Биомедицинская химия, 2015 том 61, вып. 5, с. 560-578.

УДК 616.1.\9-055.5
©Долгих

РОЛЬ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА В ИНДУКЦИИ ТОЛЕРАНТНОСТИ

М.С. Долгих

Научно-исследовательский институт трансплантологии и искусственных органов
имени академика В.И. Шумакова,
Москва, ул. Щукинская, 1; тел.: 499-190-42-67, 499-190-45-31;
эл. почта: Marindolgik@ya.ru

В обзоре рассмотрена роль врождённого иммунитета в механизмах толерантности и отторжения трансплантата, проанализирована роль клеток врождённого иммунитета (дендритных клеток, НК-клеток, тучных и других клеток) в этих процессах, а также пути создания толерогенных дендритных клеток с целью терапии отторжения трансплантата и создания толерантности.

Ключевые слова: толерантность, трансплантология, врождённый иммунитет, адаптивный иммунитет, клетки врождённого иммунитета

DOI: 10.18097/PBMC20156105560

ВВЕДЕНИЕ

Причины потери трансплантата связаны главным образом с иммуно-инициированными реакциями против ткани трансплантата. Влияние иммуносупрессии, выражающееся в повышении чувствительности к оппортунистическим инфекциям, в малигнизации и ускоренной кардиоваскулярной болезни, приводит к болезни и смерти реципиентов. Поэтому создание трансплантационной толерантности будет огромным вкладом в выживание аллотрансплантата и пациента [1].

Иммунологическая толерантность – это состояние ареактивности в отношении антигена. Её индуцирует предшествующий контакт с этим антигеном. Свойство различать “своё и чужое” приобретается в онтогенезе; все эпитопы (антигенные детерминанты), закодированные в ДНК организма, должны быть иммунологически определены как “свои”, все другие – как “чужие”.

Клинически толерантность в трансплантологии – это сохранение стабильной функции аллотрансплантата без клинически очевидной иммуносупрессии. Клиническая толерантность может включать как истинную толерантность (отсутствие какого-либо определяемого вредного иммунного ответа) так и оперативную толерантность – с некоторым иммунным ответом, который не вызывает воспаления и отторжения трансплантата. Примером оперативной толерантности являются многочисленные известные случаи, когда функции аллотрансплантата сохранялись после отмены иммуносупрессии [2].

Толерантность была достигнута на многих преклинических моделях грызунов, а также больших животных, включая собак, свиней и нечеловекообразных приматов [3-5]. Все попытки достигнуть толерантности у людей остаются пока экспериментальными [2, 5].

Оперативная толерантность достигается применением различных методов, таких как использование клеток аллотрансплантата для “воспитания” толерантности, использование гемопоэтических клеток, химеризма, тотального лимфоидного облучения, истощения лимфоцитов, костимуляторной блокады и манипуляции с тимусом. Эти методы направлены на адаптивную составляющую иммунной системы. В то же время становится всё более очевидным, что за классическими представлениями об участии Т- и В- лимфоцитов в отторжении трансплантата стоит огромная роль механизмов врожденного иммунитета и что как создание толерантности, так и реакции воспаления и отторжения аллотрансплантата активизируются с участием механизмов врожденного иммунитета.

Существенное отличие адаптивного (приобретённого) иммунитета от врождённого – способ распознавания чужого. В адаптивном иммунитете оно осуществляется при помощи молекул особого типа (иммуноглобулинов или других белков суперсемейства иммуноглобулинов).

При этом распознаются не паттерны (образы), как во врождённом иммунитете, а индивидуальные молекулы или небольшие группы сходных молекул, называемые антигенами. Адаптивный иммунитет высоко специфичен в отношении каждого конкретного возбудителя. Две главные характеристики приобретённого иммунитета – специфичность и иммунологическая память, в то время как филогенетически более древний врождённый иммунитет формируется в онтогенезе и менее специфичен, оперирует "образами" и не имеет иммунологической памяти [5].

Трансплантация может активировать разнообразные механизмы гуморального и клеточного иммунитета, как врожденного, так и адаптивного, так как Т-клетки распознают не только антигены чужеродных трансплантированных клеток (чужеродные молекулы МНС), но и антигены, например, их вирусов, если таковые имеются. Т-клетки главным образом ответственны за отторжение аллотрансплантата [5, 7].

Особая популяция Т-клеток, а именно регуляторные Т-клетки (Tregs), по-видимому, играет центральную роль в индукции трансплантационной толерантности. Эти регуляторные клетки подавляют ответ эффекторных Т-клеток различными способами, включая ингибирование их развития и пролиферации и индуцирование апоптоза [8], и являются критическими для индукции толерантности во многих животных моделях [9, 10]. Делеция предсуществующих эффекторных Т-клеток и поддержание или индукция функции Treg могут служить основой для успешного создания толерантности на многих экспериментальных моделях животных [11]. Хотя роль Т-клеток адаптивного иммунитета в процессах отторжения и толерантности установлена, роль клеток врождённого иммунитета в этих процессах только недавно была оценена и в настоящее время привлекает к себе большое внимание [5].

1. ПУТИ АЛЛОУЗНАВАНИЯ И ОСНОВЫ ОСТРОГО ОТТОРЖЕНИЯ АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА

Для того, чтобы понять, как можно достичь толерантности при трансплантации, необходимо представлять себе механизмы отторжения аллотрансплантата с тем, чтобы воздействовать на них. Аллоузнавание относится к способности Т-клеток узнавать генетически отличные МНС молекулы и осуществляется двумя различными, но не взаимосвязанными путями. В прямом пути аллореактивные Т-клетки реципиента узнают интактные молекулы МНС на донорских антиген-презентирующих клетках (АПК), которые являются "пассажирами" трансплантированной ткани [12, 13]. В непрямом пути АПК хозяина процессируют антиген (Ag), происходящий от донорских молекул МНС, и представляют его аллореактивным Т-клеткам [14]. После того как наивные Т-клетки получили активирующие

Принятые сокращения: APC (АПК) – antigen presenting cell – антиген-презентирующая клетка; MHC – major histocompatibility complex - главный комплекс гистосовместимости; HLA – human leucocyte antigens – антигены лейкоцитов человека; RAG – recombinase activating gen – рекомбиназа-активирующий ген; RAGE – receptor of advanced glycation end product – рецептор для конечных продуктов гликолиза; TLR – toll-like receptors – Толл-рецепторы; PRR (ПРР) – patterns recognizing receptors – паттерн-распознающие рецепторы (паттерн – типы молекул); PAMP – pathogen-associated molecular patterns – типы молекул, ассоциированные с патогеном; DAMP – danger–associated molecular patterns – типы молекул, ассоциированные с опасностью; RAMP – resolution-associated molecular patterns – типы молекул, ассоциированные с прекращением воспалительной реакции; NLRs – NOD-like receptors (NOD – nucleotid-oligomerizing domain) – НОД-рецепторы (НОД – нуклеотид-олигомеризующий домен) – внутриклеточные сенсоры клеточного стресса; RLHs – RIG-like helicases – RIG-геликазы (RIG – retinoic acid inducible gen, ген, индуцируемый ретиноевой кислотой); IL – интерлейкины; TNF – tumor necrotizing factors – тумор-некротизирующий фактор; Tregs – regulatory T-cells – регуляторные Т-клетки; DC – dendritic cells – ДК – дендритные клетки; NK – natural killers – НК – натуральные киллеры; TGF – transforming growth factor – трансформирующий фактор роста; LPS – lipopolysacharide – ЛПС –липополисахарид; MCP6 – must cell protease-6 – протеаза-6 тучных клеток; MyD88 – myeloid differentiation factor 88 – фактор миелоидной дифференцировки 88; HMGB1 – high-mobility group box 1 – блок 1 белков высокой электрофоретической подвижности – амфотерин. Ядерный негистоновый белок, связывается с рецептором врожденного иммунитета TLR4, что приводит к секреции активированными макрофагами и моноцитами цитокинов и последующей воспалительной реакции; PMN – polymorphonuclear neutrophil – полиморфноядерный нейтрофил; CpG – участки ДНК с повышенным содержанием C и G; sTNF-R – soluble TNF-receptor – растворимый TNF- рецептор; P1, P2X, P2Y – пуринергические рецепторы; МФ – макрофаг; BiP – binding immunoglobulin protein – белок связывания иммуноглобулина; αBC – αB-Crystallin – αB-кристаллин; HSP (HSP 10, HSP 27) – heat shock proteins – белки теплового шока; TRIF – TIR(Toll-IL-IR)-containing adapter-inducing interferon-β – TIR-содержащий адаптер, индуцирующий интерферон-β (адаптер активации Толл-рецепторов); Th1 и Th2 – Т-хелперы 1 и 2 типа поляризации. Основным фенотипическим признаком Th1 является высокая продукция интерферона-γ, а характерным признаком Th2 – повышенная продукция IL-4. Баланс между дифференцировкой Т-хелперов в Th1 или Th2 является определяющим для исхода иммунного ответа; KC/CXCL 1 – CXCL-мотив лиганд 1 KC– хемокин, рекрутирующий нейтрофилы и базофилы; MIP-2/CXCL 2 – macrophage inflammatory protein – макрофагальный белок воспаления; MDP – muramil dipeptide – мурамил дипептид; IFN – интерферон; S 100 – медиатор провоспаления; iDC – immature DC – незрелая ДК.

сигналы в лимфоидной ткани, они приобретают свойства эффекторных клеток и взаимодействуют с трансплантатом напрямую. Острое отторжение трансплантата считается процессом, медиированным Т-клетками, что основано на ряде исследований, показывающих, что мыши без Т-клеток удерживают полностью несовместимые аллотрансплантаты от отторжения, возникающего только после восстановления популяции Т-клеток. Повреждение трансплантата вызывается механизмами, которые включают прямую цитотоксичность Т-клеток и классическую гиперчувствительность замедленного типа (Т-лимфоциты, замедленно реагирующие, подавляют функцию Т-клеток-амплификаторов в иммунном ответе) [12, 15, 16].

Однако ясно из недавних данных, что парадигма, описанная выше, не полностью представляет взаимодействие событий, ассоциирующихся с аллотрансплантацией. Хотя Т-клетки играют критическую роль в остром отторжении, теперь оказалось, что перед Т-клеточным ответом имеет место увеличение количества провоспалительных медиаторов в аллотрансплантате; это раннее воспаление происходит благодаря врождённому ответу на повреждение ткани независимо от адаптивного иммунитета [17, 18]. Например, используя методы молекулярной биологии в исследовании аллотрансплантата сердца в первый день после трансплантации, Не с соавт. [18] обнаружили, что характер клеточной инфильтрации, экспрессии рецепторов хемокинов и провоспалительных цитокинов были аналогичны у RAG-дефицитных реципиентов (RAG – recombinase activating genes) трансплантата по сравнению с реципиентами с интактным адаптивным иммунитетом (гены RAG отвечают за запуск перестройки генов антигенраспознающих рецепторов). Таким образом, антиген-независимые провоспалительные события имеют место вскоре после трансплантации и могут быть в дальнейшем умножены путём трансплантат-специфичного адаптивного ответа [19].

Основной принцип современной теории распознавания “чужого” заключается в том, что реакции адаптивного иммунитета не проявляются без предварительной активации врожденного иммунитета (рис. 1). В основе этой теории лежит открытие большого класса генетически закодированных рецепторов врождённого иммунитета, которые распознают все признаки “чужеродности” патогенов. Эти рецепторы были названы Толл-рецепторами [20]. Принципы, введённые Janeway и Medzhitov [21, 22], получили широкое развитие в современной научной литературе, что привело к пониманию системы взаимодействия и взаимного контроля врожденного и адаптивного иммунитета через соответствующие цитокины [23]. Молекулы, вызывающие ответ врождённого иммунитета, были объединены в общую группу и получили название PAMP (pathogen-associated molecular patterns – типы молекул, ассоциированные с патогеном), а распознающие их рецепторы называются PRR (patterns-recognizing receptors). Иммунитет начинает работать только после распознавания “чужеродной биологической субстанции”, что является ключевым моментом любой иммунологической реакции. По современным представлениям, распознавание происходит в двух основных вариантах, а именно: до активации врожденного иммунитета и после его активации. В связи с этим современная теория вводит ещё два обобщающих понятия, две группы молекул. Первая группа (danger-associated molecular patterns, DAMP) – это эндогенные молекулы, сигнализирующие о любом повреждающем клетки и вызывающем клеточный стресс или некроз воздействии (температурном, лучевом, инфекционном и т.д.). Эти молекулы активируют иммунные клетки и направляют реакцию в сторону воспаления. К таким молекулам относятся молекулы теплового шока, С-реактивный белок, провоспалительные цитокины и т.д. Вторая группа – resolution-associated molecular patterns (RAMPs) – это молекулы, прекращающие воспалительную реакцию, способствующие вынесению резолюции о её завершении и восстановлении толерантности [24].

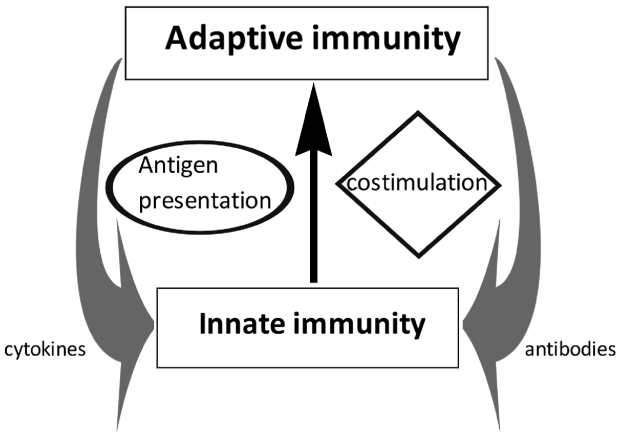

Рисунок 1. Взаимосвязь врождённого и адаптивного иммунитета. Врождённый иммунитет обеспечивает презентацию антигена и костимуляцию, необходимые для запуска адаптивного иммунитета. В свою очередь, адаптивный иммунитет благодаря выработке антител и цитокинов придает реакциям врождённого иммунитета избирательность действия и повышает их эффективность (адаптировано из [6]).

