

I. РОЛЬ СИСТЕМ ВРОЖДЕННОГО И АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА В РАЗВИТИИ ДЕСТРУКТИВНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА ОРГАНИЗМА НА АЛЛОТРАНСПЛАНТАТ

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

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

Трансплантация органов сопровождается активацией адаптивного (клеточного и гуморального) и врожденного иммунитета в организме реципиента. Популяция Т-лимфоцитов, в состав которой входит несколько субпопуляций клеток, таких как Тцит, Th1, Th2 и Т-регуляторные клетки, прежде всего ответственные за развитие этих форм иммунного ответа. Актуальной проблемой современной трансплантологии является разработка методов, которые бы способствовали накоплению в организме реципиента Т-регуляторных клеток с супрессивными свойствами для формирования донор-специфической иммунной толерантности.

Ключевые слова: врожденный иммунитет, адаптивный иммунитет, трансплантация органов, Т-регуляторные клетки, трансплантационная толерантность.

I. ROLE OF THE INNATE AND ADAPTIVE IMMUNITY FOR A DEVELOPMENT OF DESTRUCTIVE IMMUNE RESPONSE OF ORGANISM ON ALLOGRAFT

Artamonov S.D., Onishchenko N.A., Bashkina L.V., Suskova V.S., Krasheninnikov M.E., Nikol'skaya A.O., Velikiy D.A.

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

It is known, transplantation of organs is accompanied by activation of adaptive immunity (cellular and humoral) and innate immunity in an organism of the recipient. Population of T-lymphocyte which includes some subpopulations of cells, such as Tcyt, Th1, Th2 and T-regulatory cells, first of all responsible for development of these forms of the immune answer. The actual problem of modern transplantology is working out of methods which would promote accumulation in an organism of recipient T-regulatory of cells with suppressive properties for formation the donor-specific immune tolerance into recipient's organism.

Key words: innate immunity, adaptive immunity, organ transplantation, T-regulatory cells, transplantation tolerance.

Иммунная система, являясь одной из интегративных систем организма, при взаимодействии с нервной и гуморальной системами способна обеспечить эффективное сохранение целостности организма с помощью уникальных, только ей свойственных способов реагирования на антиген – путем формирования состояния иммунной реактивности и иммунной

толерантности [20, 33]. Иммунная толерантность не является врожденным состоянием [9, 12], а постоянно в течение жизни поддерживается с помощью двух функциональных систем – центральной и периферической толерантности [4, 20]. Эти системы обеспечивают сохранность индивидуальной целостности клеток организма путем селекции Т- и

Статья поступила в редакцию 07.05.10 г.

Контакты: Артамонов Сергей Дмитриевич, к. м. н, ст. науч. сотр. лаборатории биотехнологии стволовых клеток.

Тел. 8-926-364-36-89

В-лимфоцитов в тимусе и костном мозге, а также путем постоянного активного контроля реактивности по всем группам аутоантигенов с помощью образующихся специализированных субклонов Т-лимфоцитов в периферических органах. Трансплантационную толерантность в аспекте регуляции иммунного гомеостаза можно рассматривать как отсутствие реакции отторжения на распознанное чужое (аллогенный антиген) в отсутствии иммуносупрессии [20]. На практике, однако, трансплантационную толерантность необходимо искусственно создавать, корректируя механизмы ее образования либо путем традиционного применения иммуносупрессоров [7, 15], либо путем направленной регуляции образования в организме специфических клонов клеток, супрессирующих иммунную реактивность по аллоантигенам [10, 17, 43].

Настоящая работа дает современное представление о том, как и в какой мере предсуществующие в организме механизмы иммунной толерантности к аутоантигенам могут в организме реципиента поддерживать толерантность к аллоантигенам донорского органа. О том, что это возможно, свидетельствуют клинические наблюдения, когда при необоснованной отмене иммуносупрессии спонтанная толерантность возникала у 20% больных с пересаженной печенью и у 1% реципиентов с пересаженной почкой [17, 40, 49]. Это означает, что при разработке толеризирующих протоколов, не уступающих по надежности медикаментозной иммуносупрессии, необходимо учитывать закономерности регуляции иммунного гомеостаза в организме. Иммунный гомеостаз у каждого человека достигается путем непрерывного взаимодействия системного анализа текущей ситуации и предыдущего опыта (от генетической предрасположенности до всех перенесенных инфекционных заболеваний, включая прививки), что определяет направление ответной реакции и ее интенсивность (от гиперреакции до ареактивности). Без комплексного учета механизмов, формирующих ответную иммунную реакцию, их мониторинга и адекватной коррекции достижение устойчивой толерантности к аллотрансплантату становится проблематичным [32, 40].

1. ПРОЦЕСС РАСПОЗНАВАНИЯ АНТИГЕНА КАК ВАЖНЫЙ ЭТАП ФОРМИРОВАНИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА

Иммунный гомеостаз, обеспечивающий сохранение постоянства и целостности организма на клеточном и тканевом уровнях, осуществляется во взаимодействии систем врожденного и адаптивного иммунитета, которые работают как единая система, но каждая при этом имеет свои специфические

функции. Ниже мы рассмотрим работу этих систем преимущественно для условий аллогенной трансплантации.

