СО, Можейко НП, Курабекова РМ, Шевченко ОП и др.* Диагностическое значение микроРНК-101 и микроРНК-27 при остром отторжении трансплантированного сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2020; 22 (4): 20–26. *Velikiy DA, Gichkun OE, Sharapchenko SO, Mozheiko NP, Kurabekova RM, Shevchenko OP et al.* Diagnostic value of mirna-101 and mirna-27 in acute heart transplant rejection. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2020; 22 (4): 20–26.
21. *Cuiqiong W, Chao X, Xinling F, Yinyan J.* Schisandrin B suppresses liver fibrosis in rats by targeting miR-101-5p through the TGF- β signaling pathway. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2020; 48 (1): 473–478.
22. *Li X, Zhang S, Wa M, Liu Z, Hu S.* MicroRNA-101 protects against cardiac remodeling following myocardial infarction via downregulation of runt-related transcription factor 1. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8 (23): e013112.
23. *Pan Z, Sun X, Shan H, Wang N, Wang J, Ren J et al.* MicroRNA-101 inhibited postinfarct cardiac fibrosis and improved left ventricular compliance via the FBJ osteosarcoma oncogene/transforming growth factor- β 1 pathway. *Circulation.* 2012; 126 (7): 840–850.
24. *Guiot J, Cambier M, Boeckx A, Henket M, Nivelles O, Gester F et al.* Macrophage-derived exosomes attenuate fibrosis in airway epithelial cells through delivery of antifibrotic miR-142-3p. *Thorax.* 2020; 75 (10): 870–881.
25. *Jung B, Staudacher JJ, Beauchamp D.* Transforming growth factor β super-family signaling in development of colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2017; 152: 36–52.
26. *Meng XM, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY.* TGF- β : the master regulator of fibrosis. *Nat Rev Nephrol.* 2016; 12 (6): 325–338.
27. *Okamoto Y, Gotoh Y, Uemura O, Tanaka S, Ando T, Nishida M.* Age-dependent decrease in serum transforming growth factor TGF-beta 1 in healthy Japanese individuals; population study of serum TGF-beta 1 level in Japanese. *Dis Markers.* 2005; 21 (2): 71–74.
28. *Курабекова РМ, Шевченко ОП, Цирульникова ОМ, Можейко НП, Цирульникова ИЕ, Олефиренко ГА.* Связь уровня трансформирующего фактора роста бета 1 с фиброзом печени у детей с врожденными заболеваниями гепатобилиарной системы. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2017; 62 (4): 221–225. *Kurabekova RM, Shevchenko OP, Tsirulnikova OM, Mozheiko NP, Tsirulnikova IE, Olefirenko GA.* The relationship of level of transforming growth factor beta 1 with liver fibrosis in children with congenital diseases of hepatobiliary system. *Klinicheskaya Laboratornaya*

- Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2017; 62 (4): 221–225 (in Russ.).
29. Travis MA, Sheppard D. TGF- β Activation and Function in Immunity. *Annu Rev Immunol*. 2014; 32 (1): 51–82.
 30. Курабекова РМ, Шевченко ОП, Цирульниковая ОМ, Можейко НП, Цирульниковая ИЕ, Монахов АР, Готье СВ. Уровень трансформирующего фактора роста бета-1 связан с тяжестью врожденных заболеваний печени у детей раннего возраста. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2016; 18 (3): 16–21. Kurabekova RM, Shevchenko OP, Tsirolnikova OM, Mozheyko NP, Tsirolnikova IE, Monakhov AR, Gautier SV. Level of transforming growth factor beta-1 relates to congenital liver disease severity in children of early age. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2016; 18 (3): 16–21 (In Russ.).
 31. Briem-Richter A, Leuschner A, Krieger T, Grabhorn E, Fischer L, Nashan B et al. Peripheral blood biomarkers for the characterization of alloimmune reactivity after pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant*. 2013; 17 (8): 757–764.
 32. Israni AK, Li N, Cizman BB, Snyder J, Abrams J, Joffe M et al. Association of donor inflammation- and apoptosis-related genotypes and delayed allograft function after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2008; 52: 331–339.
 33. Lee SB, Kanasaki K, Kalluri R. Circulating TGF- β 1 as a reliable biomarker for chronic kidney disease progression in the African-American population. *Kidney Int*. 2009; 76: 10–12.
 34. Meng XM, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. Inflammatory processes in renal fibrosis. *Nat Rev Nephrol*. 2014; 10: 493–503.
