

# ИНФОРМАЦИОННАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МОНИТОРИНГА ПОПУЛЯЦИЙ CD4+ Т-ЛИМФОЦИТОВ В ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА НА ТРАНСПЛАНТАТ

*Онищенко Н.А., Башкина Л.В., Никольская А.О., Артамонов С.Д.*

Лаборатория клеточных технологий отдела биомедицинских технологий и тканевой инженерии (зав. – д. м. н., проф. Н.А. Онищенко) ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздрава России (директор – академик РАМН, профессор С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

В обзоре обосновывается необходимость внедрения в клиническую практику комплексного мониторинга иммунных клеток крови и цитокинов у больных с пересаженными органами для выбора индивидуальной тактики иммуносупрессивной терапии, оценки ее эффективности и прогнозирования результатов. Подчеркивается, что с особым вниманием следует отнестись к характеристике CD4+ Т-лимфоцитов и определению соотношения их отдельных популяций в периферической крови (Treg, Th17, Tact клетки памяти CD4+CD25<sup>hi</sup>CD127<sup>hi</sup>CD45RO), так как именно они являются основными участниками ответа иммунной системы организма на трансплантат.

*Ключевые слова:* отторжение трансплантата, трансплантационная иммунология, T-регуляторные клетки, T-хелперы 17, CD4+-активированные клетки памяти.

## SIGNIFICANCE OF CD4+ T-LYMPHOCYTE POPULATIONS MONITORING FOR DIAGNOSING AND FORECASTING OF ORGANISM REACTION ON TRANSPLANT

*Onishchenko N.A., Bashkina L.V., Nicolskaya A.O., Artamonov S.D.*

Lab of cellular technologies of department of biomedical technologies and tissue engineering (Head – doct. med. sci., prof. N.A. Onishchenko) Acad. V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs (Head – academician RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation

In this review article the necessity of adaptation and introduction into clinical practice of simultaneous monitoring of immune blood cells and cytokines in patients with grafted organs for a choice of individual tactic of immunosuppressive therapy, determination of its efficiency and forecasting is proved. It is emphasized, that with the special attention it ought to concern to characteristic of CD4 + T-lymphocytes and to definition of an interrelation of their separate populations in peripheral blood (Treg, Th17, Tact memory cells – CD4+CD25<sup>hi</sup>CD127<sup>hi</sup>CD45RO) since they are the basic participants of immune system reaction on grafts.

*Key words:* allograft rejection, transplant immunology, Treg, Th17, CD4+-activated effector memory cells.

В настоящее время медикаментозную терапию при трансплантации органов невозможно представить без применения иммуносупрессоров, действие которых основано на неспецифическом подавлении различных звеньев Т- и В-клеточного ответа. Хотя с появлением в восьмидесятые годы нового поколения иммуносупрессивных препаратов (ингибиторов кальциневрина) значительно улучшилось течение раннего посттрансплантационного периода (снизилась частота острых кризов отторжения и их тяжесть), но проблема длительного сохранения функции трансплантата и предотвращения побочных эффектов длительного применения иммуно-

супрессоров продолжает оставаться актуальной. При этом наряду с поиском путей выработки стратегии формирования искусственной толерантности к аллотрансплантату (например, при использовании различных клеточных технологий) для снижения доз или полной отмены иммуносупрессоров продолжается активный поиск критериев для выявления пациентов (особенно среди реципиентов с трансплантацией печени), в организме которых спонтанно формируется толерогенный стереотип иммунного реагирования на трансплантат, а трансплантат продолжает функционировать в отсутствие применения иммуносупрессии. Такое состояние

называют состоянием спонтанной оперативной толерантности. В этой связи особенно актуальным становится поиск информативных критериев среди показателей иммунологического мониторинга реципиентов, позволяющих оценивать и прогнозировать состояние трансплантата при снижении или полной отмене иммуносупрессии [1–3].

В настоящее время проводятся масштабные клинические исследования по выявлению возможности отмены всех иммуносупрессивных препаратов под тщательным клиническим контролем функции трансплантата [4–8]. У значительной популяции взрослых реципиентов печени эта стратегия оказывается успешной приблизительно в 20% наблюдений, а у детей достигает даже 60% [9, 10]. При этом отмечено, что кризы отторжения также имеют место у толерогенных реципиентов, но они обычно бывают средней тяжести и легко купируются без использования больших доз иммуносупрессоров. Такая стратегия имеет определенный риск и требует тщательного контроля реципиентов, включающего частый забор биопсийного материала для гистологической и иммуногистологической оценки активности отторжения трансплантата. Примечательно, что гистологически подтвержденное отторжение достаточно часто наблюдается при минимальных изменениях функциональных печеночных тестов и наоборот [9, 11]. Было установлено также, что надежность выработки толерантности при отмене иммуносупрессии во многом определяется индивидуальной реактивностью иммунной системы реципиента, степенью HLA гистосовместимости между донором и реципиентом печени, отсутствием в анамнезе аутоиммунных заболеваний [12, 13], отсутствием условий для развития анамнестических иммунных реакций, активную роль в которых играют клетки памяти, сохранившиеся после перенесенных инфекций, прививок, переливаний крови, беременности и т. п. перекрестно распознающих донорские аллоантигены [14, 15]. Формирование толерантности зависит также от цитокинового микроокружения, возникающего в условиях воспали-

ния сразу после трансплантации и далее, по мере выхода из острого периода, при котором происходит не только распознавание донорских антигенов наивными лимфоцитами, но и выбор направления их дифференцировки [16]. Тип иммуносупрессивной терапии также может влиять на успешность ее отмены. В частности, при иммуносупрессии без применения ингибиторов кальциневрина (такролимуса или циклоспорина) добавление сиролимуса (рапамицина) в схему иммуносупрессии позволяет надеяться на благоприятный исход при снижении у этих реципиентов доз иммуносупрессивных препаратов, так как рапамицин, подавляя размножение клеток-эффекторов, не влияет на функциональную активность регуляторных клеток и может индуцировать их образование *de novo* [17, 18].

Хотя гистологический анализ биопсийного материала по-прежнему остается наиболее надежным методом диагностики отторжения, однако он не относится к числу рутинных методов обследования реципиентов и не может часто использоваться, так как является инвазивным. В то же время современные достижения в области фенотипирования различных субпопуляций лимфоцитов и освоение широкого спектра генетических методов исследования клеток периферической крови (протеомный анализ, микрочипирование, исследование профиля экспрессии генов методом RT-PCR), а также применение функциональных клеточных тестов для количественного определения аллоспецифических Т-клеток позволяют надеяться на возможность выявления неинвазивными методами молекулярных и клеточных маркеров иммунного ответа на аллотрансплантат для прогнозирования его дальнейшей судьбы.

Однако при определении этих маркеров в периферической крови следует понимать, что каждый из них в отдельности едва ли будет способен достоверно отражать состояние иммунного статуса того региона, в котором находится трансплантат. Такие сомнения вызваны двумя основными причинами.

Во-первых, в кровотоке постоянно присутствуют в среднем только 1–2% клеток иммунной сис-

---

*Онищенко Нина Андреевна* – д. м. н., проф., зав. лабораторией клеточных технологий отдела биомедицинских технологий и тканевой инженерии ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения РФ (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация. *Артамонов Сергей Дмитриевич* – к. м. н., с. н. с. той же лаборатории. *Башкина Людмила Валентиновна* – к. м. н., с. н. с. той же лаборатории. *Никольская Алла Олеговна* – к. б. н., н. с. той же лаборатории

**Для корреспонденции:** Никольская Алла Олеговна. Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1.

Телефон: 8-915-368-16-82. E-mail: allanik64@yandex.ru

*Onishchenko Nina Andreevna* – doctor med. sci, Head of lab of cellular technologies of department of biomedical technologies and tissue engineering Federal V. Shumakov Research Center of Transplantology and Artificial Organs (Head – academic RAMSci, prof. C.V. Gautier) Moscow, Russian Federation. *Artamonov Sergey Dmitrievich* – cand med. sci, senior research fellow at the same laboratory. *Bashkina Lyudmila Valentinovna* – cand med. sci, senior research fellow the same laboratory. *Nicol'skaya Alla Olegovna* – cand. biol. sci, research fellow at the same laboratory.

**For correspondence:** Nicol'skaya Alla Olegovna. Address: 123182, Moscow, Schukinskaya, 1.

Tel. +7-915-368-16-82. E-mail: allanik64@yandex.ru

темы (остальные локализуются в межклеточных пространствах разных органов и тканей за счет хоуминга ~70–75% в тканях и 20–25% в лимфоидных органах). Соответственно, исследуя клеточный состав периферической крови, мы заведомо имеем дело лишь с незначительной частью клеток (1–2%) иммунной системы.

Во-вторых, информация о состоянии регионального иммунного статуса путем исследования проб периферической крови с помощью каждого конкретного биомаркера может быть получена в ограниченном объеме и нуждается в подтверждении, так как хроническое отторжение, как всякий хронический процесс, протекает в ткани трансплантата и в региональных лимфоузлах, т. е. на местном труднодоступном уровне. Поэтому для анализа важен выбор конкретных популяций клеток из периферической крови, для которых уже была показана ведущая роль в отторжении трансплантата. Такими клетками являются лимфоциты. Этот пул клеток крови уникален тем, что в отличие от большинства клеток врожденного иммунитета, для него характерна постоянная циркуляция в крови. Примечательно, что наряду с наивными малодифференцированными клетками в крови циркулируют примированные зрелые клетки, как эффекторные, так и толерогенные, в том числе и клетки памяти, что и позволяет, используя соответствующие маркеры, тестировать состояние того или иного региона организма по пробам крови. Особую роль среди лимфоцитов играет пул CD4<sup>+</sup>-клеток, зрелые клетки которого играют ведущую роль в выборе стратегии ответа на трансплантат (бить или не бить?) и которые включают основные регуляторные эффекторные и толерогенные субпопуляции, несущие характерные CD-маркеры, по соотношению которых и происходит тестирование состояния иммунного статуса пациента,

В то же время следует иметь в виду, что информация о состоянии регионального иммунного статуса не может быть выявлена вне динамического изучения, изменений про- и противовоспалительных показателей иммунного статуса, которые отражают процесс взаимодействия донорского органа и реципиента после трансплантации. Действительно, мониторинг клеток периферической крови и цитокинов (про- и противовоспалительных), в пред- и посттрансплантационном периоде позволяет выявить изменения в процессах развивающегося отторжения либо приживления органа при генерализации иммунного ответа, что дает основание для длительного прогноза состояния пациента и назначения ему соответствующей терапии.