1.1. Распознавание антигена в системе врожденного (неспецифического) иммунитета

Врожденная система иммунитета, как известно, состоит из множества связанных между собой подсистем защиты организма от инфекции [3, 4]. За последнее десятилетие роль врожденной системы была практически открыта заново [18, 22, 45] в связи с обнаружением рецепторов древней системы распознавания – рецепторов распознавания образов (pattern recognition receptors) (PRR), в группу которых входят и ранее известные Толл-подобные рецепторы [26, 29]. PRR сформировались как фенотипический результат эволюции генетической врожденной памяти и способны распознавать практически все особенности строения патогенов. PRR расположены на внешней мембране, в цитозоле и фаголизосомах многих клеток в основном иммунной системы [30] и способны распознавать полисахариды стенки бактерий, белок флагелин жгутиков простейших, одно- и двухцепочечные ДНК и РНК вирусов, способны распознавать грибы, а также многоклеточные паразиты [11, 22]. Особенно много PRR представлено на антиген-презентирующих клетках (АПК), максимально на профессиональных АПК, в частности дендритных клетках. Распознавание инфекта приводит к мощной активизации соответствующих генетических структур и синтезу соответствующих белков и пептидов, запускающих все без исключения антиинфекционные системы, т. е. прямую эффекторную реакцию по удалению чужого [3]. Важно подчеркнуть, что врожденная система иммунитета распознает природные патогены напрямую, ей не нужны посредники, в частности реакции типа «антиген–антитело» и все те антигены, которые не распознаются с помощью PRR, для врожденного иммунитета в организме человека чужими не являются [41].

Другой функцией врожденного иммунитета является активное участие его в развитии реакции на повреждение и появление некроза. В отличие от апоптоза, который является физиологической реакцией запрограммированной гибели поврежденных клеток (опухолевых, зараженных вирусом и просто отработавших положенный срок) и не индуцирует появление провоспалительных цитокинов, обширный некроз тканей приводит к цитокиновой буре в организме и развернутой реакции неспецифического воспаления в зоне повреждения с экссудацией, миграцией клеточных элементов врожденной системы иммунитета, лизированием некротических масс и последующей регенерацией [25]. Третьей функ-

цией системы врожденного иммунитета является синтез антител особыми В-лимфоцитами, которые имеют одинаковый с Т-лимфоцитами маркер CD5 и которые, как полагают, активируются напрямую через PRR врожденной системы тимус-независимыми антигенами. Плазматические клетки, полученные из таких В-лимфоцитов, продуцируют постоянный спектр так называемых натуральных антител, которые, будучи в основном IgM в норме, не распознают аутоантигены [2]. Однако циркулирующие натуральные антитела делают практически невозможной ксенопересадку органов, например от свиньи, так как, распознавая разницу в строении полисахаридных компонентов клеточных мембран, они вызывают сверхострое отторжение [41]. Система врожденного иммунитета не распознает аллоантигены, однако роль ее для аллогенной пересадки значительна: продуцируя высокий уровень провоспалительных цитокинов в ответ на обширную хирургическую травму тканей реципиента и ишемию донорского органа во время трансплантации органа, эта система активирует систему адаптивного иммунитета, провоцируя острое отторжение [18, 25]. В посттрансплантационном периоде воспалительные процессы, особенно вирусные, через активацию системы врожденного иммунитета также могут вызвать острое или хроническое отторжение трансплантата [30].

1.2. Распознавание антигена в системе адаптивного (специфического) иммунитета

1.2.1. Современные представления об антигене и его презентации

Антигенами называют различные молекулы (в том числе распознаваемые PRR системы врожденного иммунитета), индуцирующие иммунный ответ (то есть иммуногены), а также молекулы, реагирующие с антителами и примированными Т-клетками [3]. Распознавание антигенных детерминант антителами происходит на неизменном антигене (обычно белке) В-лимфоцитами, однако сами В-лимфоциты растворимые антитела не продуцируют. Их продуцируют плазматические клетки, в которые примированные В-лимфоциты дифференцируются после взаимодействия с Т-лимфоцитами, их последующей активации и пролиферации. Реакция растворимых антител с антигенами хотя привычно называется распознаванием, но на самом деле означает конец иммунного процесса, т. е. эффекторную реакцию. Основная роль растворимых антител – найти и связать (опсонизировать) антиген, многократно усиливая работу остальных систем иммунитета и эффективность всей системы иммунитета в целом [4].