 35. Yuan Q, Tan RJ, Liu Y. Myofibroblast in kidney fibrosis: origin, activation, and regulation. *Adv Exp Med Biol*. 2019; 1165: 253–283.
 36. Shull MM, Ormsby I, Kier AB, Pawlowski S, Diebold RJ, Yin M et al. Targeted disruption of the mouse transforming growth factor- β 1 gene results in multifocal inflammatory disease. *Nature*. 1992; 359: 693–699.
 37. Eikmans M, Sijpkens YW, Baelde HJ, de Heer E, Paul LC, Bruijn JA. High transforming growth factor- β and extracellular matrix mRNA response in renal allografts during early acute rejection is associated with absence of chronic rejection. *Transplantation*. 2002; 73: 573–579.
 38. Du XX, Guo YL, Yang M, Yu Y, Chang S, Liu B et al. Relationship of transforming growth factor- β 1 and arginase-1 levels with long-term survival after kidney transplantation. *Curr Med Sci*. 2018; 38: 455–460.
 39. Poppelaars F, Gaya da Costa M, Faria B, Eskandari SK, Damman J, Seelen MA. A functional TGF β 1 polymorphism in the donor associates with long-term graft survival after kidney transplantation. *Clin Kidney J*. 2021; 15 (2): 278–286.
 40. Sun Y, Weber KT. Infarct scar: a dynamic tissue. *Cardiovasc Res*. 2000; 46 (2): 250–256.
 41. Moses HL. TGF-beta regulations of epithelial cell proliferation. *Mol Prod Dev*. 1992; 32 (2): 179–183.
 42. Гичкун ОЕ, Курабекова РМ, Олефиренко ГА, Стаханова ЕА, Макарова ЛВ, Шмерко НП и др. Динамика трансформирующего фактора роста бета-1 у реципиентов сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2019; 21: 56. Gichkun OE, Kurabekova RM, Olefirenko GA, Stahanova EA, Makarova LV, Shmerko NP et al. Dinamika transformiruyushchego faktora rosta beta-1 u recipientov serdca. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2019; 21: 56.
 43. Karch DB, Billingham ME. Cyclosporin-induced myocardial fibrosis: An unequally controlled case report. *Heart Transplant*. 1985; 4: 210–212.
 44. Frangogiannis NG. Cardiac fibrosis. *Cardiovasc Res*. 2021; 117 (6): 1450–1488.
 45. Aziz T, Saad RA, Burgess M, Yonan N, Hasleton P, Hutchinson IV. Transforming growth factor beta and myocardial dysfunction following heart transplantation. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2001; 20 (1): 177–186.
 46. Aziz T, Saad RA, Burgess M, Yonan N, Hasleton P, Hutchinson IV. Transforming growth factor β in relation to cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000; 119: 700–708.
 47. Гичкун ОЕ, Шевченко ОП, Курабекова РМ, Можейко НП, Шевченко АО. Полиморфизм rs1800470 гена tgfb1 связан с фиброзом миокарда у реципиентов сердца. *Acta Naturae (русскоязычная версия)*. 2021; 13 (4): 42–46. Gichkun OE, Shevchenko OP, Kurabekova RM, Mozheiko NP, Shevchenko AO. The rs1800470 Polymorphism of the TGF β 1 Gene Is Associated with Myocardial Fibrosis in Heart Transplant Recipients. *Acta Naturae*. 2021; 13 (4): 42–46.
 48. DerHovanessian A, Weigt SS, Palchevskiy V, Shino MY, Sayah DM, Gregson AL et al. The role of TGF- β in the association between primary graft dysfunction and bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Transplant*. 2016; 16 (2): 640–649.
 49. Stewart S, Fishbein MC, Snell GI, Berry GJ, Boehler A, Burke MM et al. Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2007; 26: 1229–1242.
 50. Westall GP, Snel GI, Loskot M, Levvey B, O'Hehir RE, Hedger MP, de Kretser DM. Activin biology after lung transplantation. *Transplant Direct*. 2017; 3 (6): e159.
 51. Sime PJ, Xing Z, Graham FL, Csaky KG, Gaudie J. Adenovector-mediated gene transfer of active transforming growth factor-beta1 induces prolonged severe fibrosis in rat lung. *J Clin Invest*. 1997; 100: 768–776.