Необходимо также отметить, что лишь при комплексном исследовании не одного, а нескольких биомаркеров появляется возможность выявить значимые изменения в соотношении про- и противо-

воспалительного звеньев иммунитета, что в конечном итоге определяет судьбу трансплантата.

## 1. Информационно значимый мониторинг активированных Т-эффекторов памяти в популяции CD4<sup>+</sup> CD25<sup>hi</sup> Т-лимфоцитов

При трансплантации органа после презентации аллоантигенов наивным CD4<sup>+</sup> Т-клеткам и инициирования иммунного ответа дальнейшая судьба трансплантата будет зависеть от реального баланса между двумя типами CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, которые могут образовываться в результате терминальной дифференцировки их из наивных предшественников после антигенной стимуляции: от баланса Т-хелперов эффекторов (Th), запускающих отторжение, и Т-регуляторных клеток (Treg), обладающих иммуносупрессивным действием. По современным представлениям пул эффекторов включает три основные популяции хелперов: Th1, Th2 и Th17, что отражает возможные варианты конечной дифференцировки наивных CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в зависимости от сложившихся условий их микроокружения (спектра провоспалительных цитокинов) в ткани после трансплантации. Преобладание CD4<sup>+</sup> Т-регуляторов будет подавлять иммунный ответ и способствовать развитию толерантности. Таким образом, изменение картины воспаления в трансплантате (цитокинового микроокружения, в котором происходит активация наивных CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов и их конечная дифференцировка) может также влиять на его дальнейшую судьбу [19].

В настоящее время мониторингу популяции Treg как основных регуляторов иммунного ответа придается большое значение не только при различных аутоиммунных заболеваниях, но и в трансплантологии. Изначально фенотипическим признаком Treg считали высокую экспрессию на их поверхности  $\alpha$ -цепи IL-2 (CD25<sup>hi</sup>) [20]. Однако наиболее информативным маркером этих клеток оказался фактор транскрипции FoxP3, выступающий в роли не только основного маркера, но и регулятора функций Treg клеток [21]. Между тем, тот факт, что FoxP3 является внутриклеточным маркером Treg, для определения которого требуется искусственное повышение проницаемости клеток, а активированные Т-эффекторы у человека могут кратковременно сами экспрессировать FoxP3, не позволяет исследователям провести надежную селекцию однотипных неповрежденных Treg у человека, пригодных для функциональных исследований и размножения их *ex vivo* в терапевтических целях, например для индукции толерантности [22]. В связи с этим ведется поиск других информативных, но поверхностных маркеров Treg, позволяющих более точно количественно и функционально их характеризовать, а также

отличать от активированных CD25+ Т-эффекторов, что особенно важно в клинике, так как, по данным Bacher-Allan C. et al. [23], у человека до 30% CD4+ Т-лимфоцитов могут экспрессировать CD25.

В качестве такого поверхностного маркера, который бы хорошо коррелировал с экспрессией FoxP3 и мог бы стать даже пригодным для выделения популяции Treg, с высокой супрессивной активностью, Liu W. et al. [24] предлагают использовать CD127 ( $\alpha$ -цепь рецептора к IL-7). Этими авторами было показано, что Treg слабо экспрессируют CD127, а большинство CD4+ Т-лимфоцитов со слабой экспрессией CD127 (CD127<sup>low</sup>) являются FoxP3+-клетками, включая клетки с низким уровнем экспрессии CD25 или полным ее отсутствием. Комбинация маркеров CD4+ CD25+ CD127<sup>low</sup> позволила авторам выявить популяцию, количественно более значимую, чем при использовании этих же маркеров в других комбинациях, и обладающую высокой супрессивной активностью в тестах *in vitro*. При этом экспрессия CD127 обратно коррелировала с экспрессией FoxP3, а CD4+ Т-клетки с наивысшим уровнем экспрессии FoxP3 обладали самым низким уровнем экспрессии CD127. Уровень экспрессии CD127, по данным Seddiki N. et al. [25], позволяет выделить две различные популяции CD4+ Т-лимфоцитов, характеризующиеся высокой экспрессией CD25. Одна из них – CD4+ CD25<sup>hi</sup> Treg-популяция, обладающая низким уровнем экспрессии CD127 и составляющая около 90% от CD4+ CD25<sup>hi</sup> Т-клеток, и вторая популяция – активированные эффекторы (Tact) CD4+ CD25<sup>hi</sup> Т-клетки с высокой экспрессией CD127. Предполагается, что соотношение именно этих двух популяций CD4+ Т-лимфоцитов в крови может определять реакцию организма (отторжение или толерантность) на аллотрансплантат [26]. В работах Coddari L. et al. [27] и Valloton L. et al. [28] было продемонстрировано, что мониторинг циркулирующей в крови популяции Tact лимфоцитов с фенотипом CD4+ CD25<sup>hi</sup> CD45RO+ CD127<sup>hi</sup> (активированные клетки памяти) у реципиентов почки и печени может служить достаточно чувствительным и специфичным тестом реакции организма на аллотрансплантат.

Как известно, именно Т-клетки памяти, вследствие их способности быстро генерировать эффекторный иммунный ответ при повторной встрече с антигеном и их низкой чувствительности к иммуносупрессивной терапии по сравнению с наивными Т-клетками, оказываются наиболее эффективными в развитии отторжения аллотрансплантата. При этом донорспецифические Т-клетки памяти могут образовываться уже в предтрансплантационном периоде как при прямом контакте с аллоантигенами (беременность, гемотрансфузии), так и без него вследствие кросс-реактивности Т-клеточных рецепторов. При обследовании реципиентов почки и печени в

сроки более 1 года после трансплантации было выявлено, что у пациентов со стабильной функцией трансплантата, получающих иммуносупрессивную терапию, процент общей CD4+ CD25<sup>hi</sup>-популяции лимфоцитов был достоверно снижен по сравнению с соответствующими показателями здоровых доноров [27]. Однако при анализе распределения клеток внутри этой популяции доля Treg (CD4+ CD25<sup>hi</sup>+ FoxP3+CD127<sup>low</sup>) снижалась, а процент Tact (CD4+ CD25<sup>hi</sup> CD45RO+ CD127<sup>hi</sup>) значительно и статистически достоверно повышался. При этом было показано, что увеличение Tact-популяции лимфоцитов связано именно с присутствием трансплантата и, по-видимому, с образованием пула донор-реактивных клеток памяти даже под иммуносупрессией. Обследование реципиентов почки в течение 1 года после трансплантации от живого донора показало, что увеличение Tact-популяции в периферической крови наблюдается уже спустя 1 месяц после трансплантации в сравнении с реципиентами до операции и живыми донорами и достоверно не изменяется в течение года наблюдения. При этом функция трансплантата в этот период остается стабильной, без клинических признаков отторжения. Анти-HLA антитела при этом также отсутствовали. При исследовании периферической крови реципиентов с гистологически подтвержденным хроническим отторжением было обнаружено, что процент Tact возрастает значительно и достоверно даже по сравнению с уровнем этих клеток у реципиентов со стабильной функцией трансплантата [27].

В опытах *in vitro* в смешанной культуре лимфоцитов теми же авторами было показано, что эта возросшая популяция Tact из периферической крови содержит аллоспецифические CD4+ Т-лимфоциты, секретирующие эффекторные цитокины, такие как TNF- $\alpha$  и INF- $\gamma$ , участвующие в развитии хронического отторжения. Более того, при исследовании фенотипа клеток, инфильтрирующих трансплантат, при документированном диагнозе хронического отторжения почки было обнаружено, что при двойном окрашивании примерно 20% CD4+-клеток были CD25+, около 50% были CD127+ и все CD25+ клетки коэкспрессировали CD127. При этом CD4+ FoxP3+ Т-клетки в данных биопсиях обнаружены не были, в то время как в биопсиях лимфатических узлов тех же больных, взятых в качестве контрольной ткани, CD4+ FoxP3+ Т-клетки были выявлены.

В исследованиях Valloton L. et al. [28] также было продемонстрировано, что у реципиентов почки с признаками хронической дисфункции трансплантата (уровень сывороточного креатинина более 160 мкм/л), но без признаков гуморального отторжения, доля Tact-клеток памяти (CD4+ CD25<sup>hi</sup> CD45RO+ CD127<sup>hi</sup>) была достоверно ниже, чем при отторжении.

При исследовании влияния различных условий иммуносупрессии на уровень всей CD4+CD25<sup>hi</sup>-популяции и соотношения Tact/Treg внутри этой популяции у реципиентов почки было отмечено, что уровни как общей CD4+CD25<sup>hi</sup>-популяции, так и Treg-популяции (CD4+ CD25<sup>hi</sup>+ FoxP3+CD127<sup>low</sup>) были снижены по сравнению с предтрансплантационным уровнем как у пациентов со стандартной двух- или трехкомпонентной иммуносупрессией на основе ингибиторов кальциневрина (циклоспорин или такролимус), так и без них (низкие дозы преднизона или преднизон и микофенолат мофетил). Это, по-видимому, связано с прямым влиянием ингибиторов кальциневрина на активацию Т-клеток. Подобный эффект ингибиторов кальциневрина был отмечен и другими авторами [29]. Использование в схеме иммуносупрессии сиролимуса защищает Treg-популяцию. При этом доля Treg среди CD4+CD25<sup>hi</sup> лимфоцитов у пациентов со стабильной функцией трансплантата хотя и снижалась по сравнению с дооперационным уровнем, но была достоверно выше, чем при иммуносупрессии на основе ингибиторов кальциневрина без использования сиролимуса. Блокирование сиролимусом (рапамицином) активации Т-эффекторов и усиление этим препаратом образования Treg было также продемонстрировано Chen J. et al. *in vitro* [30]. При этом процент Tact при иммуносупрессии без ингибиторов кальциневрина как без, так и с добавлением сиролимуса остается близким к нормальным значениям, а при использовании ингибиторов кальциневрина достоверно повышается, при этом наибольший процент Tact-клеток определялся у пациентов с признаками хронического отторжения.