Помимо TLR, известны лектиновые и другие мембранные паттерн-распознающие рецепторы. Выделяют ещё 3 группы мембранных рецепторов, участвующих в распознавании PAMP – scavenger-рецепторы (рецепторы-мусорщики), интегрины и С-лектиновые рецепторы. Много разновидностей этих рецепторов представлено на миелоидных клетках (особенно на макрофагах), а на дендритных клетках PAMP-распознающие рецепторы, относящиеся к TLR и NLR, – главные факторы активации миелоидных клеток, задействованных в реакциях врождённого иммунитета. Другие паттерн-распознающие рецепторы ответственны за выполнение функций, не требующих активации клеток, однако они

могут участвовать в этом процессе в качестве корецепторов. Пример таких рецепторов – молекулы адгезии интегрины [6].

2. PRRS КАК СЕНСОРЫ ИНВАЗИИ МИКРООРГАНИЗМАМИ И ПОВРЕЖДЕНИЯ ТКАНИ

Молекулярные механизмы клеток первой линии защиты (врождённого иммунитета), в противоположность клеткам адаптивного иммунитета, используют неаранжируемые рецепторы, которые относят к рецепторам, узнающим структуру (PRR-pattern recognition receptors) [20, 21]. PRR распознают консервативные молекулы патогенов, которые не только различают инфекции не свои от собственных, но и молекулы, происходящие от хозяина, выделяемые из повреждённой или стрессированной ткани [25] (рис. 2).

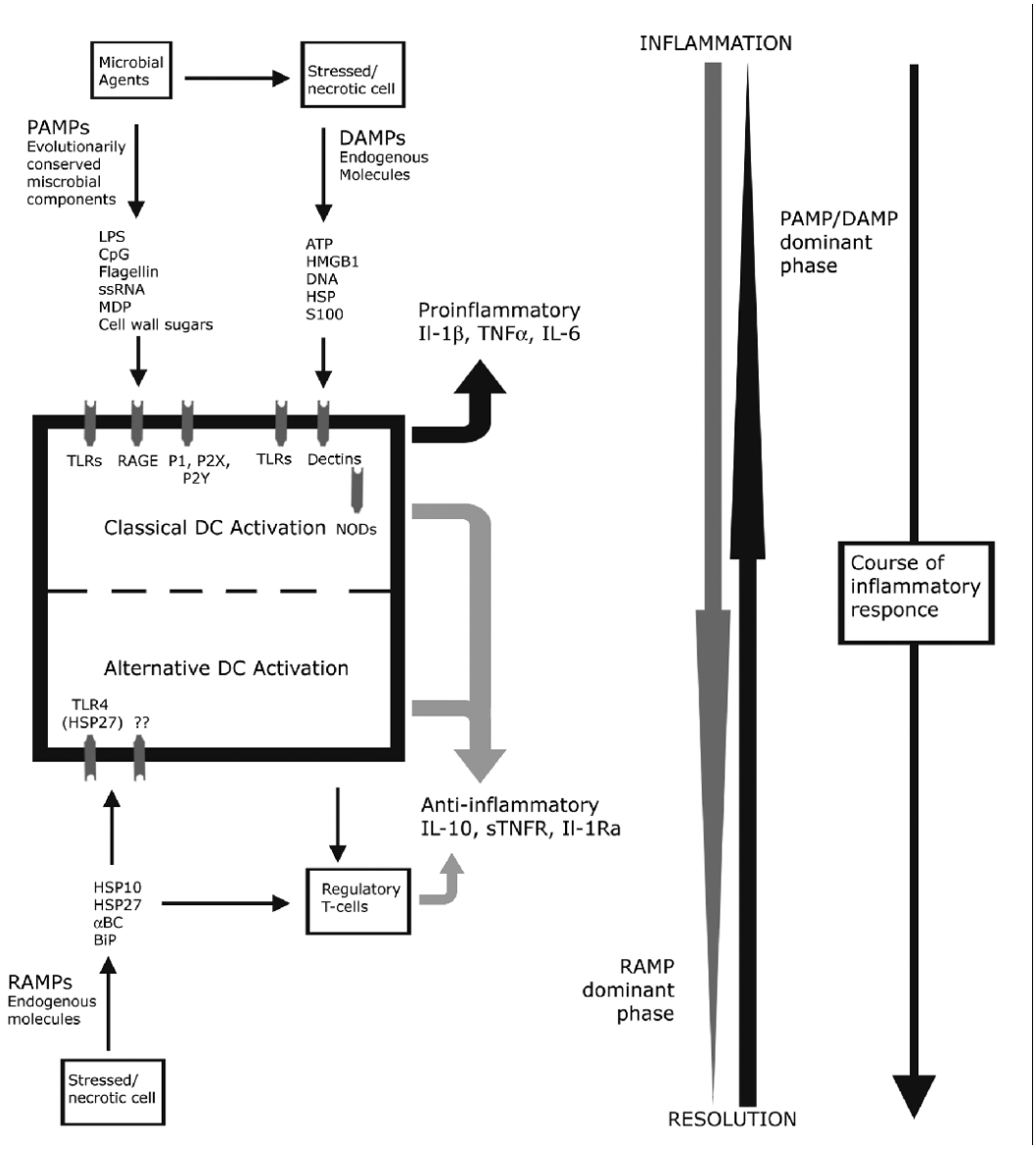

Рисунок 2. Молекулярные образы, ассоциирующиеся с разрешением RAMPs процесса острого воспалительного ответа. Общая схема активирующих антигенпрезентирующую клетку воздействий и направляющих реакцию в "нише" в сторону воспаления или толерантности, с учётом фазности процесса, на схеме изображена активация дендритной клетки (ДК) (активация макрофагов происходит аналогично). На клетке под цилиндрами аббревиатуры конкретных групп рецепторов PRR (адаптировано из [24]). Острый воспалительный ответ инициирован в ответ на присутствие консервативных микробных продуктов, ассоциирующихся с опасностью (PAMPs) или в ответ на присутствие эндогенных молекул, выделяемых из стрессированных или некротизированных клеток в экстрацеллюлярное пространство (молекулярные образы, ассоциирующиеся с опасностью (DAMPs). Как PAMPs, так и DAMPs вызывают или зависят от клеточного стресса. Это инициирует сверхэкспрессию и выделение RAMPs (молекулярные образы, ассоциирующиеся с прекращением воспаления), которые в экстрацеллюлярном окружении участвуют в ограничении и разрешении острых воспалительных ответов путём разнообразных прямых и непрямых механизмов.

TLRs (Toll-like receptors) относятся к хорошо изученному семейству PRR, которое играет главную роль в активации врожденных ответов и в выборе направления адаптивного иммунитета [26]. Эти рецепторы экспрессируются в различных типах гемопоэтических клеток, включая дендритные клетки (ДК), В-клетки, тучные клетки и Т-клетки, но также найдены в эндотелиальных клетках и клетках паренхимы органов [27, 28]. Более того, экспрессия TLRs динамично модулируется медиаторами провоспаления и другими локальными или системными сигналами опасности. С помощью трансмембранных белков лиганд-связывающие области TLRs распознают составляющие экстрацеллюлярного окружения или содержимое окруженных мембраной внутриклеточных пузырьков. При их стимуляции развивается каскад сигнальных событий, которые в большинстве случаев приводят к перестройке клеток в направлении факторов транскрипции NFκB и AP-1 [29]. Таким образом, сигналы TLR приводят в клетках к быстрой транскрипции генов, ассоциирующихся с воспалением, в результате чего происходит продукция провоспалительных цитокинов и хемокинов, антимикробных пептидов, молекул адгезии, и, в случае АПК, расширяется презентация антигена (Ag) и увеличивается количество костимуляторных молекул [29, 30].

У человека найдено 10 индивидуальных TLR-рецепторов, обозначаемых как TLR-1, TLR-2 и т.д. Все TLR имеют свои особенности экспрессии на различных типах клеток: TLR-1 экспрессируется практически на всех типах лейкоцитов, TLR-3, связывающий вирусную двухспиральную РНК, экспрессируется в основном на натуральных киллерных (НК) – клетках и на дендритных клетках (ДК). TLR-2 и TLR-4, идентифицирующие бактериальные патогены, экспрессируются на моноцитах\макрофагах, нейтрофилах и ДК, а также на эндотелии, гепатоцитах, эпителиальных клетках кишечника, клетках респираторного и урогенитального трактов, что играет существенную роль в развитии местной воспалительной реакции [31].

Взаимодействие TLR с патогеном *in vivo* возможно только после разрушения фагоцитированных бактерий, либо после их лизиса под действием факторов системы комплемента, свободных форм кислорода и др. TLR могут также распознавать и эндогенные лиганды, появляющиеся в результате развития воспаления и/или повреждения тканей. TLR ответственны за активацию синтеза провоспалительных цитокинов (IL-1, TNF-α и др.). Активация клеток после взаимодействия патогена с TLR приводит к последовательным этапам развития воспалительной реакции, являющейся основным механизмом реализации функции врождённого иммунитета и к последующему развитию защитных реакций. Одним из ключевых по значимости событий является синтез комплекса провоспалительных цитокинов, стимулирующих развитие воспалительной реакции, и расширение активации и участия различных типов клеток (лейкоциты, ДК, Т- и В-лимфоциты, НК и др.) в поддержании и регуляции воспаления, приводящих к уничтожению и элиминации патогена. Вслед за этим наступает активация противовоспалительных сигналов, которые приводят к усилению продукции противовоспалительных цитокинов (IL-10, IL-4, IL-13) и появлению регуляторных $CD4^{+}25^{+}$ Т-лимфоцитов. TLR также имеют важное значение для регуляции начальных этапов развития приобретённого иммунитета. В первую очередь это касается регуляции функций ДК.

Программа активации и дифференцировки ДК запускается только после их встречи с патогеном (чужеродным антигеном) и стимуляции через TLR. У человека разные типы ДК (миелоидные и плазмацитоидные) различаются по способности отвечать на разные патогены вследствие различной экспрессии TLR. При этом происходит 3 принципиальных события, связанных с активацией и дифференцировкой ДК и служащих мостом к развитию приобретённого иммунитета: 1) фагоцитоз, процессинг и презентация антигенов; 2) индукция экспрессии костимуляторных молекул CD40, CD80, CD86; 3) секреция цитокинов, стимулирующих дифференцировку Т-хелперов, цитотоксических лимфоцитов и НК-клеток [31, 32]. Способность TLR клеточных рецепторов обеспечивать связь между распознаванием патогена/антигена и развитием воспаления, а также между врождённым и приобретенным иммунитетом, определило их важную роль при аллотрансплантации органов [33].

Ответом иммунной системы на чужеродный антиген является острое отторжение. Начальным этапом такого ответа является распознавание TLR тканевых антигенов, избыток которых возникает в процессе оперативного вмешательства. Избыток тканевых антигенов приводит к развитию неспецифического воспаления, которое даже при сходстве системы HLA донора и реципиента, и тем более при их различии, вызывает активацию системы адаптивного иммунитета за счёт усиления продукции провоспалительных цитокинов и миграции воспалительных клеток в ответ на обширную операционную травму у реципиента и ишемию донорского органа во время трансплантации. Это провоцирует развитие острого отторжения трансплантата и является общей закономерностью. Особенностью врожденного иммунитета является прямое связывание патогена с мембранным рецепторным комплексом (без посредников типа антиген-антитело) для непосредственного разрушения патогена и его выведения из организма [12, 23, 31].

Система TLR включает: лиганды TLR; сами рецепторы; молекулы, осуществляющие трансдукцию сигнала (адапторные белки); эффекторные молекулы, которые вырабатываются в результате активации TLR и опосредуют их дальнейшие эффекты (провоспалительные цитокины, хемокины, интерфероны, костимулирующие молекулы), направленные на уничтожение и элиминацию

патогенов, а также на стимуляцию начальных этапов развития иммунного ответа в зависимости от типа инфекции.

Отличительными свойствами врождённого иммунитета являются: прямое распознавание патогенов с помощью ограниченного числа генетически запрограммированных TLR, взаимодействующих с молекулярными структурами возбудителя; одновременная экспрессия нескольких TLR разной специфичности. Таким образом, врожденный иммунитет в отличие от адаптивного иммунитета имеет уникальные механизмы специфического распознавания патогена за счёт экспрессии спектра TLR [31].

В добавление к TLRs, большое внимание уделяется двум другим семействам PRR, которые узнают микробные продукты: NOD-like рецепторы (NLRs, NOD – Nucleotide-oligomerizing domain), и RIG-like хеликазы (RLHs). В противоположность TLRs, NLRs и RLHs являются растворимыми белками. Другой PRR, известный как рецептор преимущественного гликозилирования конечных продуктов (RACE – receptor of advanced glycation end products)) был недавно в центре внимания. RACE представляет собой трансмембранный рецептор клеточной поверхности, экспрессирующийся на различных гемопоэтических и паренхимальных клетках. Эти рецепторы в настоящее время активно изучаются.

3. ПОВРЕЖДЕНИЕ И ЭНДОГЕННЫЕ СТРЕССОВЫЕ ФАКТОРЫ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

“Модель опасности”, как предложил Matzinger [34] описывает иммунный надзор, который отвечает на клеточное повреждение, вызванное микробной инфекцией или другими эндогенными сигналами стресса. Применительно к аллотрансплантации, Land и соавт. [35] предложили подобную “гипотезу повреждения” для описания клинического результата, показывающего, что интраоперационная обработка трупных аллотрансплантатов почки скавенджером уменьшала кризы острого отторжения и улучшала долговременную выживаемость трансплантата. В этих моделях антиген-независимые травмы аллотрансплантата, вызванные изъятием и ишемическим/реперфузионным повреждением, увеличивают иммуногенность через активацию пассажиров АПК. Таким образом, аллоузнавание и отторжение по существу ускорялись неизбежными повреждающими последствиями трансплантации органов [12].

