

КЛЕТКИ КОСТНОГО МОЗГА ДОНОРА КАК РЕГУЛЯТОРЫ ИНДУКЦИИ ИММУННОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ В ОРГАНИЗМЕ РЕЦИПИЕНТА ПРИ АЛЛОГЕННОЙ ПЕРЕСАДКЕ ОРГАНОВ

Онищенко Н.А., Артамонов С.Д., Крашенинников М.Е., Башкина Л.В., Никольская А.О., Шагидулин М.Ю., Великий Д.А.

ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова», Москва

В обзоре представлена современная концепция индукции иммунной толерантности. Рассмотрена возможность индукции иммунной толерантности после трансплантации органов с помощью аллогенных клеток костного мозга.

Ключевые слова: иммунная толерантность, клетки костного мозга, трансплантация

DONOR'S BONE MARROW CELLS AS REGULATORS OF IMMUNE TOLERANCE INDUCTION IN RECIPIENT'S OF ALLOGENIC ORGANS

Onishchenko N.A., Artamonov S.D., Krashennnikov M.E., Bashkina L.V., Nikol'skaya A.O., Shagidulin M.Y., Velikiy D.A.

Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

In this review the modern conception of induction of immune tolerance was presented. Possibilities of immune tolerance induction after organs transplantation by allogenic bone marrow cells were considered.

Key words: immune tolerance, bone marrow cells, transplantation

Оценивая более чем полувековую историю трансплантации аллогенных органов в клиниках мира, следует признать, что одним из главных результатов выполнения этих операций является постепенное увеличение числа людей с пересаженными органами. Так, если в 1993 г. их насчитывалось 62 тыс., то в 2002 г. – уже 150 тыс. Вместе с тем следует отметить, что, несмотря на применение даже самых современных медикаментозных средств посттрансплантационной иммуносупрессии, в организме реципиента постепенно развивается и прогрессирует «хроническая дисфункция» трансплантата, в результате чего функционирование трансплантатов в сроках до 10 лет наблюдается лишь у 55% оперированных больных, а качество жизни этих больных остается весьма низким [20, 26]. Кроме того, у этих больных отмечается высокий риск развития инфекционных, онкологических, сосудистых и гор-

мональных (сахарный диабет) заболеваний, также являющихся причиной высокой смертности людей с пересаженными органами [12, 14, 17, 34].

Относительно короткий средний срок жизни трансплантата приводит к возрастающей потребности в ретрансплантациях, которая не может быть компенсирована из-за прогрессирующего во всем мире дефицита донорских органов. В результате этого от 6 до 14% таких больных не доживают своего трансплантата [30].

Оценивая сложившуюся в трансплантологии ситуацию, Национальный институт здоровья и иммунной толерантности США одобрил в 2003 г. программу по разработке и внедрению в клиническую практику методов, способствующих формированию иммунной толерантности в организме реципиента для отказа от длительного применения медикаментозной иммуносупрессии в посттрансплантаци-

Статья поступила в редакцию 15.06.09 г.

Контакты: Великий Дмитрий Алексеевич, аспирант лаборатории биотехнологии стволовых клеток. **Тел.** 8-910-435-27-01, **e-mail:** dim_vel@mail.ru

онном периоде и существенного пролонгирования сроков адекватного функционирования трансплантата. Надежды на выработку иммунной толерантности стали связывать с применением клеточных технологий [37].

I. Клетки костного мозга и восстановительная регенерация органов

Приступая к освоению клеточных технологий в 2000 г., мы первоначально ставили перед собой задачу снизить остроту нехватки донорских органов за счет повышения эффективности регуляции восстановительных процессов в паренхиме поврежденных органов и увеличения сроков их адекватного функционирования на этапе, предшествующем возникновению потребности в осуществлении трансплантации. В опытах на животных с моделированием различных хронических заболеваний, которые всегда сопровождаются иммунной дисрегуляцией, таких как алиментарная дислипидемия и атеросклероз [3, 6], токсический сахарный диабет I типа и сахарный диабет II типа [9], токсический гепатит [7], а также в опытах со специальным моделированием аутоиммунных заболеваний, таких как язва желудка [1], аутоиммунный сахарный диабет I типа [4] и артрозо-артрит коленных суставов [11], мы установили, что аутологичные и аллогенные культивированные прогениторные клетки костного мозга независимо от патогенеза заболевания обеспечивают восстановительную регенерацию поврежденных органов и тканей и способствуют нормализации их функции, степень выраженности которой имеет обратную зависимость от исходно предсуществующей тяжести деструктивных процессов.