Выше-изложенные результаты, по мнению авторов, могут служить научным обоснованием целесообразности применения в клинической практике мониторинга Tact-эффекторов в популяции CD4+CD25<sup>hi</sup> Т-лимфоцитов, как для диагностики хронического отторжения, так и для контроля за состоянием трансплантата при разработке стратегии минимизации или изменений схемы иммуносупрессии, а также при выявлении спонтанно толерантных реципиентов.

## **2. Роль Th17 при формировании иммунного ответа на трансплантат. Пластичность и функциональный антагонизм Th17 и Treg лимфоцитов**

Основными подклассами CD4+ Th – эффекторов, обладающих провоспалительным действием, являются Th1, Th2 и Th17. Если о первых двух популяциях хелперов, их роли в формировании иммунного ответа, условиях дифференцировки и взаимного влияния известно уже достаточно много и

давно [31], то пул Th17 еще недостаточно охарактеризован, и поэтому роль этих клеток в развитии воспаления и повреждения органов при трансплантации в настоящее время активно изучается [32, 33].

Th17 являются активными продуцентами IL-17 (провоспалительного цитокина), а основными индукторами их размножения и дифференцировки из наивных CD4+ Т-лимфоцитов являются TGF-β, IL-1β, IL-6, IL-21, IL-23 [34, 35]. В то же время INF-γ и IL4, необходимые для дифференцировки Th1 и Th2 и развития соответствующих типов иммунного ответа, подавляют развитие Th17 [36]. Активированные Th17 секретируют интерлейкины (IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, TNF-α), которые расширяют развитие воспаления путем индукции других провоспалительных медиаторов для привлечения других лейкоцитов (в основном нейтрофилов) в зону воспаления [33].

Было показано, что Th17 участвуют в реализации воспалительного ответа преимущественно на внеклеточные микроорганизмы (бактерии и грибы) [37]. В последнее время активно обсуждается роль Th17 в развитии различных аутоиммунных заболеваний у человека (ревматоидного артрита, рассеянного склероза, системной красной волчанки и др.) [33]. Участие Th17 в канцерогенезе также является предметом современных исследований, но данные здесь наиболее противоречивы [38].

Фенотипическими признаками Th17 являются экспрессия транскрипционного фактора RORγt (мышь), RORα (человек), регулирующего продукцию IL-17, а в качестве поверхностных маркеров обсуждается одновременная экспрессия хемокиновых рецепторов CCR4 и CCR6. Acosta-Rodriguez E.U. et al. [39] показали, что не все клетки, экспрессирующие CCR6, являются Th17. Для классических Th17, экспрессирующих только IL-17, характерна одновременная экспрессия CCR4 и CCR6. Shah K. et al. [40] выявили четкую корреляцию между уровнем CD4+ IL-17+ и CD4+ CCR4+ CCR6+ Т-лимфоцитов в периферической крови больных системной красной волчанкой.

В настоящее время в литературе широко обсуждается участие Th17, не только при развитии многих хронических воспалительных заболеваний, но и при развитии отторжения трансплантированных органов [41, 42]. Однако полученные данные порой противоречивы и неоднозначны в трактовке. До недавнего времени предполагали, что центральную роль в развитии острого отторжения аллотрансплантата играют Th1 и продуцируемый ими INF-γ. В последнее время появились как экспериментальные, так и клинические данные, свидетельствующие о том, что INF-γ не является абсолютно необходимым цитокином для развития отторжения [43]. В то же время появилось много работ, свидетель-

ствующих об участии IL-17 Th17 в развитии острого и хронического отторжения, как в опытах на животных, так и в клинической практике, и их взаимодействии с Th1.

При ксенотрансплантации периферических нервов от крысы к мышши было продемонстрировано участие Th1 и Th17 в развитии острого отторжения вопреки мнению об их функциональном антагонизме. При развитии острого отторжения количество мононуклеарных INF- $\gamma$  и IL-17-продуцирующих клеток вокруг трансплантата было увеличено, и отторжение удавалось подавлять, нейтрализуя INF- $\gamma$  и IL-17 с помощью антител [44].

На модели алло и изотрансплантации почки у мышши Li T. et al. [45] выявили значительно более высокий уровень IL-17 в плазме крови по сравнению с INF- $\gamma$  на третий день после аллотрансплантации, а по сравнению с изовариантом значительное увеличение INF- $\gamma$  и IL-17 на седьмой день. Количество Th1 и Th17 клеток, инфильтрирующих аллотрансплантат, также увеличивалось от 3-го к 7-му дню после трансплантации и было выше, чем при изотрансплантации.

При межлинейной пересадке сердца мышшам, дефектным по IL-17, продолжительность жизни трансплантата у 30% реципиентов увеличивалась более чем в четыре раза, а у 45% – примерно в два раза [46].

Достаточно аргументированным подтверждением участия Th17 в развитии отторжения являются эксперименты на генетически модифицированных мышшах. Так, острое отторжение сердечного трансплантата в случае полной несовместимости по MHC II у мышши, лишенной Th1 (отсутствие транскрипционного фактора T-bet) было ускорено по сравнению с обычными мышшами. При этом гистологические признаки васкулопатии совпадали с увеличением IL-17-продуцирующих лимфоцитов и нейтрофилов (47), а нейтрализация IL-17 и IL-6 блокировала отторжение.

В опытах Itoh S. et al. [46] при аллотрансплантации сердца IL-17<sup>-/-</sup>-дефицитным мышшам было показано, что срок выживания трансплантата увеличивается по сравнению с обычными мышшами, и при этом увеличивалось количество Treg в аллотрансплантате, а уровень провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) и хемокинов в гомогенатах аллотрансплантатов у IL-17<sup>-/-</sup>-дефицитных мышши значительно снижался. Между тем уровень INF- $\gamma$ , IL-10, IL-23 и TGF- $\beta$  был одинаковым по сравнению с обычными мышшами. Было показано, что IL-17 усиливает острое отторжение за счет влияния на уровень локального воспаления, но не за счет усиления аллоантигенспецифического T-клеточного ответа в лимфоузлах.

При аллотрансплантации печени у крыс Xie X. et al. [48] на пятый и десятый дни после пересадки

при гистологически подтвержденном остром отторжении наблюдали усиленную инфильтрацию аллотрансплантата IL-17 позитивными клетками. Уровень CD4<sup>+</sup> IL-17<sup>+</sup>-лимфоцитов в периферической крови оказался значительно и достоверно выше при аллотрансплантации по сравнению с контрольной группой (изотрансплантация). Уровень IL-17, IL-6 в гомогенате трансплантатов печени и плазме крови также был выше, чем в контрольной группе, а уровень TGF- $\beta$ , повышенный в гомогенате, в плазме оказался сниженным. При этом концентрация mRNA IL-17, IL-21, IL-23 в аллотрансплантатах была повышена по сравнению с контрольной группой. Кроме того, в аллотрансплантатах печени были выявлены в большом количестве IL-8<sup>+</sup> и миелопероксидаза-положительные клетки. IL-8 является нейтрофил-мобилизирующим цитокином, а миелопероксидаза – их маркером. Полученные факты в совокупности с имеющимися представлениями об условиях дифференцировки и размножения Th17, по мнению авторов, могут служить убедительным подтверждением участия Th17 в развитии острого отторжения при аллотрансплантации печени.

Fabrega E. et al. [49], обследуя две группы реципиентов печени (с признаками острого отторжения и без) в первый и седьмой дни после трансплантации, а также на 12–18-й дни после операции при заборе биопсийного материала выявили повышенный уровень IL-17 и IL-23 в плазме крови при морфологической диагностике острого криза отторжения по сравнению с уровнем этих цитокинов у реципиентов со стабильной функцией трансплантата. Более того, уровень IL-17 и IL-23 при стабильной функции трансплантата от первого к седьмому дню после трансплантации снижался, при этом у всех реципиентов печени он оставался более высоким по сравнению со здоровыми людьми. По мнению авторов, полученные результаты могут служить косвенным подтверждением участия Th17 в развитии острого отторжения, т. к. они являются основными продуцентами IL-17, а выработка IL-23 необходима для стабилизации и увеличения Th17-популяции. По данным Vanaudenaerde V.M. et al. [50], при остром отторжении легочного трансплантата также наблюдается повышение уровня IL-17.

Chung B.H. et al. [51] при исследовании клеточной инфильтрации в биопсийном материале почечных трансплантатов показали, что степень инфильтрации Th17 и отношение Treg/Th17-клеток, инфильтрирующих трансплантат, коррелировали со степенью дисфункции почечного трансплантата и повреждения его ткани при остром отторжении. Вместе с этим усиленную инфильтрацию Th17-клетками наблюдали и у пациентов с признаками хронического отторжения почки (при интестинциальном фиброзе и тубулярной атрофии) [52].

При исследовании уровня Th17 в периферической крови 76 реципиентов печени было выявлено, что у 17 из них с документированным острым отторжением концентрация CD4+ IL-17+-лимфоцитов была достоверно выше по сравнению с группой без отторжения и положительно коррелировала со степенью отторжения [53].

Однако накопленные экспериментальные и клинические данные, касающиеся участия IL-17 и Th17 в развитии отторжения, пока не позволяют точно определить их роль в этом процессе, особенно в присутствии всего набора иммунных клеток, тем более что IL-17 могут продуцировать не только Th17 [42]. Вместе с тем уже имеющиеся, хотя и косвенные факты участия IL-17 и Th17 в развитии аллоиммунного ответа на трансплантат указывают на необходимость дальнейшего изучения путей регуляции Th17 – опосредованного иммунного ответа, как с помощью естественных аутомеханизмов (Treg-клетками), так и при традиционно применяемых в трансплантологии коктейлей из иммуносупрессивных препаратов (ингибиторов кальциневрина, микофеноловой кислоты, кортикостероидов).