Центральной фигурой адаптивного иммунитета является антиген, презентуемый на молекулах системы HLA, расположенных на внешней мембране всех ядродержащих клеток. Этот антиген представляет собой пептид, содержащий от 9 до 15 аминокислот, и является практически единственным информационным носителем в организме, с которого информацию считывают одновременно две структуры: рецептор системы HLA разных клеток и Т-клеточный рецептор (ТКР) Т-лимфоцитов. Гены главного комплекса гистосовместимости (МНС), кодирующие рецепторы HLA, как известно, при наследовании передаются блоком (гаплотипом) [3, 4], и поэтому люди, имеющие одинаковый гаплотип, имеют одинаковый набор аутоантигенов, презентированных на молекулах HLA, а также одинаковый репертуар не погибающих в тимусе наивных Т-лимфоцитов. Между тем следует иметь в виду, что люди даже с одинаковым гаплотипом обычно образуют разный репертуар Т- и В-лимфоцитов памяти, который зависит от спектра перенесенных ими заболеваний. Принято также считать, что при отсутствии у реципиента предварительного контакта с лимфоцитами донора клетки памяти не будут участвовать в отторжении. Однако по ряду причин, главной из которых является перекрестное распознавание Т-лимфоцитами общности презентуемых антигенов (вирусов и аутоантигенов), практически всегда часть из них в виде клеток памяти участвует в отторжении [39]. Для трансплантологии важным является и то, что вариантов гаплотипов, а следовательно и вариантов наборов рецепторов HLA на клетках, в настоящее время известно около 2000 [4]; отсюда столько же в человеческой популяции и репертуаров наивных Т-лимфоцитов. К этому следует добавить, что хотя указанные принципы кодирования и передачи информации об антигене являются основополагающими, в их реализацию вносят коррективы многочисленные дополнительные обстоятельства. Среди них наиболее важным для трансплантологии является существование у разных людей аллельных вариантов белков, за синтез которых отвечают аллельные варианты одних и тех же генов. Таких белков в процентном отношении немного, порядка 0,1%, и их присутствие указывает, насколько люди отличаются друг от друга по составу молекул белка внутри вида. Не все различия по аллельным вариантам белков иммуногенны [48], однако иммуногенных белков насчитывается порядка нескольких десятков, включая белки разных групп крови, резус-фактора и пр. (помимо аллельных вариантов возможна также делеция гена и соответственно отсутствие синтеза соответствующего иммуногенного белка – ситуация отрицательного резус-фактора или нулевой группы крови) [31]. Гены, контролирующие синтез иммуногенных ал-

ельных вариантов белков, называются слабыми (минорными) генами гистосовместимости.

В настоящее время известны два пути представления всех иммуногенных аллоантигенов (наивным) Т-лимфоцитам реципиента, которые обозначаются как прямой и непрямой (косвенный) пути [5, 38]. После трансплантации донорские лейкоциты-пассажиры из трансплантата, в том числе и дендритные клетки донора, мигрируют в лимфоидные органы реципиента и там быстро созревают, приобретая функции донорспецифичных антигенпрезентирующих клеток (АПК), которые начинают напрямую стимулировать большую субпопуляцию наивных Т-клеток реципиента (до 10%), с образованием CD4 (хелперов) первого и второго типов, которые организуют эффекторный ответ, соответственно CD8 Т-лимфоцитов (киллеров) и В-лимфоцитов, ответственных за клеточную и гуморальную составляющие процесса отторжения органа. Этот путь представления антигена назван прямым, и он активируется при остром отторжении в раннем посттрансплантационном периоде, когда пересаженный орган еще содержит большое количество донорских дендритных АПК.

Однако в более отдаленном посттрансплантационном периоде, когда из организма реципиента элиминируют АПК донора (из-за ограниченности срока их жизни), а наивным Т-клеткам реципиента уже не от кого получить информацию о донорском репертуаре аутоантигенов, возникающая ситуация становится принципиальной основой для формирования спонтанной трансплантационной толерантности в организме реципиента. К сожалению, наличие только этого механизма для создания устойчивой толерантности является недостаточным, так как в организме реципиента постоянно присутствуют наивные Т-лимфоциты, которые способны распознать разницу репертуаров презентируемых антигенов донора и реципиента и по механизмам, сходным с аутоиммунным заболеванием, осуществить эффекторную реакцию против клеток трансплантата, даже в отсутствие донорских АПК.

Развитию отторжения трансплантата способствует и второй, так называемый непрямой, или классический, путь представления донорского антигена. При реализации этого пути в АПК реципиента происходит сначала процессинг донорских белков, синтез которых контролируется минорными генами гистосовместимости, по которым донорский орган отличается от органа реципиента, а затем эти клетки презентируют процессированный антиген своим наивным Т-клеткам. Активации непрямого пути представления аллоантигенов отводят ведущую роль в развитии хронического отторжения [38, 47]. АПК реципиента в остром периоде после пересадки органа также представляют репертуар

презентированных на них аутоантигенов реципиента донорским наивным Т-лимфоцитам по механизму, аналогичному прямому пути, вызывая реакцию «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Особенно значима данная реакция при пересадке печени, которая, клинически проявляясь у 10% пациентов, в 5% случаев из этих 10% заканчивается смертельным исходом [42].