На рисунке 3 представлена схема иммунных ответов врождённого иммунитета при аллотрансплантации. Вскоре после пересадки органа антиген-независимое воздействие на аллотрансплантат, вызванное изъятием органа и повреждением в результате ишемии\реперфузии, увеличивает иммуногенность через сигналы опасности (поступающие из клеток врождённого иммунитета – макрофагов, нейтрофилов и НК-клеток), которые ведут к активации АПК донорского происхождения. На рисунке 3 показан прямой путь аллоузнавания, в котором ДК-“пассажиры” подвергаются функциональному созреванию в ответ на молекулы, ассоциирующиеся с опасностью, и затем следуют к Т-клеточным поверхностям в лимфоидной ткани реципиента. Таким образом, аллореактивные Т-клетки становятся стимулированными, превращаются в эффекторные и напрямую завладевают трансплантатом. Другие клетки врождённого иммунитета, такие как нейтрофилы, макрофаги и НК-клетки быстро инфильтруются в аллотрансплантат в ответ на воспалительные сигналы и увеличивают дальнейшее повреждение либо по их собственным провоспалительным механизмам, либо путём поддержания активности аллореактивных Т-клеток.

Основным механизмом развития хронического отторжения является активизация непрямого метаболического пути. В непрямом пути АПК хозяина процессируют антиген, происходящий от донорских молекул, и представляют его аллореактивным Т-клеткам [14]. То есть, если какой-либо белок донора, которого нет у реципиента, презентируется молекулами HLA на АПК реципиента в результате его процессинга этими клетками (приобретение аутоантигенных свойств), а рестрикции в тимусе соответствующих клонов Т-лимфоцитов по данному антигену нет, то у реципиента начинается развитие эффекторной реакции, приводящей к хроническому отторжению [36]. Однако это не единственная причина хронических отторжений. В течение жизни реципиента после пересадки, даже в том случае, когда в результате адекватной иммуносупрессии клетки памяти к аллоантигенам не образовались, нагрузка организма чужеродными (ксеногенными) белками (вирусы, бактерии, грибы или пищевые белки) может в результате эффекторной реакции на них приводить к образованию лимфоцитарных клонов, способных перекрестно распознавать в том числе и клетки трансплантата [5, 12, 36], вызывая реакцию острого либо, после образования клеток памяти, хронического отторжения.

Главной причиной активации иммунитета является способность ткани трансплантата сообщать иммунной системе о появлении клеточного стресса или повреждения. Некоторые исследования фокусировались на специфических продуктах некротических клеток или разрушении экстрацеллюлярного матрикса как источнике сигналов опасности, особенно через TLR2- и TLR4-зависимый ответы [8, 37-39]. Такие предполагаемые эндогенные молекулы, ассоциирующиеся с опасностью, включают гиалуронан [39-42], гепаран сульфат [43], фибронектин экстра домен Ф [44] и бигликан [45]. Кроме того, белки теплового шока 60,70 и gp 96, также как и HMGB1, были причастны к сигнализации об опасности через TLRs [46-49]. Сигналы TLRs активны во время некоторых условий воспаления, лишённых патогена, таких, которые наблюдаются при повреждении типа ишемии-реперфузии,

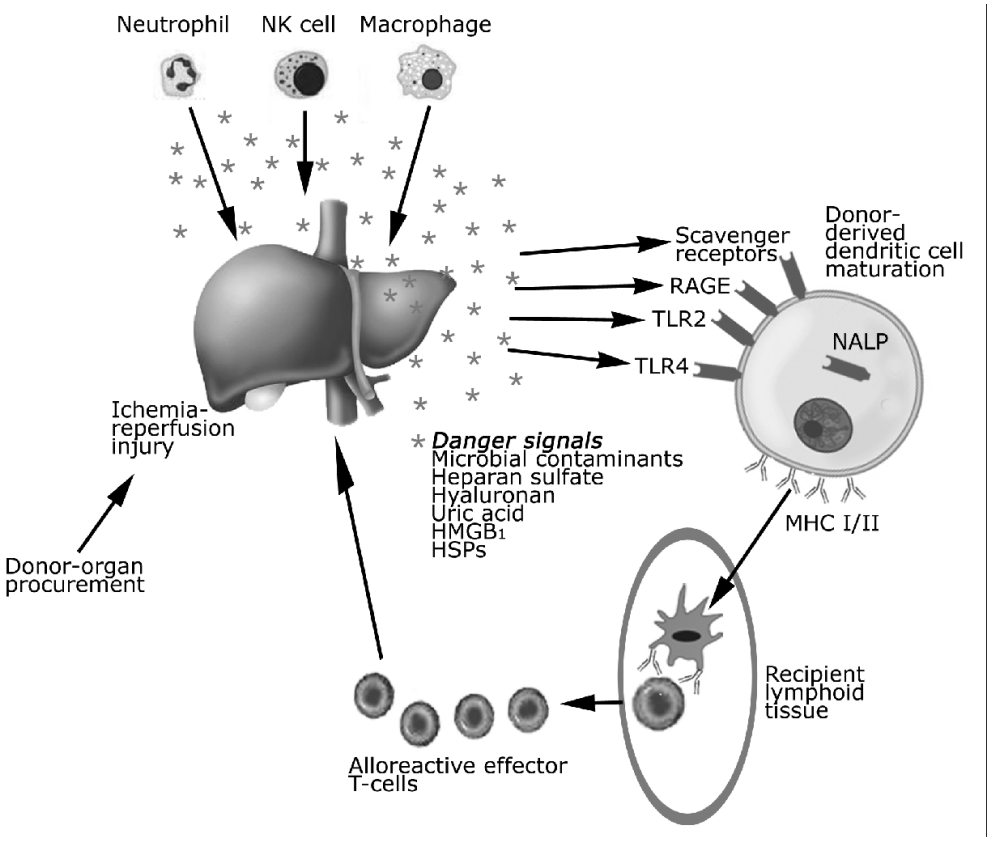

Рисунок 3. Ответы врождённого иммунитета в аллотрансплантации (адаптировано из [12]). Вскоре после трансплантации органа антиген-независимая атака на аллотрансплантат, вызванная извлечением органа и повреждением вследствие ишемии\реперфузии, способствует иммуногенности через сигналы опасности, что ведёт к активации АПК донорского происхождения. На рисунке изображен прямой путь аллоузнавания, в котором ДК-"пассажиры" подвергаются функциональному созреванию в ответ на молекулы, ассоциирующиеся с опасностью и затем следуют к Т-клеткам лимфоидных тканей реципиента. Таким образом, наивные аллореактивные Т-клетки становятся стимулированными, эффекторными и напрямую повреждают трансплантат. Другие клетки врождённого иммунитета, такие как нейтрофилы, макрофаги и НК-клетки, быстро инфильтруются в аллотрансплантат в ответ на сигналы воспаления и способствуют дальнейшему повреждению как через их собственные провоспалительные механизмы, так и путём поддержки активности аллореактивных Т-клеток.

ассоциированном с трансплантационной хирургией [50-54]. Это предполагает возникновение эндогенных лигандов в результате самой процедуры трансплантации, которые могут, подобно лигандам, происходящим от микробов, активизировать врожденные иммунные клетки, которые могут затем способствовать отторжению через адаптивную иммунную систему [5, 12].

Опыты Larsen и соавт. [13], Matzinger [34], Chalazani и соавт. [55] подтвердили, что повреждение трансплантата играет главную роль в формировании его отторжения. При передаче активационного сигнала от внутриклеточного домена TIR всем TLR, кроме TLR-3 (использующего TRIF-зависимый путь), действует MyD88-зависимый путь.

4. РОЛЬ СИГНАЛИЗАЦИИ MYD88 В ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Одна из загадок, касающихся индукции трансплантационной толерантности, заключается в том, почему некоторые органы, такие как кожа или кишечник, более резистентны к индукции трансплантационной толерантности по сравнению с другими органами, такими как сердце или печень. Одно из возможных объяснений заключается в том, что более толерант-резистентные органы активируют врожденный иммунитет больше, чем органы, склонные к толерантности. Если оно верно, то разрушение врожденной сигнализации будет улучшать трансплантационную толерантность более иммуногенных органов. Исследование группы Goldstein [56] показало, что генетическая делеция сигнализации MyD88 позволяет удерживать аллотрансплантаты кожи, в то время как функционально активный MyD88 гарантировал отторжение. В этом исследовании лечение костимуляторной блокадой, которая ингибирует сигнал между антиген-презентирующими клетками и Т-клетками, действует синергично с отсутствием сигнализации MyD88, что приводит к ухудшению способности ДК продуцировать воспалительные цитокины IL6 и TNF-α после трансплантации. Это ассоциировалось с сигнализацией MyD88,

контролирующей развитие Т-клеточной аллореактивности [56]. В поддержку этих экспериментальных данных служит недавнее клиническое исследование, которое показало, что реципиенты трансплантатов почки, обладавшие операционной толерантностью, имели более низкий уровень экспрессии MyD88, чем реципиенты, развившие хроническое отторжение [57].

5. КЛЕТКИ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА В РОЛИ УЧАСТНИКОВ ОТТОРЖЕНИЯ АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА И ТОЛЕРАНТНОСТИ

5.1. Дендритные клетки (ДК) (DC)

Активация АПК сигналами опасности является центральным событием для примирования аллореактивного ответа Т-клеток. Эксперименты по истощению и восстановлению лейкоцитов-пассажиров трансплантата подразумевают ДК в качестве ключевого игрока в презентации аллоантигенов [12, 58]. После функционального созревания активированные ДК секретируют провоспалительные цитокины, способствуют увеличению поверхностных молекул MHC 2 класса, увеличивают экспрессию Т-клеточных костимуляторных молекул и используют специфические хемокиновые рецепторы, что улучшает их трафик к вторичным лимфоидным органам. Таким образом, “зрелые” ДК переправляют антиген от периферических тканей и становятся мощными стимуляторами Т-клеток. Однако теперь стало известно, что в отсутствие сигналов опасности ДК существуют в незрелом состоянии, не экспрессируя или экспрессируя мало костимуляторных молекул, и Ag-специфичные Т-клетки приводят в результате к анергии или апоптозу [12, 59, 60]. Имея это в виду, потенциальное использование незрелых или “толерогенных” ДК в качестве терапии для содействия периферической толерантности после трансплантации органов является полем активных исследований [12, 61]. В одном из самых ранних исследований, используя мышиную модель кардиотрансплантации, Fu и соавт. [59] показали, что инъекция незрелых ДК донорского происхождения за 7 дней перед трансплантацией полностью несовместимого аллотрансплантата пролонгировало его среднее выживание на 12,5 дней. В недавних исследованиях изучали незрелые донорские ДК с дополнением костимуляторной блокадой, и обнаружили синергический эффект, содействующий долговременному выживанию аллотрансплантата [62]. Интересно, что незрелые ДК реципиентного происхождения также пролонгируют выживание аллотрансплантата по механизму, который не был донорспецифичным и зависел частично от продукции NO [12, 63]. Основываясь на том факте, что в стабильном состоянии ДК являются незрелыми и способствуют само-толерантности, исследования были сфокусированы на развитии незрелых ДК как инструменте индуцирования трансплантационной толерантности [64].

У здоровых людей иммунная толерантность устанавливается несколькими механизмами, которые оперируют в тимусе (центральная толерантность) и/или в периферических тканях (периферическая толерантность). Центральная толерантность включает делецию Т-клеток, узнающих собственный антиген во время их развития в тимусе. Однако процесс неполный, и некоторые зрелые ауто-реактивные Т-клетки покидают тимус и мигрируют в периферические ткани, где они имеют возможность инициировать аутоиммунитет без делеции, анергизации или нахождения под контролем регуляторных Т-клеток (Tregs). Дендритные клетки играют ключевую роль в поддержании как центральной, так и периферической толерантности [5, 65] (рис. 4). Они являются профессиональными антиген-презентирующими клетками, которые связывают консервативные рецепторы узнавания структуры (PRR) врождённого иммунитета (то есть Toll-like рецепторы) с вариабельными PRR адаптивного иммунитета (то есть Т-клеточными рецепторами). ДК провоцируют эффективный иммунитет против инвазирующихся патогенов и “измененных своих” (например, раковых), клеток, в то же время сохраняя толерантность к своим антигенам [65-67]. У мышей конститутивное удаление ДК разрушает само-толерантность, приводя в результате к спонтанному фатальному аутоиммунитету [65, 67].

При стабильных условиях ДК внутри периферических тканей находятся в незрелом состоянии, длительно захватывая антигенный материал, но не обладая способностью к эффективному процессингу и презентации антигенов Т-клеткам. Напротив, в ответ на сигналы, ассоциированные с инфекцией и повреждением печени, ДК созревают в мощные АПК и мигрируют к вторичным лимфоидным органам, где они активируют наивные Т-клетки и Т-клетки памяти и организуют эффекторный Т-клеточный ответ. Зрелые ДК обеспечивают наивные Т-клетки комплексами MHC/пептидов (“сигнал 1”) и костимуляторными молекулами (“сигнал 2”, то есть CD80/86, который координированно способствует экспансии антиген-специфических Т-клеток). Кроме того, ДК обеспечивают “сигнал 3”: растворимые или связанные с мембраной молекулы, которые поляризуют функциональное развитие различных субпопуляций Т-клеток (Th1, Th2, Th17, и т.д.), контролирующих различные компоненты клеточного или гуморального иммунитета [13]. Классический пример сигнала 3 – это интерлейкин IL-12, который продуцируется ДК в ответ на некоторые микробы и мощно направляет развитие Th1 клеток [14, 15]. Молекулы тканевого и патогенного происхождения могут модулировать природу сигнала 3. В этом пути ДК действуют как связь между врождённой и адаптивной составляющими иммунной системы при крайне важной передаче информации о типе повреждения/инфекции на периферии наивным Т-клеткам в лимфатических узлах [65].