В последних работах Chung B.H. et al. [54] при исследовании периферической крови реципиентов почки, получающих трехкомпонентную иммуносупрессию плюс базиликсимаб, выявили, что уровень Th17 постепенно повышался от 1-го к 3-му месяцу после трансплантации в отличие от Th1 и Th2 эффекторных популяций. При этом клинический статус реципиентов в этот период не изменялся. Степень прироста Th17 ( $\Delta$  Th17) к третьему месяцу после трансплантации по сравнению с дооперационным уровнем обратно коррелировала с функцией трансплантата через 1 год после операции, а в отдаленные сроки более высокому уровню Th17 соответствовала более выраженная степень дисфункции трансплантата. При исследовании *ex vivo* супрессивного эффекта такролимуса на Th1, Th2 и Th17-популяции лимфоцитов из периферической крови реципиентов почки через 3 месяца после операции оказалось, что такролимус не оказывает супрессивного воздействия на Th17-популяцию даже в больших концентрациях (1 нг/мл). Отсутствие супрессивного эффекта ингибиторов кальциневрина на Th17-популяцию было продемонстрировано и на модели трансплантации сердца у животных [55]. Подобные результаты описаны и в работах других исследователей [56, 57].

Однако в литературе имеются и противоположные данные о действии ингибиторов кальциневрина на популяцию Th17. Так, Zhang C. et al. [58] показали, что циклоспорин А подавляет продукцию IL-17 клетками памяти Th17 у здоровых людей и больных ревматоидным артритом. Ингибирующий эффект циклоспорина А на транскрипцию Th17-связанных

генов клеток периферической крови продемонстрирован также у больных псориазом [59].

В работах Abadja F. et al. [60] на модели активации CD4+-лимфоцитов человека *in vitro* сравнивали влияние микофеноловой кислоты и такролимуса на транскрипцию генов, связанных с основными популяциями Т-клеток, и продукцию IL-17. Было показано, что микофеноловая кислота и такролимус оказывают сходное антипролиферативное действие на эти клетки, подавляя транскрипцию Th1 генов и сохраняя отношение Treg/Th2. Хотя после активации и микофеноловая кислота, и такролимус подавляли транскрипцию Th17-генов, микофеноловая кислота оказывала более выраженный ингибирующий эффект на продукцию IL-17. У реципиентов почки микофеноловая кислота в совокупности с минимальными дозами такролимуса обеспечивает более низкий уровень IL-17 в крови, чем один такролимус в стандартных дозах. Однако есть и противоположное мнение о действии микофеноловой кислоты [56].

Другой антипролиферативный препарат – сиролимус (рапамицин) способен подавлять дифференцировку Th17 и продукцию IL-17, усиливая при этом дифференцировку Treg [61].

Следует, однако, отметить, что данных, касающихся действия применяемых в клинике иммуносупрессантов на Th17 эффекторное звено иммунного ответа, недостаточно, и они противоречивы. Это может быть обусловлено тем, что большинство исследований было проведено *in vitro* в культуре клеток, и поэтому их интерпретация, а также перенос полученных данных в клинику затруднены, так как используемые дозы препаратов в культуре не могут соответствовать организменным, и монотерапия в клинических условиях, как правило, не применяется.

Еще одним препятствием для осуществления контроля Th17-опосредованной реакции на аллотрансплантат является их сниженная по сравнению с Th1 и Th2-лимфоцитами чувствительность к супрессорному воздействию собственных (аутологических) регуляторных клеток. В тестах *in vitro* было продемонстрировано, что Treg ингибировали пролиферацию Th1 и Th2-популяций ауто CD4+ Т-лимфоцитов, а Th17 оставались резистентными [62, 63]. Benghiat F.S. et al. [64] показали, что в смешанной культуре лимфоцитов, не совместимых по МНС II, поликлональные натуральные Treg подавляли продукцию INF- $\gamma$ , IL-2 и IL-13 CD4+ Т-лимфоцитами, но усиливали продукцию IL-17 дозозависимым образом. Подобный эффект наблюдали и на различных моделях аутоиммунных заболеваний (сахарный диабет I типа, энцефаломиелит, гастрит) [63, 65]. Однако в работе Braun R.K. et al. [66] показано, что в отличие от поликлональных

Treg антигенспецифические Treg могут подавлять IL-17-опосредованное острое отторжение легочного трансплантата у мышей. Способность антигенспецифических Treg подавлять Th17-индуцированный иммунный ответ продемонстрирована и другими исследователями [67].

Особый интерес для трансплантологии имеет изучение свойства пластичности Th17 и Treg. Известно, что хотя Treg с иммуносупрессивными свойствами являются функциональными антагонистами провоспалительным Th17, их программы дифференцировки перекрещиваются. Так, было показано, что TGF- $\beta$  индуцирует экспрессию специфических транскрипционных факторов как Treg (FoxP3), так и Th17 (ROR $\gamma$ t). В отсутствие IL-6 FoxP3 подавляет экспрессию ROR $\gamma$ t, обуславливая формирование Treg. Однако в присутствии IL-6 ROR $\gamma$ t освобождается из-под супрессии FoxP3, формируя фенотип Th17 [68]. Помимо образования Th17 из наивных CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов при специфических условиях микроокружения возможна конверсия CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> FoxP3<sup>+</sup> Treg в IL-17-продуцирующие клетки. Это было продемонстрировано как в условиях *in vitro* [69], так и *in vivo* [70]. При этом могут образовываться промежуточные фенотипы, т. е. FoxP3<sup>+</sup>-клетки, продуцирующие IL-17, и Th17, экспрессирующие FoxP3, что свидетельствует о поэтапности процесса конверсии. Вышеизложенное означает, что использование Treg для создания толерантности при аллотрансплантации органов, чему в последнее время посвящено много исследований, вызывает определенные опасения и может привести к нежелательному результату.

На примере трансплантации кожи у мышей при несовместимости по минорным антигенам Voker B. et al. [71] продемонстрировали главенствующую роль Th17-опосредованного иммунного ответа за счет привлечения нейтрофилов в качестве основных эффекторов развивающегося отторжения. При этом было убедительно показано *in vivo*, что при адаптивном переносе Treg совместно с аллоспецифичными по минорным антигенам T-лимфоцитами T-дефицитным мышам иммунный ответ при аллотрансплантации кожи сдвигается в сторону Th17-опосредованного ответа за счет превращения Treg в Th17.

Необходимо отметить, что, несмотря на большое количество данных об участии Th17 в процессе отторжения, точное место и роль этих клеток в сложном формирующемся иммунном ответе на аллотрансплантат с участием различных типов клеток еще не определены и требуют дальнейших исследований. Тем не менее уже имеющиеся данные о свойствах Th17 свидетельствуют, о необходимости контроля этой популяции клеток после трансплантации, так как повреждение органа при

заборе, консервации в нефизиологических средах, после хирургической травмы и реперфузионного повреждения приводят к высвобождению провоспалительных цитокинов и созданию условий, при которых Treg могут превращаться в Th17, а применение Treg, предназначенных для терапевтических целей создания толерантности, может привести не к ослаблению, а к усилению воспаления, поскольку Th17 обладают сниженной чувствительностью к регуляции со стороны аутологических Treg [62–64]. Между тем, несмотря на необходимость контроля Th17 при трансплантации, осуществление прямого контроля этих клеток затруднено из-за отсутствия специфичных для Th17 поверхностных маркеров.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Осуществление информационно значимого иммунологического контроля состояния трансплантата в организме реципиента, особенно в отдаленные сроки после трансплантации, стало наиболее актуальной проблемой современной трансплантологии. Иммунологический мониторинг клеток, цитокинов и других биорегуляторных молекул в крови каждого реципиента имеет ряд преимуществ перед гистологическим контролем трансплантата, так как он неинвазивен и создает потенциальные возможности для индивидуальной комплексной динамической оценки состояния про- и противовоспалительных звеньев иммунитета, для выбора индивидуальной тактики лечения, оценки его эффективности и прогнозирования судьбы трансплантата. Для внедрения комплексного иммунологического мониторинга в практику трансплантологии необходимы дальнейшие экспериментальные и клинические исследования по выявлению наиболее информативных иммунологических параметров и клеточных маркеров, степень изменения которых высоко коррелирует с состоянием трансплантата. При выборе клеточных маркеров следует с особым вниманием отнестись к характеристике CD4<sup>+</sup> T-лимфоцитов и определению соотношения их различных популяций в периферической крови (Treg, Th17, Tact-клетки памяти CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup>CD45RO<sup>+</sup>CD127<sup>hi</sup>), так как именно они являются основными участниками ответа иммунной системы организма на трансплантат.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Heidt S., Wood K.J. Biomarkers of operational tolerance in solid organ transplantation. *Expert Opin Med Diagn.* 2012 Jul; 6 (4): 281–293.
2. Lozano J.J., Pallier A., Martinez-Llordella M., Danger R., López M., Giral M., Londoño M.C., Rimola A., Soullou J.P., Brouard S., Sánchez-Fueyo A. Comparison of transcriptional and blood cell-phenotypic markers