Мы установили также, что под влиянием стволовых (прогениторных) клеток костного мозга (ККМ), как гемопоэтической, так и стромальной фракции, при моделировании различных патологических состояний наступают не только местные однотипные регуляторные изменения (ингибирование необратимого апоптоза, улучшение микроциркуляции и восстановление цитокинового баланса), но и системные. Системные изменения касаются прежде всего нормализации измененной структуры центральных органов иммуногенеза (тимус, селезенка) [1, 3, 9]. При моделировании хронических аутоиммунных язв желудка нами было установлено, что восстановление структуры тимуса и селезенки под влиянием ККМ сопровождается перепрограммированием функции этих органов, отражением которой становится пролонгированная коррекция цитокинового дисбаланса в организме – снижение провоспалительных и повышение противовоспалительных цитокинов [2]. О перепрограммировании функций

органов иммуногенеза при восстановительной регенерации органов под влиянием ККМ свидетельствуют наблюдения по устранению дисбаланса между отдельными субпопуляциями Т-клеток (CD8+ эффекторными (цитотоксическими) и CD4+CD25+ иммунорегуляторными) при моделировании и других аутоиммунных патологий, таких как сахарный диабет, ревматоидный артрит, энцефаломиелит. Было показано, что истощение пула CD4+CD25+ Т-регуляторных (Treg) клеток способствует прогрессированию этих хронических заболеваний, тогда как адоптивный перенос Т-регуляторных клеток в организм предотвращает их развитие [15, 25].

Исследования Peng et al. (2004) подтвердили, что при трансплантации аутологичной гемопоэтической фракции ККМ в организме достоверно увеличивается количество функционально активных CD4+CD25+ Treg-клеток, причем эти клетки обнаруживаются не только в органах иммуногенеза и периферической крови, но и в поврежденных тканях, вызывая супрессию эффекторных (цитотоксических) Т-клеток в организме и индукцию восстановительной регенерации тканей. Между тем механизм формирования иммуносупрессивного действия Т-регуляторных клеток на CD8+ эффекторные клетки, с помощью которого предотвращается гибель паренхиматозных клеток в аутоиммунном процессе, остается не до конца изученным. Полагают, что супрессорное действие Treg-клеток с развитием иммунной толерантности наступает: за счет клеточной контактно-зависимой супрессии, опосредуемой через CTLA-4-CD80 или CD86 или через прямые цитолитические механизмы; за счет поглощения Treg-клетками ростового фактора – IL-2, в результате чего ингибируется дифференцировка и пролиферация Т-эффекторных CD8+-клеток, а также индуцируется их апоптоз; важная роль отводится также продукции Т-регуляторными клетками противовоспалительных цитокинов – IL-10, TGF- β [44] и активации ко-стимулирующих молекул [42], которые, в свою очередь, способствуют дифференцировке и генерации новых Treg-клеток [48]. Только комбинацией этих механизмов можно объяснить направленную регуляцию иммунологических реакций Т-регуляторными клетками [38].

В результате в настоящее время в регенерационной и восстановительной медицине утверждается точка зрения, согласно которой Т-регуляторные клетки, накапливающиеся в своем собственном организме после трансплантации молодых (прогениторных) гемопоэтических (моноклеарная фракция) или стромальных клеток (фракция мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток) костного мозга, приобретают функции регулятора процессов перепрограммирования иммунной

системы и индукции в организме иммунной толерантности. Активированная Treg-клетками иммунная толерантность становится, таким образом, одним из ведущих и универсальных механизмов регуляции иммунного и структурного гомеостаза организма. С помощью этого механизма, как полагают, можно добиться восстановления структуры и функции органов при различных иммунопатологических состояниях в организме: при аутоиммунных заболеваниях, опухолевых процессах, а также при отторжении органов после аллогенной трансплантации [32, 35, 45].