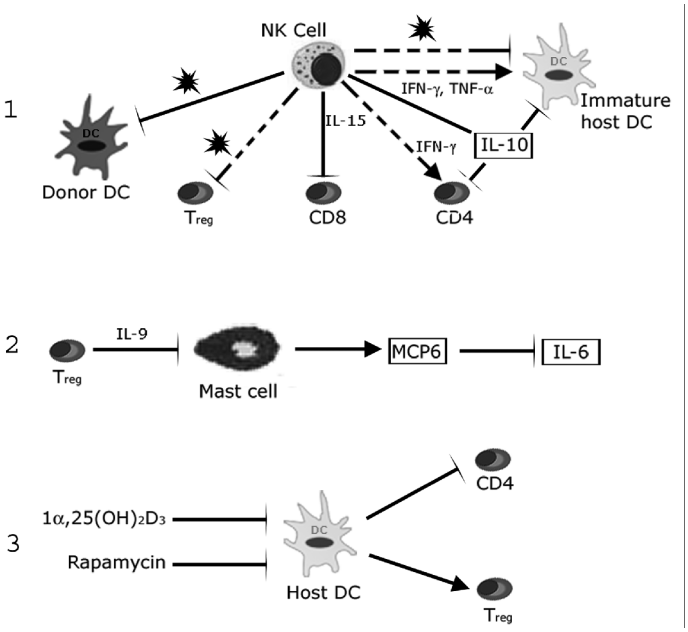

Рисунок 4. Модель роли участия клеток врождённого иммунитета в процессе отторжения трансплантата и толерантности (адаптировано из [5]). Пунктирной линией показано взаимодействие, которое ведёт к отторжению, а сплошной линией - взаимодействие, которое ведет к толерантности. **1**. Взаимодействие между НК и Т-клетками и ДК. Независимо от трансплантационной модели, НК могут участвовать в отторжении через такие механизмы как уничтожение Treg-клеток или незрелых, потенциально иммуносупрессивных ДК и активацию эффекторных клеток хозяина. НК могут также помогать в установлении толерантности путём уничтожения донорских ДК или через ингибирование активации эффекторных Т-клеток и функции через продукцию IL-10 или конкуренцию за IL-15. **2**. Тучные клетки необходимы для периферической толерантности, медиированной Treg-клетками в некоторых моделях трансплантации. Тучные клетки секретируют такие продукты как MCP6, который может расщеплять и истощать IL-6, хотя Treg-клетки могут, в свою очередь, секретировать ростовой фактор тучных клеток IL-9, ингибируя дегрануляцию тучных клеток. **3**. Дендритные клетки путём манипуляций *ex vivo* могут становиться толерогенными и, будучи перенесены обратно в организм хозяина, путём ингибирования активации эффекторных Т-клеток и их дифференцировки, также как через содействие развитию Treg-клеток, способствуют развитию толерантности.

Существуют несколько путей, которыми ДК индуцируют иммунную толерантность, включая Т-клеточную анергию, Т-клеточную делецию, иммунную девиацию (отклонение) (то есть поляризацию Т-клеточных цитокиновых профилей) и экспансию или индукцию Tregs [25-28]. Например, клеточные зрелые ДК, как было показано, индуцируют анергичные, продуцирующие IL-10 Т-клетки из наивных Т-клеток *in vitro* [29, 30], и инъекция незрелых ДК, презентующих антиген инфлюэнцы здоровым добровольцам, привела в результате к сдвигу от IFN-γ к IL10-инфлюэнца-специфическим Т-клеткам *in vivo* [31, 32]. Одним из главных механизмов, с помощью которых ДК поддерживают иммунную толерантность, является индукция / экспансия $Foxp3^+$ Tregs [33]. Tregs могут быть подразделены на два основных класса: естественно встречающиеся Tregs, которые развиваются в тимусе, и адаптивные Tregs, которые индуцированы $Foxp3^-$ $CD4^+$ Т-клетками на периферии [33, 34]. В дополнение к способности ДК осуществлять позитивную селекцию естественно встречающихся Tregs в тимусе, ДК также поддерживают периферическую толерантность через индукцию адаптивных Tregs. Например, субпопуляция кишечных ДК, как было показано, индуцирует образование $Foxp3^+$ Tregs из наивных Т-клеток способом, зависимым от TGF-β и ретиноевой кислоты [35, 36, 65].

ДК критичны как для предотвращения, так и для установления аутоиммунитета, что отражает их двойную роль в регуляции иммунной системы, то есть поддержании Т-клеточной толерантности и индукции провоспалительных иммунных ответов [65-67]. ДК играют выдающуюся роль в инициации адаптивного иммунного ответа на инфекцию [68] и прямое и непрямое аллоузнавание во время трансплантации [69]. Так как эти клетки играют важную роль в индукции центральной толерантности к собственным антигенам [68], они представляют большой интерес для возможности использования толерогенного потенциала ДК в индукции периферической толерантности в трансплантации [5, 70].

ДК заключают в себе гетерогенную популяцию клеток, определяемых по экспрессии поверхностных маркеров или по функциональным характеристикам [71]. Функционально, их часто группируют в незрелые ДК (iДК) и зрелые ДК (mДК). iДК – это клетки, которые имеют невстречавшийся антиген и/или стимулы активации, включая PAMPs

и провоспалительные цитокины, такие как TNF-α. Эти ДК экспрессируют низкие уровни костимуляторных молекул и молекул MHC класса 2 и являются слабыми АПК. mДК – это те клетки, которые имеют встречавшийся антиген в провоспалительном контексте, увеличенное число костимуляторных молекул и увеличенную экспрессию MHC класса II (MHC II) и являются мощными АПК [68]. Типично, что iДК способны принимать участие в индукции периферической толерантности в разнообразных моделях, включая вирусную инфекцию и трансплантацию [5, 72], хотя другие исследователи предполагают, что зрелые, но находящиеся в покое ДК могут также быть способны индуцировать толерантность [73]. Одна субпопуляция ДК, которая, как полагали, заключает в себе эту активированную, но покоящуюся популяцию, представляет собой нестандартные плазмацитоидные ДК (рДК) [74, 75]. рДК экспрессируют высокое соотношение коингибиторных/костимуляторных рецепторов по сравнению с обычными миелоидными ДК, популяцией mДК [76, 77], и способны ингибировать аллореактивные Т-ответы и способствовать трансплантационной толерантности [76], ассоциированной с увеличением числа Treg-клеток [5, 77]. Исследования *in vitro* показывают, что рДК, в противоположность общепринятым миелоидным ДК, увеличивают количество индуцибельного костимулятора (ICOS) при получении стимула, индуцирующего созревание, и способны содействовать дифференциации наивных Т-клеток в IL-10 продуцирующие регуляторные Т-клетки, которые представляют регуляторную функцию [78]. Хотя эти регуляторные Т-клетки, продуцирующие IL-10, не экспрессировали цитокины Th2-типа, их связь с периферически индуцированными $Foxp3^+$ Treg-клетками не была исследована. рДК также, как было показано, являются критичными для индукции регуляторных клеток в васкуляризированных аллотрансплантатах сердца путём миграции в лимфатические узлы и путём индуцирования клеток $CD4^+CD25^+Foxp3^+$Treg [5, 79].

Человеческие субпопуляции ДК менее хорошо определены, но в основном подразделены на миелоидные ДК и плазмацитоидные ДК. Другая субпопуляция ДК – это воспалительные ДК. Эти ДК, как предполагают, происходят из моноцитов во время воспаления, но это превращение моноцитов в ДК не происходит при невоспалительных, стабильных состояниях [66, 77]. Человеческие ДК, произошедшие из моноцитов, накопленные *in vitro*, могут напоминать эти воспалительные ДК [65, 71].

Сравнительная лёгкость, с которой удерживаются аллотрансплантаты печени, хорошо известна, но механизмы, которые лежат в основе “печеночной толерогенности”, остаются неизвестными. Группа Thomson (Sumpter и др.) описывали несколько важных функциональных отличий между нормальными мышиными ДК печени и ДК, изолированными при сопутствующих обстоятельствах из вторичных лимфоидных тканей [80-82]. При сравнении с ДК селезёнки, свежевыделенные ДК печени продуцируют более низкие уровни IL-12, секретируют сравнительно высокие уровни IL-10, и являются худшими стимуляторами наивных аллогенных Т-клеток [80-85]. Адаптивный перенос прогениторов mДК печеночного происхождения аллогенным хозяевам вызывает секрецию IL-10 реципиентными Т-клетками [86] и способствует выживанию трансплантата [87]. Специфические иммуномодуляторные цитокины, секретируемые уникальными клетками в печени (Купфферовские клетки, стеллатные клетки и гепатоциты), могут регулировать функцию печёночных ДК и стимуляторную активность Т-клеток. В особенности цитокины IL-10 и TGF-β, экспрессируемые конститутивно несколькими типами печеночных клеток и активируемые другими в ответ на активацию или стресс [88], по-видимому, играют важную роль. Сигнальные каскады, инициируемые LPS, IL-6, IL-10 и TGF-β, могут организовать функцию интрапеченочных АПК, особенно ДК, для успешной толерантности внутри печени и системно [80].

Рапамицин, иммуносупрессивное лекарство, которое может мешать Т-клеточным пролиферативным ответам на IL-2, также воздействует на способность ДК стимулировать Т-клетки [5, 89]. ДК, обработанные рапамицином, способствуют возникновению толерантности аллотрансплантата сердца через их относительную неспособность индуцировать эффекторную Т-клеточную функцию, что приводит в результате к накоплению $Foxp3^+$-регуляторных клеток [90]. Трансплантационная толерантность индуцировалась у животных, получивших аллотрансплантат сердца, при лечении антителами к CD45RB и аналогом иммуносупрессивного лекарства 15-деоксиспергуалином. Эта толерантность ассоциировалась с увеличением селезёночных $CD4^+$ $CD25^+$ Treg-клеток и толерогенных ДК с незрелым фенотипом [91]. Интересно, что *in vitro* культура толерогенных ДК, выделенных от толерантных реципиентов с наивными Т-клетками, вела к генерации Treg-клеток, в то время как культура Treg-клеток, выделенных от толерантных реципиентов с предшественниками Treg-клеток, индуцировала дифференцировку толерогенных ДК, предполагая инициацию ингибиторной обратной петли в этой модели трансплантации. Активная форма витамина D_3 – $1\alpha,25(OH)_2$ D_3 ингибирует активацию и созревание ДК [5, 92]. Кроме того, лечение $1\alpha,25(OH)_2$ D_3 и лимфоцит-специфическим иммуносупрессивным лекарством микофенолат мофетилом приводит в результате к индукции стабильной аллотрансплантационной толерантности, ассоциирующейся с увеличением $CD4^+$ $CD25^+$ Treg-клеток, которые способны адоптивно переносить толерантность [5, 93].

В последнее десятилетие много внимания уделялось получению “толерогенных ДК” в лабораторных условиях для индукции Т-клеточной толерантности [70]. Профилактический и терапевтический потенциал толерогенных ДК был доказан преимущественно на животных моделях, но клинические испытания с толерогенными ДК

для человеческого аутоиммунитета находятся на начальной стадии.

Описаны также другие типы толерогенных ДК, включая "ДК-киллеры", которые экспрессируют апоптоз-индуцирующие молекулы. Главное условие для создания толерогенных ДК для клинического применения – их стабильность. Незрелые ДК могут индуцировать толерантность при стабильных условиях, но сами они нестабильны. Они могут созревать, превращаясь в иммуногенные ДК, в ответ на провоспалительные цитокины (то есть TNF и IL-1β), TLR лиганды (LPS) или связывание с CD40. Вследствие этого должны развиваться различные методологии для создания ДК со стабильной толерогенной функцией. Для создания мощных толерогенных ДК *in vitro* были использованы различные методы. Стратегии, описанные в последующих разделах, были предварительно применены к мышиным ДК из костного мозга или человеческим ДК, происходящим из моноцитов [65].

Функциями ДК можно манипулировать генетически либо трансдукцией иммунорегуляторных молекул, либо сайленсингом иммуностимуляторных молекул. Инъекция ДК, генетически преобразованных для конститутивной экспрессии IL-4, как было показано, ингибирует развитие артритов в модели коллаген-индуцированных артритов (CIA) [94] и даже подавляет артриты у мышей с установленной болезнью [95]. Однако по контрасту было показано, что ДК, экспрессирующие IL-4, эффективно запускают аллогенные иммунные ответы и ускоряют отторжение трансплантата, что указывает на то, что их применение в качестве терапевтического инструмента может быть ограничено [96]. Сверхэкспрессия ДК IL-10 показывает мощную иммуносупрессивную функцию и может пролонгировать удержание трансплантата кожи человека у гуманизированных мышей NOD-SCIN [97]. Интересно, что фибробласты, трансдуцированные IL-4 или IL-10, не обладают такими же иммунорегуляторными свойствами, как ДК, трансфецированные этими цитокинами, и это указывает, что необходимы дополнительные "ДК-специфические" функции для подавления болезни *in vivo* [95, 97]. Трансфекция ДК CTLA4-Ig, конкурентным ингибитором B7/CD28 костимуляторного пути, также способствует их толерогенности. Эти ДК не экспрессируют B7 костимуляторных молекул CD80/86 на своей поверхности, индуцируют антиген-специфичную гипореактивность у мышиных и человеческих Т-клеток *in vitro* [92, 99] и пролонгируют выживание трансплантата у мышей i*n vivo* [100]. Другой подход заключается в создании ДК, которые экспрессируют молекулы, индуцирующие апоптоз, такие как Fas лиганд или TNF-родственный лиганд, индуцирующий апоптоз (TRAIL). Эти "киллерные ДК" эффективно индуцируют Т-клеточный апоптоз и могут предотвращать отторжение трансплантата [101] или подавлять аутоиммунные артриты у животных моделей [102, 103].

Толерогенность ДК может быть также увеличена посттранскрипционным ингибированием специфических молекул, включённых в иммуностимуляцию или активацию ДК. Сайленсинг гена IL-12p35 путём интерференции РНК (RNAi) модифицирует ДК-медиированные иммунные ответы, как показано увеличенной Th2 поляризацией активированных мышиных Т-клеток *in vitro* и *in vivo* [104]. Терапевтический потенциал IL-2-молчащих ДК был показан по их способности увеличивать выживание кишечного трансплантата у крыс [105]. Таргетирование связанных с мембраной молекул на ДК путём интерференции РНК (RNAi) или антисмысловым олигодезоксирибонуклеотидом (ODN) также было использовано для успешного создания толерогенных ДК. Например, сайленсинг экспрессии CD40, CD80 или CD86 у ДК превращает их в иммуносупрессивные клетки благодаря индуцированию антиген-специфичной Т-клеточной гипореактивности или апоптозу [106-108]. Более того, эти молчащие ДК также перспективны для терапии, так как их введение значительно пролонгирует выживание трансплантатов у аллогенных моделей трансплантации [106, 107] и препятствует развитию диабета у NOD мышей [109]. Другая основная мишень для генерации толерогенных ДК генным сайленсингом – ядерный фактор каппа B (NF-κB), фактор транскрипции, который играет центральную роль в созревании ДК. ДК, полученные от мышей с отсутствием RelB – членом семьи NF-κB, экспрессируют только низкие уровни MHC II и костимуляторные молекулы и, следовательно, имеют ослабленную стимуляторную активность Т-клеток [110]. Сайленсинг мышиных RelB с помощью NF-κB даёт стабильно незрелые ДК, что способствует увеличению количества Tregs *in vivo* и предотвращает отторжение трансплантата [111]. Подобно этому, блокирование NF-κB-зависимой транскрипции гена обработкой или трансдуцированием ДК "ловушкой" ODN, содержащей NF-κB-связывающий сайт, предотвращает созревание ДК. Эти толерогенные ДК индуцируют долговременное выживание трансплантированных сердец в отсутствие иммуносупрессии, наиболее вероятно через индукцию Т-клеточной гипореактивности и/или Т-клеточного апоптоза [112, 113].