- between operationally tolerant liver and kidney recipients. *Am. J. Transplant.* 2011 Sep; 11 (9): 1916–1926.
3. Martínez-Llordella M., Puig-Pey I., Orlando G., Ramoni M., Tisone G., Rimola A., Lerut J., Latinne D., Margarit C., Bilbao I., Brouard S., Hernández-Fuentes M., Soullillou J.P., Sánchez-Fueyo A. Multiparameter immune profiling of operational tolerance in liver transplantation. *Am. J. Transplant.* 2007 Feb; 7 (2): 309–319.
  4. Mazariegos G.V., Reyes J., Marino I.R., Demetris A.J., Flynn B., Irish W., McMichael J., Fung J.J., Starzl T.E. Weaning of immunosuppression in liver transplant recipients. *Transplantation.* 1997 Jan 27; 63 (2): 243–249.
  5. Pons J.A., Revilla-Nuin B., Baroja-Mazo A., Ramírez P., Martínez-Alarcón L., Sánchez-Bueno F., Robles R., Rios A., Aparicio P., Parrilla P. FoxP3 in peripheral blood is associated with operational tolerance in liver transplant patients during immunosuppression withdrawal. *Transplantation.* 2008 Nov 27; 86 (10): 1370–1378.
  6. Orlando G., Manzia T., Baiocchi L., Sanchez-Fueyo A., Angelico M., Tisone G. The Tor Vergata weaning off immunosuppression protocol in stable HCV liver transplant patients: the updated follow up at 78 months. *Transpl. Immunol.* 2008 Nov; 20 (1–2): 43–47.
  7. Eason J.D., Cohen A.J., Nair S., Alcantera T., Loss G.E. Tolerance: is it worth the risk? *Transplantation.* 2005 May 15; 79 (9): 1157–1159.
  8. Girlanda R., Rela M., Williams R., O'Grady J.G., Heaton N.D. Long-term outcome of immunosuppression withdrawal after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2005 May; 37 (4): 1708–1711.
  9. Онищенко Н.А., Артамонов С.Д., Крашенинников М.Е., Башкина Л.В., Никольская А.О. Индивидуальная устойчивость стереотипов иммунного реагирования и современные возможности их диагностики при трансплантации органов (иммуно-физиологический анализ проблемы). *Вестник трансплантологии и иск. органов.* 2013; 15 (2): 123–134.
  10. Feng S., Ekong U.D., Lobritto S.J., Demetris A.J., Roberts J.P., Rosenthal P., Alonso E.M., Philogene M.C., Ikle D., Poole K.M., Bridges N.D., Turka L.A., Tchao N.K. Complete immunosuppression withdrawal and subsequent allograft function among pediatric recipients of parental living donor liver transplants. *JAMA.* 2012 Jan 18; 307 (3): 283–293.
  11. Demetris A.J., Lunz J.G. 3rd, Randhawa P., Wu T., Nalesnik M., Thomson A.W. Monitoring of human liver and kidney allograft tolerance: a tissue/histopathology perspective. *Transpl. Int.* 2009 Jan; 22 (1): 120–141.
  12. Devlin J., Doherty D., Thomson L., Wong T., Donaldson P., Portmann B. Defining the outcome of immunosuppression withdrawal after liver transplantation. *Hepatology.* 1998; 27: 926–933.
  13. Wong T., Nouri-Aria K.T., Devlin J., Portmann B., Williams R. Tolerance and latent cellular rejection in long-term liver transplant recipients. *Hepatology.* 1998 Aug; 28 (2): 443–449.
  14. Bingaman A.W., Farber D.L. Memory T cells in transplantation: generation, function, and potential role in rejection. *Am. J. Transplant.* 2004 Jun; 4 (6): 846–852.
  15. Welsh R.M., Selin L.K. No one is naive: the significance of heterologous T-cell immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2002 Jun; 2 (6): 417–426.
  16. Strom T.B., Koulmanda M.J. Recently discovered T cell subsets cannot keep their commitments. *Am. Soc. Nephrol.* 2009 Aug; 20 (8): 1677–1680.
  17. Keever-Taylor C.A., Browning M.B., Johnson B.D., Truitt R.L., Bredeson C.N., Behn B., Tsao A. Rapamycin enriches for CD4(+) CD25(+) CD27(+) Foxp3(+) regulatory T cells in ex vivo-expanded CD25-enriched products from healthy donors and patients with multiple sclerosis. *Cytotherapy.* 2007; 9 (2): 144–157.
  18. Coenen J.J., Koenen H.J., van Rijssen E., Hilbrands L.B., Joosten I. Rapamycin, and not cyclosporin A, preserves the highly suppressive CD27+ subset of human CD4+CD25+ regulatory T cells. *Blood.* 2006 Feb 1; 107 (3): 1018–1023.
  19. Chadha R., Heidt S., Jones N.D., Wood K.J. Th17: contributors to allograft rejection and a barrier to the induction of transplantation tolerance? *Transplantation.* 2011 May 15; 91 (9): 939–945.
  20. Sakaguchi S., Sakaguchi N., Asano M., Itoh M., Toda M. Pillars article: immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor  $\alpha$ -chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J. Immunol.* 2011 Apr 1; 186 (7): 3808–3821.
  21. Hori S., Nomura T., Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science.* 2003 Feb 14; 299 (5609): 1057–1061.
  22. Muller Y.D., Seebach J.D., Bühler L.H., Pascual M., Goshayan D. Transplantation tolerance: Clinical potential of regulatory T cells. *Self/Nonself.* 2011 Jan; 2 (1): 26–34.
  23. Baecher-Allan C., Wolf E., Hafler D.A. Functional analysis of highly defined, FACS-isolated populations of human regulatory CD4+ CD25+ T cells. *Clin. Immunol.* 2005 Apr; 115 (1): 10–18.
  24. Liu W., Putnam A.L., Xu-Yu Z., Szot G.L., Lee M.R., Zhu S., Gottlieb P.A., Kapranov P., Gingeras T.R., Fazekas de St Groth B., Clayberger C., Soper D.M., Ziegler S.F., Bluestone J.A. CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4+ T reg cells. *J. Exp. Med.* 2006 Jul 10; 203 (7): 1701–1711.
  25. Seddiki N., Santner-Nanan B., Martinson J., Zaunders J., Sasson S., Landay A., Solomon M., Selby W., Alexander S.I., Nanan R., Kelleher A., Fazekas de St Groth B. Expression of interleukin (IL)-2 and IL-7 receptors discriminates between human regulatory and activated T cells. *J. Exp. Med.* 2006 Jul 10; 203 (7): 1693–1700.
  26. Sánchez-Fueyo A., Strom T.B. Immunologic basis of graft rejection and tolerance following transplantation of liver or other solid organs. *Gastroenterology.* 2011 Jan; 140 (1): 51–64.
  27. Codarri L., Vallotton L., Ciuffreda D., Venetz J.P., Garcia M., Hadaya K., Buhler L., Rotman S., Pascual M., Pantaleo G. Expansion and tissue infiltration of an allo-specific CD4+CD25+CD45RO+IL-7Ralphahigh cell population in solid organ transplant recipients. *J. Exp. Med.* 2007 Jul 9; 204 (7): 1533–1541.

28. Vallotton L., Hadaya K., Venetz J.P., Buehler L.H., Ciuffreda D., Nseir G., Codarri L., Villard J., Pantaleo G., Pascual M. Monitoring of CD4+CD25highIL-7Rahigh activated T cells in kidney transplant recipients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011 Aug; 6 (8): 2025–2033.
29. Schmidt-Lucke C., Aicher A., Romagnani P., Gareis B., Romagnani S., Zeiher A.M., Dimmeler S. Specific recruitment of CD4+CD25++ regulatory T cells into the allograft in heart transplant recipients. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2007 May; 292 (5): H2425–31.
30. Chen J.F., Gao J., Zhang D., Wang Z.H., Zhu J.Y. CD4+Foxp3+ regulatory T cells converted by rapamycin from peripheral CD4+CD25(-) naive T cells display more potent regulatory ability in vitro. *Chin. Med. J. (Engl).* 2010 Apr 5; 123 (7): 924–928.
31. Mosmann T.R., Cherwinski H., Bond M.W., Giedlin M.A., Coffman R.L. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J. Immunol.* 1986 Apr 1; 136 (7): 2348–2357.
32. Burrell B.E., Bishop D.K. Th17 cells and transplant acceptance. *Transplantation.* 2010 Nov 15; 90 (9): 945–948.
33. Afzali B., Lombardi G., Lechler R.I., Lord G.M. The role of T helper 17 (Th17) and regulatory T cells (Treg) in human organ transplantation and autoimmune disease. *Clin. Exp. Immunol.* 2007 Apr; 148 (1): 32–46.
34. Reiner S.L. Development in motion: helper T cells at work. *Cell.* 2007 Apr 6; 129 (1): 33–36.
35. Dong C. TH17 cells in development: an updated view of their molecular identity and genetic programming. *Nat. Rev. Immunol.* 2008 May; 8 (5): 337–348.
36. Wahl S.M., Mangan P.R., Harrington L.E., O'Quinn D.B., Helms W.S., Bullard D.C., Elson C.O., Hatton R.D., Schoeb T.R., Weaver C.T. Transforming growth factor-beta induces development of the T(H)17 lineage. *Nature.* 2006 May 11; 441 (7090): 231–234.
37. Puel A., Döffinger R., Natividad A., Chrabieh M., Barcenas-Morales G., Picard C., Cobat A., Ouachée-Chardin M., Toulon A., Bustamante J., Al-Muhsen S., Al-Owain M., Arkwright P.D., Costigan C., McConnell V., Cant A.J., Abinun M., Polak M., Bougnères P.F., Kumararatne D., Marodi L., Nahum A., Roifman C., Blanche S., Fischer A., Bodemer C., Abel L., Lilic D., Casanova J.L. Autoantibodies against IL-17A, IL-17F, and IL-22 in patients with chronic mucocutaneous candidiasis and autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J. Exp. Med.* 2010 Feb 15; 207 (2): 291–297.
38. Ji Y., Zhang W. Th17 cells: positive or negative role in tumor? *Cancer Immunol. Immunother.* 2010 Jul; 59 (7): 979–987.
39. Acosta-Rodriguez E.V., Rivino L., Geginat J., Jarrosay D., Gattorno M., Lanzavecchia A., Sallusto F., Napolitani G. Surface phenotype and antigenic specificity of human interleukin 17-producing T helper memory cells. *Nat. Immunol.* 2007 Jun; 8 (6): 639–646.
40. Shah K., Lee W.W., Lee S.H., Kim S.H., Kang S.W., Craft J., Kang I. Dysregulated balance of Th17 and Th1 cells in systemic lupus erythematosus. *Arthritis. Res. Ther.* 2010; 12 (2): R53.
41. Heidt S., Segundo D.S., Chadha R., Wood K.J. The impact of Th17 cells on transplant rejection and the induction of tolerance. *Curr. Opin Organ Transplant.* 2010 Aug; 15 (4): 456–461.
42. Abadja F., Sarraj B., Ansari M.J. Significance of T helper 17 immunity in transplantation. *Curr. Opin Organ Transplant.* 2012 Feb; 17 (1): 8–14.
43. Miura M., El-Sawy T., Fairchild R.L. Neutrophils mediate parenchymal tissue necrosis and accelerate the rejection of complete major histocompatibility complex-disparate cardiac allografts in the absence of interferon-gamma. *Am. J. Pathol.* 2003 Feb; 162 (2): 509–519.
44. Yu X., Jiang Y., Lu L., Gong X., Sun X., Xuan Z. A crucial role of IL-17 and IFN- $\gamma$  during acute rejection of peripheral nerve xenotransplantation in mice. *PLoS One.* 2012; 7 (3): e34419.
45. Li T., Si Z., Qi H., He Z., Li Y. IL-17 in the early diagnosis of acute renal allograft rejection in mice. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2011 Dec; 36 (12): 1147–1152.
46. Itoh S., Kimura N., Axtell R.C., Velotta J.B., Gong Y., Wang X., Kajiwarana N., Nambu A., Shimura E., Adachi H., Iwakura Y., Saito H., Okumura K., Sudo K., Steinman L., Robbins R.C., Nakae S., Fischbein M.P. Interleukin-17 accelerates allograft rejection by suppressing regulatory T cell expansion. *Circulation.* 2011 Sep 13; 124 (11): S187–196.
47. Yuan X., Paez-Cortez J., Schmitt-Knosalla I., D'Addio F., Mfarrej B., Donnarumma M., Habicht A., Clarkson M.R., Iacomini J., Glimcher L.H., Sayegh M.H., Ansari M.J. A novel role of CD4 Th17 cells in mediating cardiac allograft rejection and vasculopathy. *J. Exp. Med.* 2008 Dec 22; 205 (13): 3133–3144.
48. Xie X., Ye Y., Zhou L., Xie H., Jiang G., Feng X., He Y., Xie Q., Zheng S. Th17 promotes acute rejection following liver transplantation in rats. *J Zhejiang Univ-Sci B. Biomed & Biotechnol.* 2010; 11 (11): 819–827.
49. Fábrega E., López-Hoyos M., San Segundo D., Casafont F., Pons-Romero F. Changes in the serum levels of interleukin-17/interleukin-23 during acute rejection in liver transplantation. *Liver Transpl.* 2009 Jun; 15 (6): 629–633.
50. Vanaudenaerde B.M., De Vleeschauwer S.I., Vos R., Meyts I., Bullens D.M., Reynders V., Wuyts W.A., Van Raemdonck D.E., Dupont L.J., Verleden G.M. The role of the IL23/IL17 axis in bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Am. J. Transplant.* 2008 Sep; 8 (9): 1911–1920.
51. Chung B.H., Oh H.J., Piao S.G., Sun I.O., Kang S.H., Choi S.R., Park H.S., Choi B.S., Choi Y.J., Park C.W., Kim Y.S., Cho M.L., Yang C.W. Higher infiltration by Th17 cells compared with regulatory T cells is associated with severe acute T-cell-mediated graft rejection. *Exp. Mol Med.* 2011 Nov 30; 43 (11): 630–637.
52. Awasthi A., Murugaiyan G., Kuchroo V.K. Interplay between effector Th17 and regulatory T cells. *J. Clin. Immunol.* 2008 Nov; 28 (6): 660–670.
53. Fan H., Li L.X., Han D.D., Kou J.T., Li P., He Q. Increase of peripheral Th17 lymphocytes during acute cellular rejection in liver transplant recipients. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2012 Dec 15; 11 (6): 606–611.