Процессу презентации антигена предшествует процесс его подготовки во всех ядродержащих клетках организма. Процессинг антигена осуществляется высокоорганизованной системой и во избежание случайных сбоев при его подготовке обеспечивается двумя подсистемами. Одна из подсистем готовит антиген из внутриклеточных белков, который после приготовления в специальном образовании протеосоме транспортируется совместно с молекулой HLA I класса на внешнюю мембрану всех ядродержащих клеток и презентируется CD8 лимфоцитам; другая подсистема готовит антиген из внешних белков в специальных фаголизосомах преимущественно клеток иммунной системы. HLA рецептор II класса на этих клетках после его синтеза доставляется в фаголизосому со специальным чехлом, инвариантным пептидом, чтобы он не мог провзаимодействовать с внутриклеточными пептидами, и только в фаголизосоме чехол снимается, а рецептор нагружается соответствующим ему пептидом – антигеном. После доставки конструкции «молекула HLA–презентируемый антиген» на внешнюю мембрану этот комплекс распознается CD4 Т-лимфоцитами. Имеющаяся строгость разделения механизмов распознавания внутриклеточных и внеклеточных белков может, однако, при возникновении физиологической необходимости нарушаться. Это происходит с помощью транспортера, существующего на высокоспециализированных АПК-дендритных клетках, который переносит внеклеточные белки из фаголизосомы на протеосому и тем самым способствует презентации полученного из этих белков антигена на молекулах HLA I класса. Существование этого механизма означает, что при необходимости в клетках возможна кросс-презентация антигена [23, 27].

1.2.2. Механизмы распознавания антигена в системе адаптивного иммунитета

Известно, что за выработку антигенспецифической иммунной толерантности в течение всей жизни организма ответственна система адаптивного иммунитета, в которую входят Т- и В-лимфоциты, а также специализированные АПК, в частности дендритные клетки, презентирующие процессированные аутоантигены в комплексе с молекулой HLA наивным Т-лимфоцитам. Однако для направ-

ленной регуляции работы адаптивной системы и выработки антигенспецифической толерантности следует понимать, как формируется репертуар тканевых аутоантигенов и как формируется репертуар Т- и В-лимфоцитов памяти у каждого человека, с тем чтобы они эффективно распознавали и удаляли отжившие, раковые, зараженные вирусом и т. п. клетки и создавали адекватный спектр антител, не повреждая здоровые клетки собственных тканей.

Современные представления о формировании репертуара тканевых антигенов подробно изложены в работе Klein и Sato (2004). Ниже мы приводим основные положения этой работы.

1. Значительная часть белков организма участвует в получении презентированного антигена, который в форме пептида распознается молекулами HLA. Если участки пептида длиной в 9 аминокислот подходят к структуре HLA-рецептора, которую называют пептидосвязывающей бороздой (или иммунной щелью), то они идентифицируются как аутоантигены. (Распознающая часть молекулы HLA I класса содержит девять аминокислот, и иммунная борозда у них с бортиками; в молекуле HLA II класса длина пептида может доходить до пятнадцати аминокислот, у борозды нет бортиков, однако ее распознающий участок имеет те же девять аминокислот). Если двое людей различаются по аминокислотной последовательности участка белка, участвующего в формировании иммунной борозды какой-то из молекул HLA, то по этому рецептору у них будет разный спектр аутоантигенов, полученных из любой, ничем не отличающейся по составу аминокислот, молекулы белка. Выше уже указывалось, что в человеческой популяции с различной частотой встречается примерно 2000 вариантов гаплотипов, которые определяют существование около 2000 разных по численности групп людей, отличающихся по спектру аутоантигенов в системе HLA [4]. По этой причине следует признать, что гены главного комплекса гистосовместимости, кодирующие синтез рецептора HLA с определенной формой иммунной борозды, являются фактически наследуемым эталоном распознавания антигена как своего.
2. В распознаваемом молекулой HLA антигене (нанопептиде) аминокислоты служат аналогами букв алфавита. HLA-рецептор распознает кодовое слово из пяти аминокислот на нанопептиде, причем две аминокислоты из пяти постоянно повторяются, и поэтому их считают якорными; легко посчитать, что количество возможных комбинаций аминокислот в пептиде – по три из двадцати существующих аминокислот – составит 8000 вариантов аутоантигенных пептидов, которые распознаются рецепторами HLA (реаль-

но, как указано выше, их насчитывается около 2000 по всем группам классических рецепторов).

3. Четыре аминокислоты, оставшиеся на распознаваемом нанопептиде, составляют кодовое слово для рецептора Т-лимфоцита. Количество возможных комбинаций их составляет 160 000, то есть ровно столько специфичностей максимально могут распознавать Т-лимфоциты, и это одновременно максимально возможный объем клонов Т-клеток памяти, который может существовать в организме. Сколько Т-клеток памяти существует на самом деле, реально зависит от множества причин, и в первую очередь от количества перенесенных заболеваний (инфекционных, аутоиммунных, причем перекрестные реакции с вирусными и другими антигенами, будучи довольно частым явлением, вносят свой вклад в образование Т-клеток памяти) [25, 30].