Эффективный метод для генерации толерогенных ДК – обработка ДК иммуносупрессивными агентами *in vitro*. Например, ДК, подвергнутые действию противовоспалительных цитокинов (IL-10, TGF-β), индуцируют Т-клеточную толерантность *in vitro* и *in vivo* и могут подавлять болезнь в экспериментальной модели аутоиммунитета при астме или отторжении трансплантата [65, 114-117]. ДК, обработанные IL-10 и/или TGF-β, характеризовались низкой экспрессией костимуляторных молекул, низкой продукцией IL-12 и высокой продукцией IL-10 [65, 116, 117].

Популярный путь индукции толерогенных ДК заключается в фармакологической модуляции функции ДК. В настоящее время активно исследуется влияние различных иммуносупрессивных лекарств

на дифференцировку ДК и их функцию [118]. Среди наиболее часто используемых лекарств для генерации толерогенных ДК в лабораторных условиях – дексаметазон, уже упоминавшийся витамин D_3 ($1\alpha,25(OH)_2D_3$ и его аналоги), а также рапамицин [64, 65, 119-125]. Все эти лекарства имеют общее свойство – они индуцируют дифференцировку фенотипически зрелых ДК, которые имеют низкую стимулирующую способность Т-клеток и не становятся иммуностимуляторами в ответ на сигналы зрелости ДК. Дексаметазон и витамин D_3 действуют на ДК путём снижения уровня компонентов NF-κB-сигнального пути, включая RelB [126], в то время как рапамицин ингибирует действие mTor (мишень рапамицина у млекопитающих), киназу серин/треонинового типа, включённую в регуляцию различных функций ДК [127]. Недавно предложенная стратегия доставки биодеградируемых микрочастиц, выделяющих рапамицин, зрелым ДК [128], может быть использована для ДК-специфичной доставки и других иммуномодулирующих препаратов. Комбинация дексаметазона и витамина D_3 также использовалась для индукции толерогенных ДК [65, 124, 125, 129, 130]. Преимущество комбинирования этих стероидов в том, что они значительно ингибируют созревание и функцию ДК аддитивным образом [126]. Более того, витамин D_3, как было показано, преодолевает индуцированное дексаметазоном снижение уровня глюкокортикоидного рецептора, препятствуя десенсибилизации ДК к иммуномодуляторному действию дексаметазона [131].

Другое лекарство, использующееся для генерации толерогенных ДК, – Bay 11-7082, необратимо ингибирует активацию NF-κB [65, 132]. ДК, генерированные из предшественников костного мозга в присутствии этого лекарства, имеют стабильный зрелый фенотип [110]. Эти ДК обладают мощной толерогенной функцией, так как они могут ингибировать предварительно запущенные иммунные ответы у мышей *in vivo* антиген-специфичным образом через индукцию Tregs [110]. Более того, обработанные Bay ДК, дефицитные по NF-κB, подают большие надежды как терапевтический инструмент для аутоиммунитета, так как они подавляют экспериментальный аутоиммунный артрит [65, 133].

Добавление иммунорегуляторных лекарств или цитокинов к ДК на различных стадиях их дифференцировки или созревания имеет разный эффект. Например, добавление к незрелым ДК IL-10 или дексаметазона способствует формированию толерогенных ДК, но добавление IL-10 или дексаметазона к ДК после их созревания – неэффективно [134, 135]. Более того, добавление иммуносупрессивных лекарств на очень ранних стадиях процесса дифференцировки ДК ослабляет развитие ДК из моноцитов, давая популяцию клеток, которые более похожи на макрофаги, что демонстрируется высокой экспрессией CD14 и 68, высокой эндоцитозной активностью и высокой способностью прикрепляться к пластику для культивирования тканей [65, 135-137].

Хотя эти клетки обладают мощными иммуносупрессивными свойствами *in vitro*, у них могут отсутствовать типичные черты ДК, что является нежелательным для иммунотерапии, например, способность мигрировать к Т-клеточным областям в лимфатических узлах. Хемокиновый рецептор CCR7 играет важную роль в этом отношении и думают, что CCR7-зависимая миграция ДК важна для индукции толерантности [138, 139]. Так, экспрессия CCR7 на незрелых ДК, ко-экспрессирующих иммуномодуляторный (вирусный) IL-10, была найдена необходимой для их толерогенных свойств *in vivo* [138]. Интересно, что рапамицин селективно увеличивает CCR7 на человеческих ДК моноцитарного происхождения и сохраняет или увеличивает миграцию ДК к лимфатическим узлам *in vivo* [140-142].

Другая проблема, связанная с использованием дексаметазона, состоит в том, что это лекарство может уменьшать способность ДК представлять антигены на MHC II [143]. Кажется вероятным, что восстановление толерантности к собственным антигенам при аутоиммунитете, как CCR7-зависимой миграционной способности, так и способности представлять аутоантигены на MHC II, являются желательными чертами толерогенных ДК. Недавно было показано, что эти черты могут быть индуцированы в толерогенных ДК дополнительной обработкой этих клеток сигналом созревания LPS [125]. Важно, что LPS-активация не изменяет их толерогенных функций *in vitro*.

Иной подход для генерирования толерогенных ДК заключается в частичном созревании ДК. Эти ДК часто относят к "полу-зрелым" ДК. Например, ДК, созревшие в присутствии TNF (TNF-ДК), экспрессируют высокие уровни MHC II и костимуляторных молекул, но не могут продуцировать провоспалительные цитокины [144]. Повторные инъекции этих TNF-ДК, нагруженных пептидами из ауто-антигенов, мышам препятствуют развитию экспериментального аллергического энцефаломиелита, и эта защита ассоциируется с появлением ауто-антиген-специфичных $CD4^+$ Т-клеток, продуцирующих IL-10 [144]. Однако дальнейшие исследования показали, что TNF-ДК, нагруженные одновременно пептидами, ограниченными MHC I и MHC II, делали толерантными Т-клетки CD4+, но не Т-клетки $CD8^+$. Прайминг Т-клеток CD8+ TNF-ДК был достаточен для индукции экспериментального аутоиммунного диабета [145]. Более того, подобно незрелым ДК, TNF-ДК не окончательно дифференцировались и могли становиться иммуностимуляторными в ответ на дальнейшую активацию сигналами созревания ДК [65, 146].

Кратковременная активация ДК LPS (4 ч.) также индуцировала и "полузрелый" фенотип. Интересно, что эти "полузрелые" клетки ДК, нагруженные коллагеном 2 типа, уменьшали остроту заболевания в модели артрита, индуцированного коллагеном [147].

Привлекательный подход для индукции Т-клеточной толерантности ДК-зависимым образом

заключается в таргетировании ауто-антигенов к ДК *in vivo*. Такой подход имеет очевидное преимущество в том, что не требует накопления толерогенных, сделанных на заказ ДК *ex vivo*. Эта процедура является трудоёмкой, требующей времени и средств [148]. Были развиты некоторые системы для таргетирования антигенов к ДК *in vivo*, включая сцепление антигенов с антителами, направленными к поверхностным молекулам ДК, и упаковку антигенов в микрочастицы, такие как липосомы [65, 148-151].

Как уже указывалось, активация врождённого иммунитета является обязательным условием запуска адаптивного иммунитета. На роль связующего звена между врожденным и адаптивным иммунитетом в наибольшей степени могут претендовать дендритные клетки. Их изучение стремительно развивалось в последнее десятилетие не только в связи с взаимозависимостью врожденного и адаптивного иммунитета. Этим клеткам все более обоснованно приписывается роль основного распорядителя направлений развития адаптивного иммунитета, тогда как Т-хелперы оказываются в большей степени исполнителями инструкций дендритных клеток. ДК оказались в центре внимания исследователей также при разработке путей иммунопрофилактики и иммунотерапии – в качестве основы вакцин, не только противоинфекционных, но и противоопухолевых, антиаллергических или направленных на лечение аутоиммунных заболеваний [6].

5.2. Натуральные киллеры (НК)(NK)

НК – это клетки врождённого иммунитета, которые приводят к иммунитету против инфицированных вирусом и трансформированных клеток [5]. В современной иммунологии НК отводят важную роль в элиминации видоизмененных клеток, утративших признаки принадлежности данному организму (МНС-I) и приобретшие новые признаки, сигнализирующие об опасности (стрессорные молекулы). Действительно, при этом происходит ослабление экспрессии и даже утрата молекул МНС-I. Возможно, биологический смысл прекращения экспрессии клетками МНС-I состоит в попытке уйти от цитотоксического действия Т-киллеров [6]. Со времени их открытия в начале 1970-х, НК характеризовались как линия лимфоцитов с цитотоксической и с цитокин-продуцирующей эффекторной функциями. НК выполняют селективный лизис клеток на основе активаторных и ингибиторных рецепторов, относительно специфичных к линии НК. Наблюдения показали, что НК становятся активированными в ответ на влияние лигандов, экспрессированных на аллотрансплантатах. Активированные НК продуцировали воспалительные цитокины, такие как IFN-γ, которые костимулировали Т-клетки и удаляли аллогенные клетки путём цитотоксичности. Наоборот, эффектор- и цитокин-секретирующие способности оказывали влияние на регуляторные функции во время хронических инфекций и гиперпролиферативных Т-клеточных ответов. Проблема состоит в урегулировании воспалительных ролей субпопуляций НК-клеток с их регуляторными ролями в трансплантации [5, 152]. В противоположность клеткам адаптивного иммунитета, НК могут эффективно лизировать клетки-мишени без их предварительной активации [153]. НК не убивают мишени, у которых отсутствует экспрессия МНС I, как это наблюдается у инфицированных вирусом или трансформированных клеток [5, 154-156]. НК могут также участвовать в процессе отторжения трансплантата органа. Один механизм, благодаря которому НК могут участвовать в отторжении трансплантата, состоит в активации адаптивного иммунитета. НК могут элиминировать незрелые ДК, несмотря на недостаточность зрелых ДК, потенциальное увеличение презентации антигенов и активацию наивных Т-клеток [157]. В присутствии интерферонов типа 1 НК индуцируют ускорение созревания дендритных клеток через продукцию интерферона-γ (IFN-γ) и туморнекротизирующего фактора-α (TNF-α) [157]. НК также прямо взаимодействуют с Т-клетками, чтобы способствовать клеточной дифференциации Т-хелперов-1 (Th 1) через продукцию IFN-γ [158] и через костимуляторные сигналы, зависящие от межклеточных контактов [5, 159]. Кроме того, активированные НК убивают регуляторные Т-клетки [160], что предполагает способность НК умножать ответ отторжения путём ингибирования эффекторных Т-клеток через элиминирование Tregs [5]. Истощение НК значительно пролонгировало выживание полностью аллогенных трансплантатов сердца. НК могут компенсировать отсутствие Т-клеточных костимулирующих сигналов и способствовать ускорению Т-клеточного ответа против трансплантата. В пользу этой потенциальной роли НК в помощи отторжению, опосредованному Т-клетками, свидетельствует наблюдение, что НК инфильтруются в трансплантат сердца раньше, чем Т-клетки, как у мышей, так и у людей [5, 162, 163]. Интересно, что инфильтрация эндомиокарда НК у пациентов с человеческими трансплантатами позволяет предсказать отторжение трансплантата сердца [163], предполагая далее вспомогательную роль НК в опосредованном Т-клетками отторжении трансплантата. НК также, по-видимому, играют роль в хроническом отторжении трансплантата. Васкулопатия аллотрансплантата сердца (CAV) является ведущей причиной поздней потери аллотрансплантата сердца. В модели, включающей родительский по отношению к F1-потомку трансплантат сердца, CAV развивалась в трансплантатах сердца по НК и IFN-γ зависимым механизмам [164], подчёркивая тем самым роль НК в патогенезе хронического отторжения трансплантата. В дополнение к содействию в отторжении, опосредованном Т-клетками, НК прямо ответственны за отторжение трансплантата в некоторых животных моделях [5, 165, 166]. Парадоксально, что, несмотря на вышеизложенные данные, указывающие на роль НК в отторжении, в некоторых животных моделях они также принимают

участие в иммунной регуляции и необходимы для установления толерантности аллотрансплантата. Среди потенциальных механизмов, с помощью которых НК могут участвовать в индукции трансплантационной толерантности, рассматривается регуляция Т- клеточных ответов и антиген-презентирующей функции клеток. Будучи сначала активированными поли I:C (имитатор вируса), НК могут убивать активированные Т-клетки *in vitro* после того, как они подверглись стрессу со стороны окружения [167]. НК также обладают регуляторными функциями в отношении Т-клеточного ответа в ассоциации с продукцией IL-10. НК, продуцирующие IL-10, ингибируют антиген-специфическую Т-клеточную пролиферацию и продукцию цитокинов *in vitro*, и это отменяется блокадой рецептора IL-10 [168]. В модели мышей с аллотрансплантатами кожи гомеостатическую пролиферацию адаптивно трансфецированных Т-клеток $CD8^+$ ингибировали НК и истощение НК приводило к увеличению экспансии и ускорению отторжения трансплантата [169]. При трансплантации мышам островков экспрессия MHC 1 и НК, как было найдено, необходимы для индукции толерантности путем либо костимуляторной блокады, либо путём лечения с помощью анти-LFA-1. В этом исследовании перфорин из НК-клеток был критическим веществом для индукции толерантности [65, 170].