54. Chung B.H., Kim K.W., Kim B.M., Piao S.G., Lim S.W., Choi B.S., Park C.W., Kim Y.S., Cho M.L., Yang C.W. Dysregulation of Th17 cells during the early post-transplant period in patients under calcineurin inhibitor based immunosuppression. *PLoS One*. 2012; 7 (7): e42011.
55. Syrjälä S.O., Keränen M.A., Tuuminen R., Nykänen A.I., Tammi M., Krebs R., Lemström K.B. Increased Th17 rather than Th1 alloimmune response is associated with cardiac allograft vasculopathy after hypothermic preservation in the rat. *J. Heart. Lung Transplant*. 2010 Sep; 29 (9): 1047–1057.
56. Liu Z., Yuan X., Luo Y., He Y., Jiang Y., Chen Z.K., Sun E. Evaluating the effects of immunosuppressants on human immunity using cytokine profiles of whole blood. *Cytokine*. 2009 Feb; 45 (2): 141–147.
57. Abadja F., Videcoq C., Alamartine E., Berthoux F., Mariat C. Differential effect of cyclosporine and mycophenolic acid on the human regulatory T cells and TH-17 cells balance. *Transplant. Proc.* 2009 Oct; 41 (8): 3367–3370.
58. Zhang C., Zhang J., Yang B., Wu C. Cyclosporin A inhibits the production of IL-17 by memory Th17 cells from healthy individuals and patients with rheumatoid arthritis. *Cytokine*. 2008 Jun; 42 (3): 345–352.
59. Haider A.S., Lowes M.A., Suárez-Fariñas M., Zaba L.C., Cardinale I., Khatcherian A., Novitskaya I., Wittkowski K.M., Krueger J.G. Identification of cellular pathways of «type 1», Th17 T cells, and TNF- and inducible nitric oxide synthase-producing dendritic cells in autoimmune inflammation through pharmacogenomic study of cyclosporine A in psoriasis. *J. Immunol.* 2008 Feb 1; 180 (3): 1913–1920.
60. Abadja F., Atemkeng S., Alamartine E., Berthoux F., Mariat C. Impact of mycophenolic acid and tacrolimus on Th17-related immune response. *Transplantation*. 2011 Aug 27; 92 (4): 396–403.
61. Kopf H., de la Rosa G.M., Howard O.M., Chen X. Rapamycin inhibits differentiation of Th17 cells and promotes generation of FoxP3+ T regulatory cells. *Int. Immunopharmacol.* 2007 Dec 15; 7 (13): 1819–1824.
62. Annunziato F., Cosmi L., Santarlasci V., Maggi L., Liotta F., Mazzinghi B., Parente E., Fili L., Ferri S., Frosali F., Giudizi F., Romagnani P., Parronchi P., Tonelli F., Maggi E., Romagnani S. Phenotypic and functional features of human Th17 cells. *J. Exp. Med.* 2007 Aug 6; 204 (8): 1849–1861.
63. Stummvoll G.H., DiPaolo R.J., Huter E.N., Davidson T.S., Glass D., Ward J.M., Shevach E.M. Th1, Th2, and Th17 effector T cell-induced autoimmune gastritis differs in pathological pattern and in susceptibility to suppression by regulatory T cells. *J. Immunol.* 2008 Aug 1; 181 (3): 1908–1916.
64. Benghiat F.S., Craciun L., De Wilde V., Dernies T., Kubjak C., Lhomme F., Goldman M., Le Moine A. IL-17 production elicited by allo-major histocompatibility complex class II recognition depends on CD25posCD4pos T cells. *Transplantation*. 2008 Apr 15; 85 (7): 943–949.
65. Van Y.H., Lee W.H., Ortiz S., Lee M.H., Qin H.J., Liu C.P. All-trans retinoic acid inhibits type 1 diabetes by T regulatory (Treg)-dependent suppression of interferon-gamma-producing T-cells without affecting Th17 cells. *Diabetes*. 2009 Jan; 58 (1): 146–155.
66. Braun R.K., Molitor-Dart M., Wigfield C., Xiang Z., Fain S.B., Jankowska-Gan E., Seroogy C.M., Burlingham W.J., Wilkes D.S., Brand D.D., Torrealba J., Love R.B. Transfer of tolerance to collagen type V suppresses T-helper-cell-17 lymphocyte-mediated acute lung transplant rejection. *Transplantation*. 2009 Dec 27; 88 (12): 1341–1348.
67. Huter E.N., Stummvoll G.H., DiPaolo R.J., Glass D.D., Shevach E.M. Cutting edge: antigen-specific TGF beta-induced regulatory T cells suppress Th17-mediated autoimmune disease. *J. Immunol.* 2008 Dec 15; 181 (12): 8209–8213.
68. Zhou L., Lopes J.E., Chong M.M., Ivanov I.I., Min R., Victora G.D., Shen Y., Du J., Rubtsov Y.P., Rudensky A.Y., Ziegler S.F., Littman D.R. TGF-beta-induced Foxp3 inhibits T(H)17 cell differentiation by antagonizing RORgamma function. *Nature*. 2008 May 8; 453 (7192): 236–240.
69. Afzali B., Mitchell P., Lechler R.I., John S., Lombardi G. Translational mini-review series on Th17 cells: induction of interleukin-17 production by regulatory T cells. *Clin. Exp. Immunol.* 2010 Feb; 159 (2): 120–130.
70. Lundgren A., Strömberg E., Sjöling A., Lindholm C., Enarsson K., Edebo A., Johnsson E., Suri-Payer E., Larsson P., Rudin A., Svennerholm A.M., Lundin B.S. Mucosal FOXP3-expressing CD4+ CD25high regulatory T cells in Helicobacter pylori-infected patients. *Infect. Immun.* 2005 Jan; 73 (1): 523–531.
71. Vokaer B., Van Rompaey N., Lemaître P.H., Lhomme F., Kubjak C., Benghiat F.S., Iwakura Y., Petein M., Field K.A., Goldman M., Le Moine A., Charbonnier L.M. Critical role of regulatory T cells in Th17-mediated minor antigen-disparate rejection. *J. Immunol.* 2010 Sep 15; 185 (6): 3417–3425.