Приступая к разработке технологии формирования иммунной толерантности в организме реципиента при трансплантации аллогенных органов (трансплантационная толерантность), нам необходимо было понять особенности влияния популяции Treg-клеток с супрессорными функциями не на аутоантигены, как при аутоиммунных заболеваниях, а на аллоантигены при трансплантации органа, для того чтобы сохранить его жизнедеятельность без медикаментозной иммуносупрессии. Эту работу мы начали с анализа биологических закономерностей развития криза отторжения.

II. Индукция иммунной толерантности при аллогенной трансплантации органов

1. Условия активации иммунных реакций в организме реципиента

При разработке технологии трансплантационной толерантности в организме реципиента, по нашему мнению, следует исходить из двух принципиальных закономерностей функционирования иммунной системы при аллогенной трансплантации.

1. Влияние антигенных и иммуногенных стимулов на иммунную систему реципиента со временем ослабевает.

Действительно, трансплантируемый аллогенный донорский орган по составу белков практически ничем не отличается от собственного аналогичного органа реципиента, так как различия в геноме двух людей менее 0,1%. Иммунологически это выражается в различии по двум десяткам белков, экспрессируемых так называемыми слабыми генами гистосовместимости, по которым и может возникнуть иммунный ответ при трансплантации [29]. Эти белки, как и все прочие белки организма, процессируются антиген-презентирующими клетками (АПК) и в качестве ткане- и клеточно-специфичных аутоантигенных пептидов презентуются в комплексе с молекулой HLA T-лимфоцитам. Гены, кодирующие молекулы HLA (главного комплекса гистосовместимости), являются генетическим (наследственным) маркером каждого индивидуума. При совпадении генов,

кодирующих молекулы HLA донора и реципиента, органы можно различить только по аутоантигенным пептидам аллельных вариантов минорных (слабых) генов гистосовместимости, если они имеются. При аллотрансплантации органов или клеток у реципиента не появляются чужеродные белки – антигены, так как тканевой – это не инфекционный иммунитет, при котором распознавание чужеродного антигена начинается с активации врожденных систем иммунитета на патоген, создающей соответствующий провоспалительный фон интерлейкиновой поддержки эффекторной реакции [21, 40].

Антигенпрезентирующие клетки реципиента, осуществив процессинг белков донорского органа, будут презентировать те же самые аутоантигены, что и презентировали раньше. Они не запустят реакцию отторжения, но и не представят новый репертуар антигенных пептидов в тимусе. Реакцию отторжения запускают АПК донора (прямой метаболический путь). Если не было предыдущего контакта реципиента с клетками крови донора, то зрелые лимфоидные клетки реципиента не будут участвовать в отторжении, так как они специализированы на другие антигены, если только нет случайного совпадения или перекрестной реакции на ранее распознанный бактериальный или вирусный патоген [28].

Следовательно, основными участниками запуска реакции отторжения являются АПК донора и наивные Т-клетки реципиента. АПК реципиента могут презентировать своим наивным лимфоцитам антигены только после процессирования белков, синтезирующихся на слабых генах гистосовместимости донора (косвенный метаболический путь). Этот процесс играет роль в основном при хроническом отторжении в посттрансплантационном периоде [37]. Взаимодействие между АПК донора и наивными лимфоцитами реципиента – основная мишень иммуносупрессии [41], так как при их взаимодействии наступает пролиферация и дифференцировка наивных Т-лимфоцитов с образованием эффекторных клеток, которые и реализуют реакцию отторжения трансплантата. Именно поэтому трансплантация проводится на фоне иммуносупрессии. Кроме того, иммуносупрессия защищает реципиента и от последствий обширной хирургической травмы, и от ишемического повреждения донорского органа, которые вызывают массивное поступление в организм аутоантигенов и связанное с этим образование провоспалительных цитокинов, способствующих развитию реакции отторжения органа. Основная задача иммуносупрессии – не допустить в присутствии АПК донора образования зрелых эффекторных форм Т- и В-лимфоцитов, клеток памяти, и конечно, самого криза отторжения. Однако со временем, когда эти процессы стихают и донорские АПК ухо-

дят из организма из-за ограниченности срока их жизни, создается ситуация, когда необходимость в иммуносупрессии становится не столь очевидной. Вместе с тем следует иметь в виду, что при отмене иммуносупрессии иммунная система начинает находиться в неустойчивом равновесии, срыв которого возможен в любой момент и обусловлен влиянием многочисленных факторов, способных сместить равновесие как в сторону толерантности, так и отторжения органа [41].