Хотя НК могут способствовать созреванию ДК [157], предполагается, что НК могут блокировать функции ДК, что ведет к уменьшению Т-клеточного ответа и индукции трансплантационной толерантности. Существуют несколько недавних исследований, поддерживающих эту гипотезу. Отмечено, что НК могли убивать донорские ДК в модели аллотрансплантата кожи [5, 171].

Если НК имеют потенциал быть провоспалительными, также как и толерогенными, то интересно выяснить, какие регуляторные механизмы задействованы в реализации “правильного” ответа. Результаты недавних исследований показывают, что TGF-β из Treg подавлял цитотоксический профиль НК клеток путём ингибирования экспрессии эффекторных молекул (CD16, гранзим A, гранзим B) и снижал уровень рецепторов HKG2D через фосфорилирование Smad3. Наоборот, деплеция Treg усиливала пролиферацию НК и цитотоксичность. Необходимо дальнейшее исследование того, регулирует ли число Treg или секреция TGF-β в лимфоузлах (LN) локальную популяцию НК клеток [153].

Таким образом, недавние исследования пролили свет на тот факт, что НК являются регуляторными клетками, занятыми в двухстороннем взаимодействии с ДК, макрофагами, Т-клетками и эндотелиальными клетками. НК способны также ограничивать или усиливать иммунный ответ. Хотя НК могут, по-видимому, быть избыточными в некоторых условиях иммунных проблем у людей, манипуляции с НК-клетками кажутся многообещающими при попытках улучшить гематопоэтическую и органную трансплантации, способствовать противораковой терапии и контролировать воспалительные и аутоиммунные нарушения [5, 57].

НК способствуют толерантности в трансплантационных моделях, которые используют иммуносупрессивные режимы. НК являются ранними игроками в аллогенном ответе и потенциально сдвигают последующий Т-клеточный ответ навстречу толерантности или отторжению, основанным на их эффекторной активности. В толерогенных условиях НК-клетки могут защищать АПК донорского происхождения от активирующих реципиентных Т-клеток, как это показано на трансплантатах кожи у $RAG^{-/-}$-мышей [171]. Цитокины, такие как IL-10, могут секретироваться НК для успешного развития Treg и подавления Т-клеточной пролиферации и созревания АПК. НК могут прямо элиминировать Т-клетки или АПК путём экспрессии активаторных или ингибиторных лигандов. В условиях отторжения НК могут секретировать большие количества провоспалительных цитокинов, которые благоприятствуют Th1 иммунитету или служат антагонистами функции Treg. НК могут быть прямо активированы стрессовыми лигандами, экспрессированными на ткани трансплантата. Вероятно, во время раннего аллогенного ответ а в игре находится более чем один механизм. Судьба и функции субпопуляций НК остаётся мало определённой, хотя некоторые исследовательские группы приводят аргументы в пользу того, что некоторые субпопуляции и НК-клеточные специфические рецепторы благоприятствуют толерантности против иммунитета [5, 153, 162].

5.3. Тучные клетки

Тучные клетки (мастоциты) и базофилы представляют собой тканевые клетки, содержащие в цитоплазме базофильные гранулы. Оба типа клеток имеют костномозговое происхождение и принадлежат к миелоидному ряду. В отличие от базофилов, относящихся к клеткам крови, тучные клетки не циркулируют в крови и представляют тканевые клетки. На поверхности тучных клеток присутствуют молекулы MHC обоих классов (MHC-I и MHC-II); наличие MHC-II, а также костимулирующих молекул CD86 придает мастоцитам способность выполнять функции АПК, особенно при индукции Th2-клеток [6]. Хотя тучные клетки в течение долгого времени характеризовались как эффекторные клетки в таких ассоциированных с иммуноглобулином E (IgE) ответах, как аллергия и иммунитет к паразитарным червям, результаты недавних исследований проливают свет на их роль в адаптивном иммунном ответе [5, 172]. У мышей, дефицитных по тучным клеткам, толерантность к аллотрансплантатам кожи достигалась путём введения тучных клеток [5, 173]. Функциональная связь между Treg-клетками и тучными клетками наблюдалась благодаря продукции фактора IL-9 (фактора роста и дифференцировки тучных клеток) Treg-клетками. Так как *in vivo* нейтрализация IL-9 увеличивает отторжение

аллотрансплантата, эта функциональная связь между Treg-клетками и тучными клетками оказывается ключевой в индукции аллотрансплантационной толерантности [173]. Другие исследования выявили связь Treg-клеток с ограниченной дегрануляцией тучных клеток [5, 174, 175]. Дальнейшие исследования той же группы ученых показали, что специфичная протеаза 6 (MCP6) тучных клеток необходима для индукции толерантности к аллотрансплантатам кожи [175]. Наблюдалась обратная связь между MCP6 и экспрессией IL-6 с высокими показателями MCP6 и низкими показателями IL-6, наблюдаемыми в удерживаемых аллотрансплантатах [5, 176]. Противоположная ситуация наблюдалась в отторгающихся аллотрансплантатах. Более того, толерантность не может быть индуцирована у $MCP6^{-/-}$ мышей. Эти данные свидетельствуют о том, что MCP6 тучных клеток активно истощает IL-6, участвующий в аллотрансплантационной толерантности [5].

5.4. Другие типы клеток

Некоторые исследования предполагают роль макрофагов в патологии, ассоциирующуюся с отторжением трансплантата [177], но убедительные доказательства их прямой роли в трансплантационном отторжении или процессе образования толерантности отсутствуют. В отличие от ДК, макрофаги, по всей вероятности, не играют прямой роли в индукции аллоузнавания, так как они неэффективно примируют наивные Т-клетки. Тем не менее в течение 24 ч после трансплантации макрофаги как донора, так и реципиента инфильтруются в аллотрансплантат и пролиферируют i*n situ* [5, 178]. В отсутствие отторжения, как, например, в случае изотрансплантатов, инфильтрация макрофагов постепенно уменьшается, но в случае острого отторжения имеет место существенное накопление, достигающее уровня 40-60% клеточного инфильтрата [179]. Активируемые сигналами опасности, эти клетки устанавливают ответ сопротивления, который включает фагоцитоз некротического дебриса, секрецию провоспалительных цитокинов, продукцию реактивных видов азота и кислорода и презентацию антигена эффекторным клеткам [180]. Эти ответы могут опосредовать повреждение трансплантата [5, 12, 181].

Данные о роли базофилов или эозинофилов немногочисленны. Известно, что, как и при болезнях воспаления аллергического типа, эозинофилы могут вызывать повреждение ткани через выделение высоко катионных гранул белка и продукцию некоторых цитокинов, которая способствует воспалению и поляризации Th 1 (как например IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-8, TNF-α) [12]. Хотя острое отторжение ассоциируется в основном с Th1 ответом, воспаление под влиянием Th2 также способно опосредовать острое отторжение аллотрансплантата [182]. В отсутствие аллореактивности Т-клеток $CD8^+$, как, например, при ответе B6-мышей на несовместимые по MHC II Bm12 трансплантаты кожи, в инфильтратах воспаления найдены многочисленные эозинофилы. В отсутствие активации Т-клеток $CD8^+$ или экспрессии IFN-γR, ответ аллореактивных Т-клеток $CD4^+$ является Th2-обусловленным и способствует эозинофильному воспалению [5, 183, 184]. Основные белки эозинофилов способствуют развитию аллергических реакций через активацию тучных клеток и базофилов, оказывают регулирующее действие на иммунные процессы, действуя на Т-клетки. Эозинофилам свойственна слабая фагоцитарная активность [12].

Нейтрофильные сегментоядерные лейкоциты (нейтрофильные гранулоциты, или нейтрофилы) наряду с моноцитами/макрофагами рассматриваются как основные фагоцитирующие клетки [6]. При этом нейтрофилы мигрируют из крови в очаг воспаления значительно быстрее моноцитов. Скорость мобилизации нейтрофилов дополняется их способностью развивать метаболические процессы в течение секунд [6]. Все это делает нейтрофилы оптимально приспособленными для осуществления ранних этапов иммунной защиты в рамках острой воспалительной реакции [6]. Подобно эозинофилам, полиморфноядерные нейтрофилы (PMNs) могут опосредовать повреждение ткани путём совокупности цитотоксических и провоспалительных механизмов. Давно известно, что после антиген-независимого повреждения, такого как хирургическая травма или ишемия/реперфузия, PMNs инфильтруются в органы в течение часов, и их истощение отменяет повреждение ткани [12, 185]. Используя мышиную модель полностью несовместимой трансплантации сердца, группа Fairchild [186] показала, что краткосрочная костимуляторная блокада, сочетанная либо с перитрансплантационным истощением PMNs, либо с обработкой антителами к KC/CXCL 1 плюс MIP-2/CXCL2, пролонгирует выживание полностью несовместимых аллотрансплантатов сердца в течение более 100 дней [12, 187].

Гуморальные факторы врождённого иммунитета безусловно участвуют на всех стадиях иммунного ответа, также как и в индукции толерантности, однако детально роль каждого фактора на каждом этапе не изучена. Роль различных цитокинов в процессах установления толерантности и резистентности к ней сложна и активно изучается в настоящее время [5, 12, 188-195].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Принято считать, что клетки врождённого иммунитета служат в качестве инициаторов иммунного ответа и вовлечены в процесс отторжения трансплантата. Однако появляется и понимание того, что врождённый иммунитет участвует в индукции трансплантационной толерантности [5].

Врождённые иммунные механизмы ответственны за первоначальные воспалительные события, следующие за пересадкой. Хотя их одних недостаточно для того, чтобы привести к отторжению самого трансплантата, они важны для оптимальных адаптивных иммунных ответов на трансплантат и они могут играть главную роль в устойчивости

к индукции толерантности. Хорошо известные ассоциации инфекции с отторжением трансплантата также могут иметь место, по меньшей мере частично, при опосредовании реактивации врождённого иммунитета и "воссоздании" воспаления. Развитие методов "притупления" ответов врождённого иммунитета должно также иметь значительное влияние на трансплантацию [12]. Различные клетки врожденного иммунитета, включая НК [196], ДК и тучные клетки [197] оказывают влияние на различные иммунорегуляторные механизмы, важные для индукции толерантности. Эти механизмы включают активацию регуляторных Т-клеток и их дифференцировку через продукцию цитокинов, элиминацию донорских антиген-презентирующих клеток и ингибирование или уничтожение эффекторных Т-клеток. Влияние на механизмы врождённого иммунитета будет способствовать более успешному приживлению трансплантата. Более полное понимание взаимодействия врождённого иммунитета с адаптивным иммунитетом и с трансплантатом может дать представление о создании более успешного протокола развития толерантности.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Turka L.A., Lechler I.R.* (2009) Nat. Rev. Immunol., **9**, 521-526.
2. *Girlanda R., Kirk A.D.* (2007) J. Am. Soc. Nephrol., **18**, 2242-2251.
3. *Kirk A.D., Hale D.A., Mannon R.B., Kleiner D.E., Hoffmann S.C., Kampen R.L., Cendales L.K., Tadaki D.K., Harlan D.M., Swanson S.J.* (2003) Transplantation, **76**, 120-129.
4. *Kean L.S., Gandappa S., Pearson T.C., Larsen C.P.* (2006) Am. J. Transplant., **6**, 884-893.
5. *Murphy S.P., Porett P.M., Turka L.A.* (2011) Immunol. Rev., **241**, 39-48.
6. *Ярилин А.А.* (2010) Введение в иммунологию. ГОЭТРА-МЕДИА
7. *Heeger P.S.* (2003) Am. J. Transplant., **3**, 525-533.
8. *Shevach E.M.* (2009) Immunity, **30**, 636-645.
9. *Benghiat F.S., Graca L., Braun M.Y., Detienne S., Moore F., Buonocore S., Flamand V., Waldmann H., Goldman M., Le Moine A.* (2005) Transplantation, **79**, 648-654.
10. *Li W., Carper K., Liang Y., Zheng X.X., Kuhr C.S., Reyes J.D., Perkins D.L., Thomson A.W., Perkins J.D.* (2006) Transplant. Proc., **38**, 3207-3208.
11. *Li X.C., Strom T.B., Turka L.A., Wells A.D.* (2001) Immunity, **14**, 407-416.
12. *La Rosa D.F., Rahman A.H., Turka L.A* (2007) J. Immunol., **178**, 7503-7509.
13. *Larsen C.P., Morris P.J., Austyn J.M.* (1990) J. Exp. Med., **171**, 307-314.
14. *Game D.S., Lechler R.I.* (2002) Transpl. Immunol., **10**, 101-108.
15. *Le Moine A., Goldman M., Abramowicz D.* (2002) Transplantation, **73**, 1373-1381.
16. *Kirk A.D.* (2006) Transplantation, **82**, 593-602.
17. *Christopher K., Mueller T.F., Ma C., Liang Y., Perkins D.L.* (2002) J. Immunol., **169**, 522-530.
18. *He H., Stone J.R., Perkins D.L.* (2002) Transplantation, **73**, 853-861.
19. *He H., Stone J.R., Perkins D.L.* (2003) Immunology, **109**, 185-196.
20. *Lemaitre B., Nicolas E., Michaut L.* (1996) Cell, **86**, 973-983.
21. *Janeway C.A. Jr., Medzhitov R.* (2002) Ann. Rev. Immunol., **20**, 197-216
22. *Janeway C.A. Jr.* (1992) Immunol. Today, **13**, 11-16.
23. *Pisetsky D.S.* (2011) Swiss Me Wkly., **141**, w13256.
24. *Shields A.M., Panayi G.S., Corrigall V.M.* (2011) Clin. Exp. Immunol., **165**, 292-300.
25. *Mollen K.P., Anand R.J., Tsung A.* (2006) Shock, **26**, 430-437.
26. *Schnare M., Barton G.M., Holt A.C.* (2001) Nat. Immunol., **2**, 947-950.
27. *Kabelitz D.* (2007) Curr. Opin. Immunol., **19**, 39-45.
28. *Andonegui G., Bonder C.S., Green F., Mullaly S.C., Zbytnuik L., Raharjo E., Kubes P.* (2002) J. Clin. Invest., **111**, 1011-1020.
29. *Akira S., Uematsu S., Takeuchi O.* (2006) Cell, **124**(4), 783-801.
30. *Iwasaki A., Medzhitov R.* (2004) Nat. Immunol., **5**, 987-995.
31. *Сусков С.И., Глебова М.В., Сускова В.С., Онищенко Н.А., Ермакова Л.П., Габриэлян Н.И.* (2012) Вестн. трансплантол. иск. органов, т.XIV, №2, 116-123.
32. *Хорева М.В., Ковальчук Л.В., Варивода А.С. и др.* (2006) Аллергология и иммунология, **7,** №2, 199-206.
33. *Andrade C.F., Waddell T.K., Keshavjee S., Liu M.* (2005) Am. J. Transplant., **5**(5), 969-975.
34. *Matzinger P.* (1994) Ann. Rev. Immunol., **12**, 991-1045.
35. *Land W., Schneeberger H., Schleibner S., Illner W.D., Abendroth D., Rutili G., Arfors K.E., Messmer K.* (1994) Transplantation, **57**, 211-217.
36. *Артамонов С.Д., Великий Д.А., Онищенко Н.А., Башкина Л.В., Никольская А.О., Крашенинников М.Е., Иванов И.М.* (2012) Вестн. трансплантол. иск. органов, №2, 86-97.
37. *Zhai Y., Shen X.D., O'Connell R., Gao F., Lassman C., Busuttil R.W., Cheng G., Kupiec-Weglinski J.W.* (2004) J. Immunol., **173**, 7115-7119.
38. *Shen X.D., Ke B., Zhai Y., Gao F., Busuttil R.W., Cheng G., Kupiec-Weglinski J.W.* (2005) Am. J. Transplant., **5**, 793-1800.
39. *Tsung A., Hoffman R.A., Izuishi K., Critchlow N.D., Nakao A., Chan M.H., Lotze M.T., Geller D.A., Billiar T.R.* (2005) J. Immunol., **175**, 7661-7668.
40. *Boros P., Bromberg J.S.* (2006) Am. J. Transplant., **6**, 652-658.
41. *Scheibner K.A., Lutz M.A., Boodoo S., Fenton M.J., Powell J.D., Horton M.R.* (2006) J. Immunol., **177**, 1272-1281.
42. *Tesar B.M., Jiang D., Liang J., Palmer S.M., Noble P.W., Goldstein D.R.* (2006) Am. J. Transplant., **6**, 2622-2635.
43. *Johnson G.B., Brunn G.J., Kodaira Y., Platt J.L.* (2002) J. Immunol., **168**, 5233-5239.
44. *Okamura Y., Watari M., Jerud E.S., Young D.W., Ishizaka S.T., Rose J., Chow J.C., Strauss J.F.* (2001) J. Biol. Chem., **276**, 10229-10233.
45. *Schaefer L., Babelova A., Kiss E., Hausser H.J., Baliova M., Krzyzankova M., Marsche G., Young M.F., Mihalik D., Gotte M. et al.* (2005) J. Clin. Invest., **115**, 2223-2233.
46. *Ohashi K., Burkart V., Flohe S., Kolb H.* (2000) J. Immunol., **164**, 558-561.
47. *Vabulas R.M., Ahmad-Nejad P., Ghose S., Kirschning C.J., Issels R.D., Wagner H.* (2002) J. Biol. Chem., **277**, 15107-15112.