Если признать адекватной модель презентации антигена молекулам HLA и Т-лимфоцитам, предложенную Klein и Sato (2004), то следует объяснить, как 160 000 максимально возможных специфичностей Т-лимфоцитов, то есть весь Т-клеточный репертуар, распределены в 2000 групп людей, различающихся по системе HLA. Очевидно, та часть Т-лимфоцитов, которая распознает аутоантигены, элиминируется из организма механизмами ауто толерантности (отрицательной селекции), остальные составляют действующий репертуар Т-клеток, ответственный за эффекторные реакции. У людей, отличающихся по структуре молекул HLA, эти репертуары, как указывалось выше, разные. Пересадка аллогенного органа вызывает активацию от 0,1 до 10% всего репертуара Т-лимфоцитов [44].

Дифференцировка Т-клеток, возникающая после антигенной стимуляции, создает в организме пул зрелых функционально активных эффекторных клеток. В его состав входят субпопуляция цитотоксических CD8 Т-клеток и три субпопуляции CD4 Т-клеток – Th1-регулирующая развитие CD8 Т-лимфоцитов, Th2-клетки, обеспечивающие накопление антител, а также недавно идентифицированная субпопуляция Т-регуляторных клеток (Трег) [6]. CD8 Т-клетки вступают в специфическую реакцию разрушения трансплантата за счет активации собственных антигенраспознающих рецепторов. Эту реакцию контролируют Th1-клетки, которые регулируют время и интенсивность действия CD8-эффекторов.

Th1- и Th2-хелперы и Трег вместе образуют общую систему CD4 Т-клеток, которая осуществляет надзор и регуляцию специфичности и силы эффекторного ответа Т- и В-лимфоцитов. Th1 и Th2 разрешают и стимулируют эффекторные реакции CD8 Т- и В-лимфоцитов; Трег запрещают и пре-

крашают эффекторный ответ, причем все субпопуляции CD4-клеток способны также образовывать соответствующие клоны клеток памяти, которые могут сохраняться в течение всей жизни. При этом выработка эффекторного ответа или толерантности по презентруемому антигену определяется характером взаимодействия Т-хелперов и Т-регуляторов в конкретных условиях [3, 4]. Между тем при развитии иммунного ответа наряду с Т-клетками памяти идет формирование В-клеток памяти, при участии которых осуществляется распознавание части антигенов. В-лимфоциты контролируются Т-хелперами, однако и сами они способны контролировать не только интенсивность гуморального ответа, но и функцию всех клонов Т-лимфоцитов путем многочисленных обратных связей, повышая общую эффективность работы системы иммунитета [14, 34]. Показано, что при иммунном ответе В-лимфоциты презентуют на молекулах HLA пептид из той части белка, которая распознается антителом [19], то есть В-клетки презентуют часть антигенной детерминанты, что позволяет им участвовать в регуляции и гуморального, и клеточного ответа на антиген. Приведенные факты дают основание считать, что В-лимфоциты памяти хранят информацию об антигене как в «аналоговой» форме – в виде антител, так и в «цифровой» – в виде антигенного пептида, что гарантирует надежность их участия в иммунном ответе. Суммируя вышеизложенное, следует также подчеркнуть, что значение CD8- и CD4-популяций Т-клеток и их субклонов не ограничивается участием в реализации иммунного ответа; эти клетки являются также индукторами физиологической и репаративной регенерации клеток и тканей в организме [1], а также продуцентами большого спектра регуляторных пептидов – цитокинов и факторов роста, соотношение которых определяет состояние процессов морфогенеза: гибель, сохранение или активная регенерация клеток поврежденного органа.

2. ФАКТОРЫ, ИНДУЦИРУЮЩИЕ ОТТОРЖЕНИЕ АЛЛОГЕННОГО ТРАНСПЛАНТАТА

При пересадке аллогенных органов уже во время операции создаются условия для сочетанной активации систем адаптивного и врожденного иммунитета. С донорским органом при трансплантации в организм реципиента попадают донорские АПК, которые немедленно активируют адаптивную систему иммунитета и запускают процесс острого отторжения трансплантата по прямому метаболическому пути [38]. Действие прямого метаболического пути ослабляется при подборе репертуаров Т-лимфоцитов путем селекции донора и реципиента по системе HLA [32, 39].

Кроме того, во время трансплантации органа в ответ на обширную хирургическую травму тканей реципиента, а также ишемическое и реперфузионное повреждение трансплантата в организме реципиента одновременно возникает реакция развернутого неспецифического воспаления в результате активации системы врожденного иммунитета образующимися провоспалительными цитокинами и мигрирующими воспалительными клетками [25]. Следует заметить, что даже при отсутствии выраженных различий в системе HLA донора и реципиента активация системы врожденного иммунитета в этот период индуцирует систему адаптивного иммунитета, и уже это само по себе может спровоцировать развитие острого отторжения трансплантата [18, 25].