2. *Отдельные этапы иммунных реакций совершаются в разных специализированных зонах организма.*

Действительно, все реакции распознавания аллоантигена происходят в иммунокомпетентных органах: тимусе, костном мозге, селезенке, лимфоузлах, лимфоидных образованиях кишечника и т. п. В тканях трансплантата протекают только эффекторные реакции уже после распознавания антигена, пролиферации и дифференцировки наивных лимфоцитов (T_0) в лимфоидных органах. Если наивный лимфоцит попадет в трансплантируемую ткань и распознает тканеспецифичный аутоантиген на поверхности клетки, то погибает апоптозом он, а не клетка [8]. Только в иммунокомпетентных органах создаются условия для окончательного созревания наивного Т-лимфоцита, но и там этот процесс регулируется множеством условий. При их отсутствии происходит гибель лимфоцита апоптозом либо развивается его анергия (ареактивность). Срок жизни наивного Т-лимфоцита, не прошедшего инициации, составляет около 3 недель. На основании вышеприведенных данных о регуляции трансплантационного иммунитета в организме можно заключить, что при аллогенных пересадках существует принципиальная возможность индукции периферической иммунной толерантности в организме реципиента за счет накопления донор-специфических Т-регуляторных клеток с супрессорными свойствами. Формирование толерантности, возможно, должно проводиться путем «донор-специфического перевоспитания» (кондиционирования) T_0 -лимфоцитов реципиента при контакте с АПК (дендритные клетки с плазматическим фенотипом), выделенными из малодифференцированных клеток костного мозга донора [47, 48]. Мы полагаем, что для практического применения могут быть предложены различные варианты выработки иммунной толерантности, как путем адоптивного переноса Т-регуляторных клеток после стимуляции их аллогенными антиген-активированными АПК (костномозговые дендритные клетки) *in vitro*, так и путем создания адекватных условий для пролиферации и дифференцировки Трег-клеток в организме реципиента *in vivo* под влиянием аллогенных антиген-активированных АПК из костного мозга донора.

2. Использование донор-специфических Т-регуляторных клеток для выработки иммунной толерантности при трансплантации органов

Недавние исследования Joffre et al. (2008) подтвердили, что Т-клеточно-опосредованная иммунорегуляция является одним из главных механизмов, ответственных за поддержание антиген-специфической толерантности *in vivo* при развитии острого и хронического отторжения. Развитие трансплантационной толерантности связывают с индуцированным накоплением естественно образующихся в организме активных супрессоров – Трег-клеток с фенотипом CD4+CD25+Foxp3+ [46].

Исследования Yamazaki et al. (2003) и Tarbell et al. (2004) показали, что эти клетки пролиферируют и сохраняют свою антигензависимую супрессивную функцию в дозозависимых исследованиях, когда в качестве АПК были использованы активированные антигеном дендритные клетки [43, 47]. Позднее было подтверждено, что антигенспецифичные Трег-клетки, выделенные из периферических лимфоидных органов реципиента, могут быть размножены *in vitro* в присутствии ростовых факторов и аллогенных фидерных клеток (костномозговые дендритные клетки) и при этом сохраняют способность поддерживать свою специфическую супрессивную функцию при адоптивном переносе животному [48]. В опытах с трансплантацией аллогенного костного мозга, а также кожи и сердца [22] было показано, что Трег-клетки, предварительно стимулированные *in vitro* аллоантигенами, индуцировали длительную толерантность к этим трансплантатам.

В клинических наблюдениях за реципиентами с трансплантированным сердцем [39], легкими [27], печенью [16] и почками [36] было установлено, что степень выживаемости трансплантатов прямо коррелировала с количеством циркулирующих в их крови Трег-клеток, причем Трег были обнаружены не только в лимфоидной ткани реципиента [19], но и в самих трансплантатах [18, 39]. В литературе уже имеются единичные наблюдения по применению донор-специфических Трег-клеток у больных с пересаженными органами вместе с пересадкой донорских гемопоэтических стволовых клеток [23, 33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Иммунная система как регуляторная система поддерживает индивидуальную целостность клеточного состава организма с помощью механизмов иммунной реактивности и иммунной толерантности. Выработка иммунной толерантности является активным антигензависимым процессом и сопровождается участием в нем различных типов клеток: Т- и В-лимфоцитов, АПК, а также стволовых