48. *Vabulas R.M., Braedel S., Hilf N., Singh-Jasuja H., Herter S., Ahmad-Nejad P., Kirschning C.J., Da Costa C., Rammensee H.G., Wagner H., Schild H.* (2002) J. Biol. Chem., **277**, 20847-20853.
49. *Yu M., Wang H., Ding A., Golenbock D.T., Latz E., Czura C.J., Fenton M.J., Tracey K.J., Yang H.* (2006) Shock, **26**, 174-179.
50. *Alegre M.L., Leemans J., Le Moine A., Florquin S., De Wilde V., Chong A., Goldman M.* (2008) Transplantation, **86**(1), 1-9.
51. *Arumugam T.V., Okun H., Tang S.C., Thundyil J., Taylor S.M., Woodruff T.M.* (2009) Shock, **32**, 4-16.
52. *Leemans J.C., Stokman G., Claessen N.J., Rouschop K.M., Teske G.J., Kirschning C.J., Akira S., van der Poll T., Weening J.J., Florquin S.* (2005) Clin. Invest., **15**, 2894-2903.
53. *Wu H., Chen G., Wyburn K.R., Yin J., Bertolino P., Eris J.M., Alexander S.I., Sharland A.F., Chadban S.J.* (2007) J. Clin. Invest., **117**, 2847-2859.
54. *Kruger B., Krick S., Dhillon N., Lerner S.M., Ames S., Bromberg J.S., Lin M., Walsh L., Vella J., Fischereder M. et al.* (2009) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **106**, 3390-3395.
55. *Chalasani G., Li Q., Konieczny B.T., Smith-Diggs L., Wrobel B., Dai Z., Perkins D.L., Baddoura F.K, Lakkis F.G.* (2004) J. Immunol., **172**, 7813-7820.
56. *Goldstein D.R., Tesar B.M., Akira S., Lakkis F.G.* (2003) J. Clin. Invest., **111**, 1571-1578.
57. *Walker W.E., Nasr I.W., Camirand G., Tesar B.M., Booth C.J., Goldstein D.R.* (2006) J. Immunol., **177**, 5307-5316.
58. *Lechler R.I., Batchelor J.R.* (1982) J. Exp. Med., **155**, 31-41.
59. *Fu F., Li Y., Qian S., Lu L., Chambers F., Starzl T.E., Fung J.J., Thomson A.W.* (1996) Transplantation, **62**, 659-665.
60. *Lu L., McCaslin D., Starzl T.E., Thomson A.W.* (1995) Transplantation, **60**, 1539-1545.
61. *McCurry K.R., Colvin B.L., Zahorchak A.F., Thomson A.W.* (2006) Transpl. Int., **19**, 525-538.
62. *Wang Q., Zhang M., Ding G., Liu Y., Sun Y., Wang J., Zhang W., Fu Z., Cao X.* (2003) Immunol. Lett., **90**, 33-42.
63. *Peche H., Trinite B., Martinet B., Cuturi M.C.* (2005) Am. J. Transplant., **5**, 255-267.
64. *Casiraghi F., Aiello S., Remuzzi G.* (2010) J. Nephrol., **23**, 263-270.
65. *Hilkens C.M.U., Isaacs J.D.* (2010) Internat. Rev. Immunol., **29**, 156-183.
66. *Banchereau J., Steinman R.M.* (1998) Nature, **392**, 245-252.
67. *Ohnmacht C., Pullner A., King S.B., Drexler I., Meier S., Brocker T., Voehringer D.* (2009) J. Exp. Med., **206**, 549-559.
68. *Shortman K., Liu Y.J.* (2002) Nat. Rev. Immunol., **2**, 151-161.
69. *Rogers N.J., Lechler R.I.* (2001) Am. J. Transplant., **1**, 97-102.
70. *Morelli A.E., Thomson A.W.* (2007) Nat. Rev. Immunol., **7**, 610-621.
71. *Shortman K., Naik S.H.* (2007) Nat. Rev. Immunol., **7**, 19-30.
72. *Dhodapkar M.V., Steinman R.M., Krasovsky J., Munz C., Bhardwaj N.* (2001) J. Exp.Med., **193**, 233-238.
73. *Albert M.L., Jegathesan M., Darnell R.B.* (2001) Nat. Rev. Immunol., **2**, 1010-1017.
74. *Liu Y.J.* (2005) Ann. Rev. Immunol., **23**, 275-306.
75. *Matta B.M., Castellaneta A., Thomson A.W.* (2010) Eur. J. Immunol., **40,** 2667-2476.
76. *Abe M., Wang Z., de Creus A., Thomson A.W.* (2005) Am. J. Transplant., **5**, 1808-1819.
77. *Tokita D., Mazariegos G.V., Zahorchak A.F., Chien N., Abe M., Raimondi G, Thomson A.W.* (2008) Transplantation, **85**, 369-377.
78. *Ito T., Yang M., Wang Y.H., Lande R., Gregorio J., Perng O.A., Qin X.F., Liu Y.J., Gilliet M.* (2007) J. Exp. Med., **204**, 105-115.
79. *Ochando J.C., Homma C., Yang Y., Hidalgo A., Garin A., Tacke F., Angeli V., Li Y., Boros P., Ding Y. et al.* (2006) Nat. Immunol., **7**, 652-662.
80. *Sumpter T.L., Lunz J.G., Demetris A.J., Thomson A.W.* (2009) Transplantation, **15**, 88(3 Suppl), 540-544.
81. *De Creus A., Abe M., Lau A.H., Hackstein H., Raimondi G., Thomson A.W.* (2005) J. Immunol., **174**, 2037-2045.
82. *Abe M., Tokita D., Raimondi G., Thomson A.W.* (2006) Eur. J. Immunol., **36**(9), 2483-2493.
83. *Pillarisetty V.G., Shah A.B., Miller G.,* (2004) J. Immunol., **172**, 1009-1017.
84. *Kingham T.P., Chaudhry U.I., Plitas G., Katz S.C., Raab J., De Matteo R.P.* (2007) Hepatology, **45**, 445-454.
85. *Cabillic F., Rougier N., Basset C., Lecouillard I., Quelvennec E., Toujas L., Guguen-Guillouzo C., Corlu A.* (2006) J. Hepatol., **44**, 552-559.
86. *Khanna A., Morelli A.E., Zhong C., Takayama T., Lu L., Thomson A.W.* (2000) J. Immunol., **164**, 1346-1354.
87. *Rastellini C., Lu L., Ricordi C., Starzl T.E., Rao A.S., Thomson A.W.* (1995) Transplantation, **60**, 1366-1370.
88. *Lau A.H., Thomson A.W.* (2003) Gut, **52**, 307-314.
89. *Hackstein H., Taner T., Zahorchak A.F., Morelli A.E., Logar A.J., Gessner A., Thomson A.W.* (2003) Blood, **101**, 4457-4463.
90. *Turnquist H.R., Raimondi G., Zahorchak A.F., Fischer R.T., Wang Z., Thomson A.W.* (2007) J. Immunol., **178**, 7018-7031.
91. *Min W.P., Zhou D., Ichim T.E., Strejan GH., Xia X., Yang J., Huang X., Garcia B., White D., Dutartre P., Jevnikar A.M., Zhong R.* (2003) J. Immunol., **170**, 1304-1312.
92. *Penna G., Adorini L.* (2000) J. Immunol., **164**, 2405-2411.
93. *Gregori S., Casoratl M., Amuchastegui S., Smiroldo S., Davalli A.M., Adorinl U.* (2001) J. Immunol., **167**, 1945-1953.
94. *Morita Y., Yang J., Gupta R., Shimizu K., Shelden E.A., Endres J., Mulé J.J., Mc Donagh K.T., Fox D.A.* (2001) J. Clin. Invest., **107**, 1275–1284.
95. *Kim S.H., Kim S., Evans C.H., Ghivizzani S.C., Oligino T., Robbins P.D.* (2001) J. Immunol., **166**, 3499-3505.
96. *Kaneko K., Wang Z., Kim S.H., Morelli A.E., Robbins P.D., Thomson A.W.* (2003) Gene Ther., **10**, 143-152.
97. *Coates P.T., Krishnan R., Kireta S., Johnston J., Russ G.R.* (2001) Gene Ther., **8**, 1224-1233.
98. *Lu L., Gambotto A., Lee W.C., Qian S., Bonham C.A., Robbins P.D., Thomson A.W.* (1999) Gene Ther., **6**, 554-563.
99. *Tan P.H., Yates J.B., Xue S.A., Chan C., Jordan W.J., Harper J.E., Watson M.P, Dong R., Ritter M.A., Lechler R.I., Lombardi G., George A.J.* (2005) Blood, **106**, 2936-2943.
100. *Yang D.F., Qiu W.H., Zhu H.F., Lei P., Wen X., Dai H., Zhou W., Shen G.X.* (2008) Transpl. Immunol., **19**, 197-201.
101. *Min W.P., Gorczynski R., Huang X.Y., Kushida M., Kim P., Obataki M., Lei J., Suri R.M., Cattral M.S.* (2000) J. Immunol., **164**, 161-167.
102. *Kim S.H., Kim S., Oligino T.J., Robbins P.D.* (2002) Mol. Ther., **6**, 584-590.
103. *Liu Z., Xu X., Hsu H.C., Tousson A., Yang P.A., Wu Q., Liu C., Yu S., Zhang H.G., Mountz J.D.* (2003) J. Clin. Invest., **112**, 1332-1341.