## REFERENCES

1. Heidt S., Wood K.J. Biomarkers of operational tolerance in solid organ transplantation. *Expert Opin Med Diagn.* 2012 Jul; 6 (4): 281–293.
2. Lozano J.J., Pallier A., Martinez-Llordella M., Danger R., López M., Giral M., Londoño M.C., Rimola A., Soulillou J.P., Brouard S., Sánchez-Fueyo A. Comparison of transcriptional and blood cell-phenotypic markers between operationally tolerant liver and kidney recipients. *Am. J. Transplant.* 2011 Sep; 11 (9): 1916–1926.
3. Martínez-Llordella M., Puig-Pey I., Orlando G., Ramoni M., Tisone G., Rimola A., Lerut J., Latinne D., Margarit C., Bilbao I., Brouard S., Hernández-Fuentes M., Soulillou J.P., Sánchez-Fueyo A. Multiparameter immune profiling of operational tolerance in liver transplantation. *Am. J. Transplant.* 2007 Feb; 7 (2): 309–319.
4. Mazariegos G.V., Reyes J., Marino I.R., Demetris A.J., Flynn B., Irish W., McMichael J., Fung J.J., Starzl T.E. Weaning of immunosuppression in liver transplant recipients. *Transplantation*. 1997 Jan 27; 63 (2): 243–249.
5. Pons J.A., Revilla-Nuin B., Baroja-Mazo A., Ramírez P., Martínez-Alarcón L., Sánchez-Bueno F., Robles R., Rios A., Aparicio P., Parrilla P. FoxP3 in peripheral blood is associated with operational tolerance in liver

- transplant patients during immunosuppression withdrawal. *Transplantation*. 2008 Nov 27; 86 (10): 1370–1378.
6. Orlando G., Manzia T., Baiocchi L., Sanchez-Fueyo A., Angelico M., Tisone G. The Tor Vergata weaning off immunosuppression protocol in stable HCV liver transplant patients: the updated follow up at 78 months. *Transpl. Immunol.* 2008 Nov; 20 (1–2): 43–47.
  7. Eason J.D., Cohen A.J., Nair S., Alcantera T., Loss G.E. Tolerance: is it worth the risk? *Transplantation*. 2005 May 15; 79 (9): 1157–1159.
  8. Girlanda R., Rela M., Williams R., O'Grady J.G., Heaton N.D. Long-term outcome of immunosuppression withdrawal after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2005 May; 37 (4): 1708–1711.
  9. Onishchenko N.A., Artamonov S.D., Krasheninnikov M.E., Bashkina L.V., Nicolskay A.O. Individual stability of stereotypes of immune reacting and modern possibilities of their diagnostics at organ transplantation (immuno-physiological analysis of a problem). *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2013; 15 (2): 123–134 (in rus).
  10. Feng S., Ekong U.D., Lobritto S.J., Demetris A.J., Roberts J.P., Rosenthal P., Alonso E.M., Philogene M.C., Ikle D., Poole K.M., Bridges N.D., Turka L.A., Tchao N.K. Complete immunosuppression withdrawal and subsequent allograft function among pediatric recipients of parental living donor liver transplants. *JAMA*. 2012 Jan 18; 307 (3): 283–293.
  11. Demetris A.J., Lunz J.G. 3rd, Randhawa P., Wu T., Nalesnik M., Thomson A.W. Monitoring of human liver and kidney allograft tolerance: a tissue/histopathology perspective. *Transpl. Int.* 2009 Jan; 22 (1): 120–141.
  12. Devlin J., Doherty D., Thomson L., Wong T., Donaldson P., Portmann B. Defining the outcome of immunosuppression withdrawal after liver transplantation. *Hepatology*. 1998; 27: 926–933.
  13. Wong T., Nouri-Aria K.T., Devlin J., Portmann B., Williams R. Tolerance and latent cellular rejection in long-term liver transplant recipients. *Hepatology*. 1998 Aug; 28 (2): 443–449.
  14. Bingaman A.W., Farber D.L. Memory T cells in transplantation: generation, function, and potential role in rejection. *Am. J. Transplant.* 2004 Jun; 4 (6): 846–852.
  15. Welsh R.M., Selin L.K. No one is naive: the significance of heterologous T-cell immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2002 Jun; 2 (6): 417–426.
  16. Strom T.B., Koulmanda M.J. Recently discovered T cell subsets cannot keep their commitments. *Am. Soc. Nephrol.* 2009 Aug; 20 (8): 1677–1680.
  17. Keever-Taylor C.A., Browning M.B., Johnson B.D., Truitt R.L., Bredeson C.N., Behn B., Tsao A. Rapamycin enriches for CD4(+) CD25(+) CD27(+) Foxp3(+) regulatory T cells in ex vivo-expanded CD25-enriched products from healthy donors and patients with multiple sclerosis. *Cytotherapy*. 2007; 9 (2): 144–157.
  18. Coenen J.J., Coenen H.J., van Rijssen E., Hilbrands L.B., Joosten I. Rapamycin, and not cyclosporin A, preserves the highly suppressive CD27+ subset of human CD4+CD25+ regulatory T cells. *Blood*. 2006 Feb 1; 107 (3): 1018–1023.
  19. Chadha R., Heidt S., Jones N.D., Wood K.J. Th17: contributors to allograft rejection and a barrier to the induction of transplantation tolerance? *Transplantation*. 2011 May 15; 91 (9): 939–945.
  20. Sakaguchi S., Sakaguchi N., Asano M., Itoh M., Toda M. Pillars article: immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor  $\alpha$ -chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J. Immunol.* 2011 Apr 1; 186 (7): 3808–3821.
  21. Hori S., Nomura T., Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science*. 2003 Feb 14; 299 (5609): 1057–1061.
  22. Muller Y.D., Seebach J.D., Bühler L.H., Pascual M., Golshayan D. Transplantation tolerance: Clinical potential of regulatory T cells. *Self Nonself*. 2011 Jan; 2 (1): 26–34.
  23. Baecher-Allan C., Wolf E., Hafler D.A. Functional analysis of highly defined, FACS-isolated populations of human regulatory CD4+ CD25+ T cells. *Clin. Immunol.* 2005 Apr; 115 (1): 10–18.
  24. Liu W., Putnam A.L., Xu-Yu Z., Szot G.L., Lee M.R., Zhu S., Gottlieb P.A., Kapranov P., Gingeras T.R., Fazekas de St Groth B., Clayberger C., Soper D.M., Ziegler S.F., Bluestone J.A. CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4+ T reg cells. *J. Exp. Med.* 2006 Jul 10; 203 (7): 1701–1711.
  25. Seddiki N., Santner-Nanan B., Martinson J., Zaunders J., Sasson S., Landay A., Solomon M., Selby W., Alexander S.I., Nanan R., Kelleher A., Fazekas de St Groth B. Expression of interleukin (IL)-2 and IL-7 receptors discriminates between human regulatory and activated T cells. *J. Exp. Med.* 2006 Jul 10; 203 (7): 1693–1700.
  26. Sánchez-Fueyo A., Strom T.B. Immunologic basis of graft rejection and tolerance following transplantation of liver or other solid organs. *Gastroenterology*. 2011 Jan; 140 (1): 51–64.
  27. Codarri L., Vallotton L., Ciuffreda D., Venetz J.P., Garcia M., Hadaya K., Buhler L., Rotman S., Pascual M., Pantaleo G. Expansion and tissue infiltration of an allo-specific CD4+CD25+CD45RO+IL-7R $\alpha$ high cell population in solid organ transplant recipients. *J. Exp. Med.* 2007 Jul 9; 204 (7): 1533–1541.
  28. Vallotton L., Hadaya K., Venetz J.P., Buehler L.H., Ciuffreda D., Nseir G., Codarri L., Villard J., Pantaleo G., Pascual M. Monitoring of CD4+CD25highIL-7R $\alpha$ high activated T cells in kidney transplant recipients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011 Aug; 6 (8): 2025–2033.
  29. Schmidt-Lucke C., Aicher A., Romagnani P., Gareis B., Romagnani S., Zeiher A.M., Dimmeler S. Specific recruitment of CD4+CD25++ regulatory T cells into the allograft in heart transplant recipients. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2007 May; 292 (5): H2425–31.
  30. Chen J.F., Gao J., Zhang D., Wang Z.H., Zhu J.Y. CD4+Foxp3+ regulatory T cells converted by rapamycin from peripheral CD4+CD25(-) naive T cells display more potent regulatory ability in vitro. *Chin. Med. J. (Engl)*. 2010 Apr 5; 123 (7): 924–928.