(прогениторных) клеток иммунокомпетентных органов, в частности костного мозга (из гемопоэтической и стромальной фракций). Полагают, что при развитии иммунопатологических состояний, в том числе при трансплантации органов, в организме нарушается баланс активационных и тормозных механизмов работы иммунной системы в сторону усиления активационных. При этом ингибируется образование популяции Treg-клеток (фенотип CD4+CD25+Foxp3+), назначение которой – блокировать созревание (дифференцировку) наивных T₀-лимфоцитов и тормозить их вступление в эффекторные (активационные) реакции.

Имеющиеся в литературе наблюдения показывают, что при трансплантации аллогенных органов применение стволовых (прогениторных) клеток донорского костного мозга, содержащего донорские АПК, индуцирует образование антиген-специфических Treg-клеток, которые усиливают роль тормозных механизмов и способствуют развитию в организме иммунной толерантности на трансплантат.

Механизмы индукции иммунной толерантности во многом остаются неизученными, однако полагают, что образующиеся Treg-клетки с выраженной антиген-специфической супрессорной функцией индуцируют толерантность путем: контактзависимой супрессии, продукции ингибиторных противовоспалительных цитокинов (IL-10, TGF-β) и/или путем поглощения ингибирующих ростовых факторов (IL-2) [38].

Технологию индукции иммунной толерантности в организме пока нельзя считать разработанной и общепринятой, так как разные авторы добиваются развития толерантности разными путями. Кроме того, на практике из-за сложности и многофакторности регуляции иммунных реакций в процессе индукции толерантности в организме могут возникнуть ситуации, способные изменить их течение, а также повлиять на выработку трансплантационной толерантности и окончательные результаты трансплантации [37]. Во избежание развития таких иммунозависимых осложнений следует одновременно с разработкой технологии иммунной толерантности разрабатывать методы прогнозирования ее устойчивости, а также методы контроля степени риска развития реакции отторжения при отмене медикаментозной иммуносупрессии.

Решение всех этих вопросов позволит пролонгировать сроки полноценного функционирования трансплантатов и значительно увеличить срок жизни реципиентов. Такая высокотехнологичная работа может быть выполнена только при тесном сотрудничестве специалистов: клеточных физиологов, иммунологов и клиницистов-трансплантологов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Аскаров М.Б.* Трансплантация аутологичных клеток костного мозга для лечения длительно не заживающих язв желудка: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2009. 46 с.
2. *Аскаров М.Б., Онищенко Н.А.* Влияние моноклеарной фракции клеток аутологичного костного мозга на морфофункциональное состояние тимуса и селезенки, иммунный (цитокиновый) статус и регенерацию длительно не заживающих аутоиммунных язв желудка у крыс // Вестник транспл. и искусств. органов. 2009. № 1. С. 36–40.
3. *Берсенев А.В.* Трансплантация клеток эмбриональной печени и стволовых клеток костного мозга для коррекции дислипидемии и ранних стадий атерогенеза: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2003.
4. *Великий Д.А., Закирьянов А.Р., Поздняков О.М., Онищенко Н.А.* Трансплантация клеток костного мозга и пуповинной крови как способ коррекции аутоиммунных механизмов развития сахарного диабета I типа // Вестник транспл. и искусств. органов. 2009. № 2. С. 67–74.
5. *Крашенинников М.Е.* Использование мезенхимальных стволовых и прогениторных клеток костного мозга для разработки новых биотехнологий в трансплантологии: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. М., 2006.
6. *Онищенко Н.А., Клименко Е.Д., Поздняков О.М., Берсенев А.В.* Клеточная терапия как способ коррекции патогенетических нарушений при дислипидемии и на ранних стадиях атеросклероза // Вестник РАМН. 2006. № 9–10. С. 88–95.
7. *Первакова Э.И.* Коррекция восстановительных процессов в пораженной печени при использовании систем биоискусственной поддержки: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1998. 32 с.
8. *Роит А., Бростовф Д., Мейл Д.* Иммунология. М.: Мир, 2000.
9. *Степанова О.И.* Трансплантация клеток костного мозга для коррекции патогенетических нарушений при сахарном диабете II типа: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. М., 2009. 29 с.
10. *Темнов А.А.* Клеточная трансплантация при лечении хронической сердечной недостаточности: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2008. 47 с.
11. *Шиманский В.А., Кушир В.А., Фролов В.И. и др.* Применение аутологичных клеток костного мозга для торможения разрушения структуры хряща при остеоартрозе коленных суставов // Биологические резервы клеток костного мозга и коррекция органных дисфункций. М., 2009. С. 213–226.
12. *Aberg F., Pukkala E., Hockerstedt K. et al.* Risk of malignant neoplasms after liver transplantation: a population-based study // Liver Transpl. 2008. Vol. 14 (10). P. 1428–1436.
13. *Belkaid Y., Rouse B.T.* Natural regulatory T-cells in infectious disease // Nat. Immunol. 2005. Vol. 6. P. 353–360.
14. *Cakir M., Arican C., Akman S.A., Baran M. et al.* Infectious complications in pediatric liver transplantation candidates // Pediatr Transplant. 2009 Mar 10.