Хроническое отторжение обычно тесно связано с расширением репертуара специфичностей Т-лимфоцитов за счет активации непрямого пути представления донорских HLA-антигенов, за синтез которых отвечают минорные (слабые) гены гистосовместимости [5]. Показано, что донорспецифические Т-лимфоциты, сенсibilизированные через не прямое распознавание антигена, более эффективно кооперируются с В-лимфоцитами, в результате чего возрастает продукция антител к антигенам донора. Следствием таких событий становится отторжение трансплантата по гуморальному механизму, при котором имеет место постепенно нарастающее повреждение сосудистого русла, а также фиксация в эндотелии сосудов и ткани трансплантата иммуноглобулинов G, M, A и компонентов комплемента, причем коррекция таких кризов отторжения оказывается успешной при использовании в качестве иммуносупрессоров моноклональных антител. Установлено [16], что, например, при аллотрансплантации сердца развитие гуморального типа отторжения трансплантата с повреждением его сосудов протекает как бы параллельно с кризами острого отторжения клеточного типа, но оба типа отторжения протекают независимо друг от друга, и, как полагают, их вызывают разные причины – иммунные и неиммунные. Между тем возникновение этих двух вариантов деструктивного иммунного ответа на общий антиген трансплантата и доминирование одного из типов ответной реакции зависит прежде всего от функциональной активности и соотношения отдельных субпопуляций Т-лимфоцитов в органах иммуногенеза (Th1, Th2, Трег-клетки), которые определяют формирование в организме не только двух типов иммунной реактивности, но и развитие иммунной антигенспецифической толерантности. В более отдаленном послеоперационном периоде, когда из организма реципиента элиминируют АПК донора (из-за ограниченного срока их жизни), а наивным Т-клеткам

реципиента некому представить донорский репертуар аутоантигенов, создается ситуация неустойчивого иммунного равновесия, которое под влиянием многочисленных факторов, прежде всего активирующих врожденный иммунитет (например вирусные инфекции), может при немотивированной отмене иммуносупрессивной терапии вызвать острое (подострое) или хроническое отторжение трансплантата [30]. Между тем следует иметь в виду, что в период неустойчивого иммунного равновесия адекватная медикаментозная иммуносупрессия, которая предотвращает отторжение пересаженного аллогенного органа, по сути, маскирует тот факт, что аллогенный орган по составу белков, полисахаров и липидов практически не отличается от родного органа реципиента. Элиминация иммунных клеток донора, происходящая со временем как под влиянием иммуносупрессии, так и естественным образом, сводит участие АПК реципиента к распознаванию аллельных вариантов донорских белков, контролирующихся минорными (слабыми) генами гистосовместимости по непрямоу метаболическому пути [13, 36]. Как показывает практика, при соответствующих протоколах ведения реципиента применение даже малых доз и только одного иммуносупрессора, блокирующего новообразование зрелых лимфоцитов из наивных Т-клеток, в большинстве случаев оказывается достаточным для развития и поддержания многолетней квазитолерантности, то есть долгосрочного функционирования органа в присутствии иммуносупрессии [17]. Однако даже такой щадящий способ медикаментозного лечения сегодня в развитых странах мира признается недостаточным и неоптимальным, как в плане продолжительности жизни больного, так и в плане ее качества [38]. Такая оценка современной медикаментозной иммуносупрессии привела в последние годы к интенсивному поиску новых методов антигенспецифической иммуносупрессии, способных на основе существующей возможности выработки естественной (спонтанной) толерантности в посттрансплантационном периоде сделать выработку толерантности надежной и стабильной, обеспечивающей многолетнее выживание трансплантата и пациента при качестве жизни больного, практически не отличающемся от здорового человека [21, 28, 37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многолетняя практика пересадок аллогенных органов показала необходимость коррекции работы иммунной системы в период до пересадки и во время относительно недолгого острого периода сразу после нее. Спектр таких воздействий постоянно совершенствуется на базе понимания естественных механизмов работы иммунной системы, как в