 52. Charpin JM, Valcke J, Kettaneh L, Epardeau B, Stern M, Israël-Biet D. Peaks of transforming growth factor- β in alveolar cells of lung transplant recipients as an early marker of chronic rejection. *Transplantation*. 1998; 65 (5): 752–755.
 53. Yue YL, Zhang MY, Liu JY, Fang LJ, Qu YQ. The role of autophagy in idiopathic pulmonary fibrosis: from mechanisms to therapies. *Ther Adv Respir Dis*. 2022; 16: 17534666221140972.

54. Ye Z, Hu Y. TGF- β 1: Gentlemanly orchestrator in idiopathic pulmonary fibrosis (Review). *Int J Mol Med*. 2021; 48 (1): 132.
55. Cohen DJ, Loertcher R, Rubin MF, Tilney NL, Carpenter CB, Strom TB. Cyclosporine: A New Immunosuppressive Agent for Organ Transplantation. *Ann Intern Med*. 1984; 101: 667–682.
56. Bentata Y. Tacrolimus: 20 years of use in adult kidney transplantation. What we should know about its nephrotoxicity. *Artif Organs*. 2020; 44 (2): 140–152.
57. Liu Q, Ye J, Yu L, Dong X, Feng J, Xiong Y et al. Mitigates Cyclosporine A (CsA)-Induced Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) and Renal Fibrosis in Rats. *Int Urol Nephrol*. 2017; 49: 345–352.
58. Nagavally RR, Sunilkumar S, Akhtar M, Trombetta LD, Ford SM. Chrysin Ameliorates Cyclosporine-A-Induced Renal Fibrosis by Inhibiting TGF- β 1-Induced Epithelial-Mesenchymal Transition. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (19): 10252.
59. Khanna A, Plummer M, Bromberek C, Bresnahan B, Hariharan S. Expression of TGF-beta and fibrogenic genes in transplant recipients with tacrolimus and cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int*. 2002; 62: 2257–2263.
60. Zhang LY, Jin J, Luo K, Piao SG, Zheng HL, Jin JZ et al. Shen-Kang protects against tacrolimus-induced renal injury. *Korean J Intern Med*. 2019; 34 (5): 1078–1090.
61. Boix F, Alfaro R, Jiménez-Coll V, Mrowiec A, Martínez-Banaclocha H, Botella C, Muro M. A high concentration of TGF- β correlates with opportunistic infection in liver and kidney transplantation. *Human Immunology*. 2021; 82 (6): 414–421.
62. Neuzillet C, Tijeras-Raballand A, Cohen R, Cros J, Faivre S, Raymond E, de Gramont A. Targeting the TGF β pathway for cancer therapy. *Pharmacol Ther*. 2015; 147: 22–31.
63. Border WA, Okuda S, Languino LR, Sporn MB, Ruoslahti E. Suppression of experimental glomerulonephritis by antiserum against transforming growth factor beta 1. *Nature*. 1990; 346: 371–374.
64. Kasuga H, Ito Y, Sakamoto S, Kawachi H, Shimizu F, Yuzawa Y, Matsuo S. Effects of anti-TGF- β type II receptor antibody on experimental glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2001; 60: 1745–1755.
65. Das S, Kumar M, Negi V, Pattnaik B, Prakash YS, Agrawal A, Ghosh B. MicroRNA-326 regulates profibrotic functions of transforming growth factor- β in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2014; 50 (5): 882–892.
66. Isaka Y. Targeting TGF- β Signaling in Kidney Fibrosis. *Int J Mol Sci*. 2018; 19 (9): 2532.
67. De Streele G, Bertrand C, Chalon N, Liénart S, Bricard O, Lecomte S et al. Selective inhibition of TGF- β 1 produced by GARP-expressing Tregs overcomes resistance to PD-1/PD-L1 blockade in cancer. *Nat Commun*. 2020; 11 (1): 4545.
68. Nakano T, Lai CY, Goto S, Hsu LW, Kawamoto S, Ono K et al. Immunological and regenerative aspects of hepatic mast cells in liver allograft rejection and tolerance. *PLoS One*. 2012; 7 (5): 15.
69. Luangmonkong T, Suriguga S, Bigaeva E, Boersema M, Oosterhuis D, de Jong KP et al. Evaluating the antifibrotic potency of galunisertib in a human *ex vivo* model of liver fibrosis. *Br J Pharmacol*. 2017; 174: 3107–3117.

Статья поступила в редакцию 05.05.2023 г.
The article was submitted to the journal on 05.05.2023