31. Mosmann T.R., Cherwinski H., Bond M.W., Giedlin M.A., Coffman R.L. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J. Immunol.* 1986 Apr 1; 136 (7): 2348–2357.
32. Burrell B.E., Bishop D.K. Th17 cells and transplant acceptance. *Transplantation.* 2010 Nov 15; 90 (9): 945–948.
33. Afzali B., Lombardi G., Lechler R.I., Lord G.M. The role of T helper 17 (Th17) and regulatory T cells (Treg) in human organ transplantation and autoimmune disease. *Clin. Exp. Immunol.* 2007 Apr; 148 (1): 32–46.
34. Reiner S.L. Development in motion: helper T cells at work. *Cell.* 2007 Apr 6; 129 (1): 33–36.
35. Dong C. TH17 cells in development: an updated view of their molecular identity and genetic programming. *Nat. Rev. Immunol.* 2008 May; 8 (5): 337–348.
36. Wahl S.M., Mangan P.R., Harrington L.E., O'Quinn D.B., Helms W.S., Bullard D.C., Elson C.O., Hatton R.D., Schoeb T.R., Weaver C.T. Transforming growth factor-beta induces development of the T(H)17 lineage. *Nature.* 2006 May 11; 441 (7090): 231–234.
37. Puel A., Döffinger R., Natividad A., Chrabieh M., Barcenas-Morales G., Picard C., Cobat A., Ouachée-Chardin M., Toulon A., Bustamante J., Al-Muhsen S., Al-Owain M., Arkwright P.D., Costigan C., McConnell V., Cant A.J., Abinun M., Polak M., Bougnères P.F., Kumararatne D., Marodi L., Nahum A., Roifman C., Blanche S., Fischer A., Bodemer C., Abel L., Lilic D., Casanova J.L. Autoantibodies against IL-17A, IL-17F, and IL-22 in patients with chronic mucocutaneous candidiasis and autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J. Exp. Med.* 2010 Feb 15; 207 (2): 291–297.
38. Ji Y., Zhang W. Th17 cells: positive or negative role in tumor? *Cancer Immunol Immunother.* 2010 Jul; 59 (7): 979–987.
39. Acosta-Rodriguez E.V., Rivino L., Geginat J., Jarrossay D., Gattorno M., Lanzavecchia A., Sallusto F., Napolitani G. Surface phenotype and antigenic specificity of human interleukin 17-producing T helper memory cells. *Nat. Immunol.* 2007 Jun; 8 (6): 639–646.
40. Shah K., Lee W.W., Lee S.H., Kim S.H., Kang S.W., Craft J., Kang I. Dysregulated balance of Th17 and Th1 cells in systemic lupus erythematosus. *Arthritis. Res. Ther.* 2010; 12 (2): R53.
41. Heidt S., Segundo D.S., Chadha R., Wood K.J. The impact of Th17 cells on transplant rejection and the induction of tolerance. *Curr. Opin Organ Transplant.* 2010 Aug; 15 (4): 456–461.
42. Abadja F., Sarraj B., Ansari M.J. Significance of T helper 17 immunity in transplantation. *Curr. Opin Organ Transplant.* 2012 Feb; 17 (1): 8–14.
43. Miura M., El-Sawy T., Fairchild R.L. Neutrophils mediate parenchymal tissue necrosis and accelerate the rejection of complete major histocompatibility complex-disparate cardiac allografts in the absence of interferon-gamma. *Am. J. Pathol.* 2003 Feb; 162 (2): 509–519.
44. Yu X., Jiang Y., Lu L., Gong X., Sun X., Xuan Z. A crucial role of IL-17 and IFN- $\gamma$  during acute rejection of peripheral nerve xenotransplantation in mice. *PLoS One.* 2012; 7 (3): e34419.
45. Li T., Si Z., Qi H., He Z., Li Y. IL-17 in the early diagnosis of acute renal allograft rejection in mice. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2011 Dec; 36 (12): 1147–1152.
46. Itoh S., Kimura N., Axtell R.C., Velotta J.B., Gong Y., Wang X., Kajiwaru N., Nambu A., Shimura E., Adachi H., Iwakura Y., Saito H., Okumura K., Sudo K., Steinman L., Robbins R.C., Nakae S., Fischbein M.P. Interleukin-17 accelerates allograft rejection by suppressing regulatory T cell expansion. *Circulation.* 2011 Sep 13; 124 (11): S187–196.
47. Yuan X., Paez-Cortez J., Schmitt-Knosalla I., D'Addio F., Mfarrej B., Donnarumma M., Habicht A., Clarkson M.R., Iacomini J., Glimcher L.H., Sayegh M.H., Ansari M.J. A novel role of CD4 Th17 cells in mediating cardiac allograft rejection and vasculopathy. *J. Exp. Med.* 2008 Dec 22; 205 (13): 3133–3144.
48. Xie X., Ye Y., Zhou L., Xie H., Jiang G., Feng X., He Y., Xie Q., Zheng S. Th17 promotes acute rejection following liver transplantation in rats. *J Zhejiang Univ-Sci B. Biomed & Biotechnol.* 2010; 11 (11): 819–827.
49. Fábrega E., López-Hoyos M., San Segundo D., Casafont F., Pons-Romero F. Changes in the serum levels of interleukin-17/interleukin-23 during acute rejection in liver transplantation. *Liver Transpl.* 2009 Jun; 15 (6): 629–633.
50. Vanaudenaerde B.M., De Vleeschauwer S.I., Vos R., Meyts I., Bullens D.M., Reynders V., Wuyts W.A., Van Raemdonck D.E., Dupont L.J., Verleden G.M. The role of the IL23/IL17 axis in bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Am. J. Transplant.* 2008 Sep; 8 (9): 1911–1920.
51. Chung B.H., Oh H.J., Piao S.G., Sun I.O., Kang S.H., Choi S.R., Park H.S., Choi B.S., Choi Y.J., Park C.W., Kim Y.S., Cho M.L., Yang C.W. Higher infiltration by Th17 cells compared with regulatory T cells is associated with severe acute T-cell-mediated graft rejection. *Exp. Mol. Med.* 2011 Nov 30; 43 (11): 630–637.
52. Awasthi A., Murugaiyan G., Kuchroo V.K. Interplay between effector Th17 and regulatory T cells. *J. Clin. Immunol.* 2008 Nov; 28 (6): 660–670.
53. Fan H., Li L.X., Han D.D., Kou J.T., Li P., He Q. Increase of peripheral Th17 lymphocytes during acute cellular rejection in liver transplant recipients. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2012 Dec 15; 11 (6): 606–611.
54. Chung B.H., Kim K.W., Kim B.M., Piao S.G., Lim S.W., Choi B.S., Park C.W., Kim Y.S., Cho M.L., Yang C.W. Dysregulation of Th17 cells during the early post-transplant period in patients under calcineurin inhibitor based immunosuppression. *PLoS One.* 2012; 7 (7): e42011.
55. Syrjälä S.O., Keränen M.A., Tuuminen R., Nykänen A.I., Tammi M., Krebs R., Lemström K.B. Increased Th17 rather than Th1 alloimmune response is associated with cardiac allograft vasculopathy after hypothermic preservation in the rat. *J. Heart. Lung Transplant.* 2010 Sep; 29 (9): 1047–1057.
56. Liu Z., Yuan X., Luo Y., He Y., Jiang Y., Chen Z.K., Sun E. Evaluating the effects of immunosuppressants on human immunity using cytokine profiles of whole blood. *Cytokine.* 2009 Feb; 45 (2): 141–147.
57. Abadja F., Videcoq C., Alamartine E., Berthouix F., Mariat C. Differential effect of cyclosporine and mycopheno-

- lic acid on the human regulatory T cells and TH-17 cells balance. *Transplant. Proc.* 2009 Oct; 41 (8): 3367–3370.
58. Zhang C., Zhang J., Yang B., Wu C. Cyclosporin A inhibits the production of IL-17 by memory Th17 cells from healthy individuals and patients with rheumatoid arthritis. *Cytokine.* 2008 Jun; 42 (3): 345–352.
59. Haider A.S., Lowes M.A., Suárez-Fariñas M., Zaba L.C., Cardinale I., Khatcherian A., Novitskaya I., Wittkowski K.M., Krueger J.G. Identification of cellular pathways of «type 1», Th17 T cells, and TNF- and inducible nitric oxide synthase-producing dendritic cells in autoimmune inflammation through pharmacogenomic study of cyclosporine A in psoriasis. *J. Immunol.* 2008 Feb 1; 180 (3):1913–1920.
60. Abadja F., Atemkeng S., Alamartine E., Berthoux F., Marriat C. Impact of mycophenolic acid and tacrolimus on Th17-related immune response. *Transplantation.* 2011 Aug 27; 92 (4): 396–403.
61. Kopf H., de la Rosa G.M., Howard O.M., Chen X. Rapamycin inhibits differentiation of Th17 cells and promotes generation of FoxP3+ T regulatory cells. *Int. Immunopharmacol.* 2007 Dec 15; 7 (13): 1819–1824.
62. Annunziato F., Cosmi L., Santarlasci V., Maggi L., Liotta F., Mazzinghi B., Parente E., Filì L., Ferri S., Frosali F., Giudizi F., Romagnani P., Parronchi P., Tonelli F., Maggi E., Romagnani S. Phenotypic and functional features of human Th17 cells. *J. Exp. Med.* 2007 Aug 6; 204 (8): 1849–1861.
63. Stummvoll G.H., DiPaolo R.J., Huter E.N., Davidson T.S., Glass D., Ward J.M., Shevach E.M. Th1, Th2, and Th17 effector T cell-induced autoimmune gastritis differs in pathological pattern and in susceptibility to suppression by regulatory T cells. *J. Immunol.* 2008 Aug 1; 181 (3): 1908–1916.
64. Benghiat F.S., Craciun L., De Wilde V., Dernies T., Kubjak C., Lhomme F., Goldman M., Le Moine A. IL-17 production elicited by allo-major histocompatibility complex class II recognition depends on CD25posCD4pos T cells. *Transplantation.* 2008 Apr 15; 85 (7): 943–949.
65. Van Y.H., Lee W.H., Ortiz S., Lee M.H., Qin H.J., Liu C.P. All-trans retinoic acid inhibits type 1 diabetes by T regulatory (Treg)-dependent suppression of interferon-gamma-producing T-cells without affecting Th17 cells. *Diabetes.* 2009 Jan; 58 (1): 146–155.
66. Braun R.K., Molitor-Dart M., Wigfield C., Xiang Z., Fain S.B., Jankowska-Gan E., Seroogy C.M., Burlingham W.J., Wilkes D.S., Brand D.D., Torrealba J., Love R.B. Transfer of tolerance to collagen type V suppresses T-helper-cell-17 lymphocyte-mediated acute lung transplant rejection. *Transplantation.* 2009 Dec 27; 88 (12): 1341–1348.
67. Huter E.N., Stummvoll G.H., DiPaolo R.J., Glass D.D., Shevach E.M. Cutting edge: antigen-specific TGF beta-induced regulatory T cells suppress Th17-mediated autoimmune disease. *J. Immunol.* 2008 Dec 15; 181 (12): 8209–8213.
68. Zhou L., Lopes J.E., Chong M.M., Ivanov I.I., Min R., Victora G.D., Shen Y., Du J., Rubtsov Y.P., Rudensky A.Y., Ziegler S.F., Littman D.R. TGF-beta-induced Foxp3 inhibits T(H)17 cell differentiation by antagonizing RORgamma function. *Nature.* 2008 May 8; 453 (7192): 236–240.
69. Afzali B., Mitchell P., Lechler R.I., John S., Lombardi G. Translational mini-review series on Th17 cells: induction of interleukin-17 production by regulatory T cells. *Clin. Exp. Immunol.* 2010 Feb; 159 (2): 120–130.
70. Lundgren A., Strömberg E., Sjöling A., Lindholm C., Enarsson K., Edebo A., Johnsson E., Suri-Payer E., Larsson P., Rudin A., Svennerholm A.M., Lundin B.S. Mucosal FOXP3-expressing CD4+ CD25high regulatory T cells in Helicobacter pylori-infected patients. *Infect. Immun.* 2005 Jan; 73 (1): 523–531.
71. Vokaer B., Van Rompaey N., Lemaître P.H., Lhomme F., Kubjak C., Benghiat F.S., Iwakura Y., Petein M., Field K.A., Goldman M., Le Moine A., Charbonnier L.M. Critical role of regulatory T cells in Th17-mediated minor antigen-disparate rejection. *J. Immunol.* 2010 Sep 15; 185 (6): 3417–3425.