сегменте врожденного иммунитета (коррекция вирусных заболеваний реципиента, снижение ишемического повреждения органа, снижение хирургической травмы и т. п.), так и в сегменте адаптивного иммунитета (применение все более совершенных методов иммуносупрессии, включая специфические моноклональные антитела) [24, 35]. В посттрансплантационном периоде ситуация с пожизненной иммуносупрессией все более перестает удовлетворять врачей-трансплантологов, осуществляющих пересадки аллогенных органов в ведущих центрах мира [38]. Ситуация, когда люди со спонтанно развившейся толерантностью могут жить более 40 лет [42] при качестве жизни, не отличимом от здорового человека, приводит к все более настойчивому поиску методов, способных увеличить надежность развивающейся спонтанно посттрансплантационной толерантности [8]. Фактически в посттрансплантационном периоде возникает ситуация, сходная с естественными аутоиммунными заболеваниями, когда многочисленные факторы среды провоцируют развитие аутоиммунного повреждения, приводя к развитию хронического заболевания [46]. Решение этой проблемы лежит на путях коррекции естественных механизмов аутоиммунитета, которые блокируют развитие аутоиммунного повреждения у большинства здоровых людей [37].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Бабаева А.Г.* Роль лимфоцитов в оперативном изменении программы развития тканей. М.: Изд. РАМН, 2009. 107 с.
2. *Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П.* Патофизиология. Т. 1: Общая патофизиология. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2002.
3. *Рабсон А., Ройт А., Делвз П.* Основы медицинской иммунологии. М.: Мир, 2006.
4. *Ройт А., Бростофф Д., Меил Д.* Иммунология. М.: Мир, 2000.
5. *Шумаков В.И., Хубутия М.Ш., Белецкая Л.В.* Отторжение гуморального типа при аллотрансплантации сердца. Тверь: Триада, 2003. 184 с.
6. *Ярилин А.А., Донецкова А.Д.* Естественные регуляторные Т-клетки и фактор Foxp3 // Иммунология. 2006. № 3. 176–188.
7. *Abramowicz D., Hadaya K., Hazzan M., Broeders N. et al.* Conversion to sirolimus for chronic renal allograft dysfunction: risk factors for graft loss and severe side effects // *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2008. Vol. 23 (11). P. 3727–3729.
8. *Bestard O., Cruzado J.M., Mestre M., Caldés A. et al.* Achieving Donor-Specific Hyporesponsiveness Is Associated with FOXP3+ Regulatory T Cell Recruitment in Human Renal Allograft Infiltrates // *Journal of Immunology*. 2007. Vol. 179. P. 4901–4909.
9. *Billingham R.E., Brent L., Medawar P.B.* Actively acquired tolerance of foreign cells // *Nature*. 1953. Vol. 172. P. 603–606.