15. Dazzi F., van Laar J. M., Cope I A., Tyndall A. Cell therapy for autoimmune diseases. *Arthritis Research & Therapy* 2007. № 9. P. 206 (doi:10.1186/ar2128).
16. Demirkiran A., Kok A., Kwekkeboom J. et al. Low circulating regulatory T-cell levels after acute rejection in liver transplantation // *Liver Transpl.* 2006. № 12. P. 277–284.
17. Duffy J.P., Hong J.C., Farmer D.G., Ghobrial R.M. et al. Vascular complications of orthotopic liver transplantation: experience in more than 4200 patients // *J. Am. Coll. Surg.* 2009. Vol. 208 (5). P. 896–903; discussion 903–905.
18. Graca L., Cobbold S.P., Waldmann H. Identification of regulatory T-cells in tolerated allografts // *J. Exp. Med.* 2002. Vol. 195. P. 1641–1646.
19. Hara M., Kingsley C.I., Niimi M. et al. IL-10 is required for regulatory T-cells to mediate tolerance to alloantigens *in vivo* // *J. Immunol.* 2001. Vol. 166. P. 3789–3796.
20. Hariharan S., Johnson C.P., Bresnahan B.A. et al. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996 // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 342. P. 605–612.
21. Jiang H., Chess L. Regulation of Immune Responses by T-Cells. *NEJM* 2006. Vol. 11 (354). P. 1166–1176.
22. Joffe O., Santolaria T., Calise D. et al. Prevention of acute and chronic allograft rejection with CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T-lymphocytes // *Nat. Med.* 2008. Vol. 14. P. 888–892.
23. Kawai T.A., Cosimi B., Spitzer T.R. et al. HLA-Mismatched Renal Transplantation without Maintenance Immunosuppression // *NEJM.* 2008. № 4 (358). P. 353–361.
24. Levings M.K., Sangregorio R., Roncarolo Maria-Grazia. Human CD25+CD4+ T-regulatory cells suppress naïve and memory T-cells proliferation and can be expanded *in vitro* without loss of function // *J. Exp. Med.* 2001. Vol. 193. P. 1295–1301.
25. Lundsgaard D., Holm T.L., Hornum L., Markholst H. *In vivo* control of diabetogenic T-cells by regulatory CD4+CD25+ T-cells expressing Foxp3 // *Diabetes.* 2005. Vol. 54. P. 1040–1047.
26. Meier-Kriesche H.U., Schold J.D., Srinivas T.R., Kaplan B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era // *Am. J. Transplant.* 2004. № 4. P. 378–383.
27. Meloni F., Cascina A., Paschetto E. et al. Monocyte chemo-attractant protein-1 levels in bronchoalveolar lavage fluid of lungtransplanted patients treated with tacrolimus as rescue treatment for refractory acute rejection // *Transpl. Proc.* 2003. Vol. 35. P. 1523–1526.
28. Miller D.M., Thornley T.B., Greiner D.L., Rossini A.A. Viral Infection: A Potent Barrier to Transplantation Tolerance. *Clin Dev Immunol.* 2008. 742810, Published online. 2008. September 14. doi: 10.1155/2008/742810.
29. Mullally A., Ritz J. Beyond HLA: the significance of genomic variation for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // *Blood.* 2007. Vol. 109 (4). P. 1355–1362.
30. Organ Procurement and Transplant Network. Reported deaths and annual death rates per 1,000 patient years at risk: waiting list, 1993 to 2002 // OPTN/SRTR 2003 annual report: summary tables, transplant data 1993–2002. Table 1.7. (Accessed December 2, 2004, at <http://www.ustransplant.org/>.)