10. Blois S.M., Kammerer U., Soto C.A., Tometten M.C. et al. Dendritic Cells: Key to Fetal Tolerance? // *Biology of reproduction*. 2007. Vol. 77. P. 590–598.
11. Bowie A.G. Translational Mini-Review Series on Toll-like Receptors: Recent advances in understanding the role of Toll-like receptors in anti-viral immunity // *Clin. Exp. Immunol.* 2007 February. Vol. 147 (2). P. 217–226.
12. Burnet F.M. A modification of Jerne's theory of antibody production using the concept of clonal selection // *Aust. J. Sci.* 1957. Vol. 20. P. 67.
13. Callaghan C.J., Rouhani F.J., Negus M.C., Curry A.J. et al. Abrogation of Antibody-Mediated Allograft Rejection by Regulatory CD4 T Cells with Indirect Allospecificity // *The Journal of Immunology*. 2007. Vol. 178. P. 2221–2228.
14. Chen X., Jensen P.E. Cutting Edge: Primary B Lymphocytes Preferentially Expand Allogeneic FoxP3+ CD4 T Cells // *Journal of Immunology*. 2007. Vol. 179. P. 2046–2050.
15. Diekmann F., Campistol J.M. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus in chronic allograft nephropathy: benefits and risks // *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006. Vol. 21 (3). P. 562–568.
16. Gao S.Z., Schroeder J.S., Hunt S.A. et al. Influence of graft rejection on incidence of accelerated graft coronary artery disease: a new approach to analysis // *J. Heart. Lung. Transplant.* 1993. Vol. 12 (6). P. 1029.
17. Giralanda R., Kirk A.D. Frontiers in Nephrology: Immune Tolerance to Allografts in Humans // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007. Vol. 18. P. 2242–2251.
18. Goldstein D.R., Tesar B.M., Akira S., Lakkis F.G. Critical role of the Toll-like receptor signal adaptor protein MyD88 in acute allograft rejection // *J. Clin. Invest.* 2003. Vol. 111 (10). P. 1571–1578.
19. Jaume J.C., Parry S.L. et al. Suppressive Effect of Glutamic Acid Decarboxylase 65-Specific Autoimmune B Lymphocytes on Processing of T-Cell Determinants Located Within the Antibody Epitope I // *Journal of Immunology*. 2002. Vol. 169. P. 665–672.
20. Jiang H., Chess L. Regulation of Immune Responses by T-Cells // *NEJM*. 2006. Vol. 11 (354). P. 1166–1176.
21. Jiang S., Lechler R.I. Regulatory T Cells in the Control of Transplantation Tolerance and Autoimmunity // *American Journal of Transplantation*. 2003. Vol. 3 (15). P. 516–524.
22. Kawai T., Akira S. Toll-like Receptor and RIG-1-like Receptor Signaling. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2008, V. 1143, Issue The Year in Immunology, P. 1–20.
23. Klein J., Sato A. The HLA system // *NEJM*. 2004. Vol. 343 (10). P. 702–709.
24. Knechtle S.J. Development of tolerogenic strategies in the clinic // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2005. Vol. 360 (1461). P. 1739–1746.
25. LaRosa D.F., Rahman A.H., Turka L.A. The Innate Immune System in Allograft Rejection and Tolerance // *The Journal of Immunology*. 2007. Vol. 178. P. 7503–7509.
26. Lemaitre B., Nicolas E., Michaut L., Reichhart J.M., Hoffmann J.A. The dorsoventral regulatory gene cassette *spätzle/Toll/cactus* controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults // *Cell*. 1996. Vol. 86. P. 973.
27. Lipscomb M.F., Masten B.J. Dendritic Cells: Immune Regulators in Health and Disease *Physiol. Rev.* 2002. Vol. 82. P. 97–130.
28. Lopez M., Clarkson M.R., Albin M., Sayegh M.H., Najafian N. A Novel Mechanism of Action for Anti-Thymocyte Globulin: Induction of CD4+CD25+Foxp3+ Regulatory T-Cells // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. Vol. 17. P. 2844–2853.
29. Medzhitov R., Preston-Hurlburt P., Janeway C.A. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity // *Nature*. 1997. P. 388–394.
30. Miller D.M., Thornley T.B., Greiner D.L., Rossini A.A. Viral Infection: A Potent Barrier to Transplantation Tolerance // *Clin. Dev. Immunol.* 2008. P. 742–810.
31. Mullally A., Ritz J. Beyond HLA: the significance of genomic variation for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // *Blood*. 15 February 2007. Vol. 109. № 4. P. 1355–1362.
32. Najafian N., Albin M.J., Newell K.A. How Can We Measure Immunologic Tolerance in Humans // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. Vol. 17. P. 2652–2663.
33. Pietropaolo M., Surhigh J.M., Nelson P.W., Eisenbarth G.S. Primer: Immunity and Autoimmunity *Diabetes*. November 2008. Vol. 57. № 11. P. 2872–2882.
34. Reichardt P., Dornbach B., Rong S., Beissert S. et al. Naive B cells generate regulatory T cells in the presence of a mature immunologic synapse // *Blood*. 2007. Vol. 110 (5). P. 1519–1529.
35. Rothstein D.M. Immunosuppression and Regulation: Cast in New Light // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. Vol. 17. P. 2644–2646.
36. Salama A.D., Najafian N., Clarkson M.R., Harmon W.E., Sayegh M.H. Regulatory CD25+ T Cells in Human Kidney Transplant Recipients // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003. Vol. 14. P. 1643–1651.
37. Salama A.D., Womer K.L., Sayegh M.H. Clinical Transplantation Tolerance: Many Rivers to Cross // *Journal of Immunology*. 2007. Vol. 178. P. 5419–5423.
38. Sayegh M.H., Carpenter C.B. Transplantation 50 Years Later – Progress, Challenges, and Promises // *NEJM*. 2004. Vol. 26 (351). P. 2761–2766.
39. Selin L.K., Brehm M.A. Frontiers in Nephrology: Heterologous Immunity, T Cell Cross-Reactivity, and Alloreactivity // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007. Vol. 18. P. 2268–2277.
40. Seyfert-Margolis V., Turka L.A. Marking a path to transplant tolerance // *J. Clin. Invest.* 2008 August 1. Vol. 118 (8). P. 2684–2686.
41. Starzl T.E., Zinkernagel R.M. Antigen Localization and Migration in Immunity and Tolerance // *NEJM*. 1998. Vol. 26 (339). P. 1905–1913.
42. Starzl T.E. Chimerism and tolerance in transplantation // *PNAS*. 2004. Vol. 101 (2). P. 14607–14614.
43. Steptoe R.J., Ritchie J.M., Wilson N.S., Villadangos J.A. et al. Cognate CD4+ Help Elicited by Resting Dendritic Cells Does Not Impair the Induction of Peripheral Tolerance in CD8+ T-Cells // *Journal of Immunology*. 2007. Vol. 178. P. 2094–2103.
44. Suchin E.J., Langmuir P.B., Palmer E. et al. Quantifying the frequency of alloreactive T cells in vivo: New

- answers to an old question // *J. Immunol.* 2001. Vol. 166. P. 973–981.
45. *Takeda K., Akira S.* Toll-like receptors in innate immunity // *International Immunology.* 2005. Vol. 17 (1). P. 1–14.
46. *Thomson A.W., Robbins P.D.* Tolerogenic dendritic cells for autoimmune disease and transplantation // *Ann. Rheum. Dis.* 2008. Vol. 67. P. 90–96.
47. *Toyokawa H., Nakao A., Bailey R.J., Nalesnik M.A., Kaizu T. et al.* Liver Relative contribution of direct and indirect allorecognition in developing tolerance after liver transplantation // *Transpl.* 2008 Mar. Vol. 14 (3). P. 346–357.
48. *Yin L., Poirier G., Neth O. et al.* Few peptides dominate cytotoxic T-lymphocyte responses to single and multiple minor histocompatibility antigens // *Int. Immunol.* 1993. Vol. 5. P. 1003–1009.
49. *Zoller K.M.* Cessation of immunosuppressive therapy after successful transplantation: A national survey // *Kidney.* 1980. Vol. 18. P. 110–114.