31. Peng Y., Laouar Y., Li M.O., Green E.A., Flavell R.A. TGF- β regulates *in vivo* expansion of Foxp3-expressing CD4+ CD25+ regulatory T-cells responsible for protection against diabetes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004. Vol. 101. P. 4572–4577.
32. Randolph D.A., Fathman C.G. CD4+CD25+ regulatory T-cells and their therapeutic potential // *Annu. Rev. Med.* 2006. Vol. 57. P. 381–402.
33. Roncarolo Maria-Grazia, Battaglia M. Regulatory T-cell immunotherapy for tolerance to self antigens and alloantigens in humans // *Nat. Rev. Immunol.* 2007. Vol. 7. P. 585–598.
34. Saboo D., Shah P.R., Goplani K.R. et al. Posttransplant diabetes mellitus: a single-center study // *Transplant. Proc.* 2008. May. Vol. 40 (4). P. 1111–1113.
35. Sakaguchi S. Naturally arising CD4+ regulatory T-cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses // *Annu. Rev. Immunol.* 2004. Vol. 22. P. 531–562.
36. Salama D.A.D., Najafian N., Clarkson R.M.R. et al. Regulatory CD25+ T-cells in human kidney transplant recipients // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003. Vol. 14. P. 1643–1651.
37. Sayegh M.H., Carpenter C.B. Transplantation 50 Years Later – Progress, Challenges, and Promises // *NEJM.* 2004. Vol. 26 (351). P. 2761–2766.
38. Scheffold A., Murphy K.M., Höfer T. Competition for cytokines: T(reg)-cells take all // *Nat. Immunol.* 2007. № 8 (12). P. 1285–1287.
39. Schmidt-Lucke C., Aicher A., Romagnani P. et al. Specific recruitment of CD4+CD25+ regulatory T-cells into the allograft in heart transplant recipients // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2007. Vol. 292. P. 2425–2431.
40. Starzl T.E., Zinkernagel R.M. Antigen Localization and Migration in Immunity and Tolerance // *NEJM.* 1998. Vol. 26 (339). P. 1905–1913.
41. Starzl T.E. Chimerism and tolerance in transplantation // *PNAS.* 2004. Vol. 101 (2). P. 14607–14614.
42. Tarbell K.V., Petit L., Zuo X., Toy P. et al. Dendritic cell-expanded, islet-specific CD4+ CD25+ CD62L+ regulatory T-cells restore normoglycemia in diabetic NOD mice // *J. Exp. Med.* 2007. Vol. 204 (1). P. 191–201.
43. Tarbell K.V., Yamazaki S., Olson K. et al. CD25+CD4+ T-cells expanded with dendritic cells presenting a single autoantigenic peptide, suppress autoimmune diabetes // *J. Exp. Med.* 2004. Vol. 199. P. 1467–1677.
44. van der Vliet H.J., Nieuwenhuis E.E. IPEX as a result of mutations in FOXP3 // *Clin. Dev. Immunol.* 2007. Vol. 2007. P. 89017.
45. Waldmann H., Chen T.C., Graca L., Adams E., Daley S., Cobbold S., Fairchild P.J. Regulatory T-cells in transplantation // *Semin. Immunol.* 2006. Vol. 18. P. 111–119.
46. Wood K.J., Sakaguchi S. Regulatory T-cells in transplantation tolerance // *Nat. Rev. Immunol.* 2003. Vol. 3 (3). P. 199–210.
47. Yamazaki S., Iyoda T., Tarbell K. et al. Direct expansion of functional CD25+CD4+ regulatory T-cells by antigen-processing dendritic cells // *J. Exp. Med.* 2003. Vol. 198. P. 235–247.
48. Yamazaki S., Patel M., Harper A. et al. Effective expansion of alloantigen-specific Foxp3+CD25+ CD4+ regulatory T-cells by dendritic cells during the mixed leukocyte reaction // *PNAS.* 2006. Vol. 103 (8). P. 2758–2763.