104. *Hill J.A., Ichim T.E., Kusznieruk K.P., Li M., Huang X., Yan X., Zhong R., Cairns E., Bell D.A., Min W.P.* (2003) J. Immunol., **171**, 691-696.
105. *Xu H., Chen T., Wang H.Q., Ji M.J., Zhu X., Wu W.X.* (2006) Transplant. Proc., **38**, 1561-1563.
106. *Liang X., Lu L., Chen Z., Vickers T., Zhang H., Fung J.J., Qian S.* (2003) Transplantation, **76**, 721-729.
107. *Xiang J., Gu X., Zhou Y., Gong X., Qian S., Chen Z.* (2007) Microsurgery, **27**, 320-323.
108. *Zheng X., Vladau C., Zhang X., Suzuki M., Ichim T.E., Zhang Z.X., Li M., Carrier E., Garcia B., Jevnikar A.M., Min W.P.* (2009) Blood., **113**, 2646-2654.
109. *Machen J., Harnaha J., Lakomy R., Styche A., Trucco M., Giannoukakis N.* (2004) J. Immunol., **173**, 4331-4341.
110. *Martin E., O'Sullivan B., Low P., Thomas R.* (2003) Immunity, **18**, 155-167.
111. *Li M., Zhang X., Zheng X., Lian D., Zhang Z.X., Ge W., Yang J., Vladau C., Suzuki M., Chen D. et al.* (2007) J. Immunol., **178**, 5480-5487.
112. *Giannoukakis N., Bonham C.A., Qian S., Lian D., Zhang Z.X., Ge W., Yang J., Vladau C., Suzuki M., Chen D. et al.* (2000) Mol. Ther., **1**, 430-437.
113. *Bonham C.A., Peng L., Liang X., Chen Z., Wang L., Ma L., Hackstein H., Robbins P.D., Thomson A.W., Fung J.J., Qian S., Lu L.* (2002) J. Immunol., **169**, 3382-3391.
114. *Steinbrink K., Graulich E., Kubsch S., Knop J., Enk A.H.* (2002) Blood, **99**, 2468-2476.
115. *Yarilin D., Duan R., Huang Y.M., Xiao B.G.* (2002) Clin. Exp. Immunol., **127**, 214-219.
116. *Wakkach A., Fournier N., Brun V.* (2003) Immunity, **18**, 605-617.
117. *Koya T., Matsuda H., Takeda K. et al.* (2007) J. Allergy Clin. Immunol., **119**, 1241-1250.
118. *Hackstein H., Thomson A.W.* (2004) Nat. Rev. Immunol., **4**, 24-34.
119. *Adorini L., Penna G.* (2009) Handb. Exp. Pharmacol., **188**, 251-273.
120. *van Kooten C., Stax A.S., Woltman A.M., Gelderman K.A.* (2009) Handb. Exp. Pharmacol., **188**, 233-249.
121. *Fischer R., Turnquist H.R., Taner T., Thomson A.W.* (2009) Handb. Exp. Pharmacol., **188**, 215-232.
122. *Xia C.Q., Peng R., Beato F., Clare-Salzler M.J.* (2005) Scand. J. Immunol., **62**, 45-54.
123. *Turnquist H.R., Raimondi G., Zahorchak A.F.* (2007) J. Immunol., **178**, 7018-7031.
124. *Anderson A.E., Sayers B.L., Haniffa M.A., Swan D.J., Diboll J., Wang X.N., Isaacs J.D., Hilkens C.M.* (2008) J. Leukoc. Biol., **84**, 124-133.
125. *Anderson A.E., Swan D.J., Sayers B.L.,Harry R.A., Patterson A.M., von Delwig A., Robinson J.H., Isaacs J.D., Hilkens C.M.* (2009) J. Leukoc.Biol., **85**, 243-250.
126. *Xing N., Maldonado M.L., Bachman L.A., McKean D.J., Kumar R., Griffin M.D.* (2002) Biochem. Biophys. Res. Commun., **297**, 645-652.
127. *Thomson A.W., Turnquist H.R., Raimondi G.* (2009) Nat. Rev. Immunol., **9**, 324-337.
128. *Jhunjhunwala S., Raimondi G., Thomson A.W., Little S.R.* (2009) J. Control Release., **133**, 191-197.
129. *Dong X., Bachman L.A., Kumar R., Griffin M.D.* (2003) Transpl. Immunol., **11**, 323-333.
130. *Pedersen A.E., Gad M., Walter M.R., Claesson M.H.* (2004) Immunol. Lett., **91**, 63-69.
131. *Xystrakis E., Kusumakar S., Boswell S., Peek E., Urry Z., Richards D.F., Adikibi T., Pridgeon C., Dallman M., Loke T.K. et al.* (2006) J. Clin. Invest., **116**, 146-155.
132. *Pierce J.W., Schoenleber R., Jesmok G., Best J., Moore S.A., Collins T., Gerritsen M.E.* (1997) J. Biol. Chem., **272**, 21096-21103.
133. *Martin E., Capini C., Duggan E., Lutzky V.P., Stumbles P., Pettit A.R., O'Sullivan B., Thomas R.* (2007) Arthritis Rheum., **56**, 2255–2266.
134. *Matyszak M.K., Citterio S., Rescigno M., Ricciardi-Castagnoli P.* (2000) Eur. J. Immunol., **30**, 1233-1242.
135. *Piemonti L., Monti P., Allavena P., Leone B.E., Caputo A., Di Carlo V.* (1999) Int. Immunol., **11**, 1519-1526.
136. *Piemonti L., Monti P., Allavena P., Sironi M., Soldini L., Leone B.E., Socci C., Di Carlo V.* (1999) J. Immunol., **162**, 6473-6481.
137. *Woltman A.M., de Fijter J.W., Kamerling S.W., Paul L.C., Daha M.R., van Kooten C.* (2000) Eur. J. Immunol., **30**, 1807-1812.
138. *Garrod K.R., Chang C.K., Liu F.C., Brennan T.V., Foster R.D., Kang S.M.* (2006) J. Immunol., **177**, 863-868.
139. *Forster R., Davalos-Misslitz A.C., Rot A.* (2008) Nat. Rev. Immunol., **8**, 362-371.
140. *Taner T., Hackstein H., Wang Z., Morelli A.E., Thomson A.W.* (2005) Am. J. Transplant., **5**, 228-236.
141. *Sordi V., Bianchi G., Buracchi C., Mercalli A., Marchesi F., D'Amico G., Yang C.H., Luini W., Vecchi A., Mantovani A., Allavena P., Piemonti L.* (2006) Transplantation, **82**, 826-834.
142. *Reichardt W., Durr C., von Elverfeldt D., Jüttner E., Gerlach U.V., Yamada M., Smith B., Negrin R.S., Zeiser R.* (2008) J. Immunol,.**181**, 4770-4779.
143. *Pan J., Ju D., Wang Q., Zhang M., Zhang M., Xia D., Zhang L., Yu H., Cao X.* (2001) Immunol. Lett., **76**, 153-161.
144. *Menges M., Rossner S., Voigtlander C., Schindler H., Kukutsch N.A., Bogdan C., Erb K., Schuler G., Lutz M.B.* (2002) J. Exp. Med., **195**, 15-21.
145. *Kleindienst P., Wiethe C., Lutz M.B., Brocker T.* (2005) J. Immunol., **174**, 3941-3947.
146. *Voigtlander C., Rossner S., Cierpka E., Theiner G., Wiethe C., Menges M., Schuler G., Lutz M.B.* (2006) J. Immunother., **29**, 407-415.
147. *Salazar L., Aravena O., Abello P., Escobar A., Contreras-Levicoy J., Rojas-Colonelli N., Catalán D., Aguirre A., Zúñiga R., Pesce B. et al.* (2008) Ann. Rheum. Dis., **67**, 1235-1241.
148. *Tacken P.J., Torensma R., Figdor C.G.* (2006) Immunobiology, **211**, 599-608.
149. *Hawiger D., Inaba K., Dorsett Y., Guo M., Mahnke K., Rivera M., Ravetch J.V., Steinman R.M., Nussenzweig M.C.* (2001) J. Exp. Med., **194**, 769-779.
150. *Mahnke K., Guo M., Lee S., Sepulveda H., Swain S.L., Nussenzweig M., Steinman R.M.* (2000) J. Cell. Biol., **151**, 673-684.
151. *Mukhopadhaya A., Hanafusa T., Jarchum I., Chen Y.G., Iwai Y., Serreze D.V., Steinman R.M., Tarbell K.V., DiLorenzo T.P.* (2008) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **105**, 6374-6379.
152. *Waldmann H.* (2010) Nat. Rev. Nephrol., **6**, 569-576.
153. *van der Touw W., Bromberg J.S.* (2010) Am. J. Transplant., **10**, 1354-1358.
154. *Hamerman J.A., Ogasawara K., Lanier L.L.* (2005) Curr. Opin. Immunol., **17**, 29-35.
155. *Karre K., Ljunggren H.G., Piontek G., Kiessling R.* (1986) Nature, **319**, 675-678.
156. *Lanier L.L.* (2005) Annu. Rev. Immunol., **23**, 225-274.

157. *Degli-Esposti M.A., Smyth M.J.* (2005) Nat. Rev. Immunol., **5**, 112-124.
158. *Martin-Fontecha A., Thomsen L.L., Brett S., Gerard C., Lipp M., Lanzavecchia A., Sallusto F.* (2004) Nat. Immunol., **5**, 1260-1265.
159. *Zingoni A., Sornasse T., Cocks B.G., Tanaka Y., Santoni A., Lanier L.L.* (2004) J. Immunol., **173**, 3716-3724.
160. *Roy S., Barnes P.F., Garg A., Wu S., Cosman D., Vankayalapad R*. (2008) J. Immunol., **180**, 1729-1736.
161. *Maier S., Tertilt C., Chambron N., Gerauer K., Hüser N., Heidecke C.D., Pfeffer K.* (2001) Nat. Med., **7**, 557-562.
162. *McNerney M.E., Lee K.M., Zhou P., Molinero L., Mashayekhi M., Guzior D., Sattar H., Kuppireddi S., Wang C.R., Kumar V., Alegre M.L.* (2006) Am. J. Transplant., **6**, 505-513.
163. *Sorrentino C., Scarinci A., D'Antuono T., Piccirilli M., Di Nicola M., Pasquale M., Di Iorio C., Di Carlo E.* (2006) J. Pathol., **209**, 400-410.
164. *Uehara S., Chase C.M., Kitchens W.H., Rose H.S., Colvin R.B., Russell P.S., Madsen J.C.* (2005) J. Immunol., **175**, 3424-3430.
165. *Kroemer A., Xiao X., Degauque N., Edtinger K., Wei H., Demirci G., Li X.C.* (2008) J. Immunol., **180**, 7818-7826.
166. *Fehniger T.A., Caligiuri M.A*. (2001) Blood, **97**, 14-32.
167. *Rabinovich B.A., Shannon J., Su R.C., Miller R.G.* (2000) J. Immunol., **165**, 2390-2397.
168. *Deniz G., Erten G., Kücüksezer U.C., Kocacik D., Karagiannidis C., Aktas E., Akdis C.A., Akdis M.* (2008) J. Immunol., **180**, 850-857.
169. *Zecher D., Li Q., Oberbarnscheidt M.H., Demetris A.J., Shlomchik W.D., Rothstein D.M., Lakkis F.G.* (2010) J. Immunol., **184**, 6649-6657.
170. *Beilke J.N., Kuhl N.R., Van Kaer L., Gill R.G*. (2005) Nat. Med., **11**, 1059-1065.
171. *Yu G., Xu X., Vu M.D., Kllpatrick E.D., Li X.C.* (2006) J. Exp. Med., **203**, 1851-1858.
172. *Galli S.J., Nakae S., Tsai M*. (2005) Nat. Immunol., **6**, 135-142.
173. *Lu L.F., Lind E.F., Gondek D.C., Bennett K.A., Gleeson M.W., Pino-Lagos K., Scott Z.A., Coyle A.J., Reed J.L., Van Snick J. et al.* (2006) Nature, **442**(7106), 997-1002.
174. *de Vries V.C., Wasiuk A., Bennett K.A., Benson M.J., Elgueta R., Waldschmidt T.J., Noelle R.J.* (2009) Am. J. Transplant., **9**, 2270-2280.
175. *de Vries V.C., Elgueta R., Lee D.M., Noelle R.J.* (2010) Transplant. Proc., **42,** 2759-2762.
176. *Deng M.C., Plenz G., Labarrere C., Marboe C., Baba H.A., Erre M., Itescu S.* (2002) Transpl. Immunol., **9**, 115-120.
177. *Magil A.B.* (2009) Transplant. Rev., **23**, 199-208.
178. *Grau V., Herbst B., Steiniger B*. (1998) Cell Tissue Res., **291**, 117-126.
179. *Hancock W.W., Thomson N.M., Atkins R.C*. (1983) Transplantation, **35**, 458-463.
180. *Wyburn K.R., Jose M.D., Wu H., Atkins R.C., Chadban S.J.* (2005) Transplantation, **80**, 1641-1647.
181. *Jose M.D., Ikezumi Y., van Rooijen N., Atkins R.C., Chadban S.J.* (2003) Transplantation, **76**, 1015-1022.
182. *Goldman M., Le Moine A., Braun M., Flamand V., Abramowicz D.* (2001) Trends Immunol., **22**, 247-251.
183. *Foucras G., Coudert J.D., Coureau C., Guery J.C.* (2000) J. Immunol., **165**, 4994-5003.
184. *Braun M.Y., Desalle F., Le Moine A., Pretolani M., Matthys P., Kiss R., Goldman M.* (2000) Eur. J. Immunol., **30**, 1290-1296.
185. *Jaeschke H., Farhood A., Smith C.W*. (1990) FASEB J., **4**, 3355-3359.
186. *Morita K., Miura M., Paolone D.R., Engeman T.M., Kapoor A., Remick D.G, Fairchild R.L.* (2001) J. Immunol., **167**, 2979-2984.
187. *El-Sawy T., Belperio J.A., Strieter R.M., Remick D.G., Fairchild R.L*. (2005) Circulation, **112**, 320-331.
188. *Samoilova E.B., Horton J.L., Hilliard B., Liu T.-S.T., Chen Y.* (1998) J. Immunol., **161**, 6480-6486.
189. *Hata H., Sakaguchi N., Yoshitomi H., Iwakura Y., Sekikawa K., Azuma Y., Kanai C., Moriizumi E., Nomura T., Nakamura T., Sakaguchi S.*(2004) J. Clin. Invest., **114**, 582-588.
190. *Shen H., Goldstein D.R.* (2009) J. Am. Soc. Nephrol., **5**, 1032-1040.
191. *Suzuki N., Suzuki S., Duncan G.S., Millar D.G., Wada T., Mirtsos C., Takada H., Wakeham A., Itie A., Li S. et al.* (2002) Nature, **416**(6882), 750-756.
192. *Liu Y.J.* (2005) Annu. Rev. Immunol., **23**, 275-306.
193. *Thornley T.B., Phillips N.E., Beaudette-Zlatanova B.C., Markees T.G, Bahl K., Brehm M.A., Shultz L.D., Kurt-Jones E.A., Mordes J.P., Welsh R.M., Rossini A.A., Greiner D.L.* (2007) J. Immunol., **179**, 6620-6629.
194. *Wang T., Chen L., Ahmed E., Ma L., Yin D., Zhou P., Shen J., Xu H., Wang C.R., Alegre M.L., Chong A.S.* (2008) J. Immunol., **180**, 5991-5999.
195. *Heidt S., San Segundo D., Wood K.J.* (2010) Curr. Opin. Organ Transplant., **15**, 4.
196. *Gill R.G.* (2010) Curr. Opin. Immunol., **22**, 649-654.
197. *deVries V.C., Noelle R.J.* (2010) Curr. Opin. Immunol., **22**, 643-648.

Поступила: 16. 09. 2013.

ROLE OF INNATE IMMUNITY IN TOLERANCE INDUCTION

M.S. Dolgikh

Shumakov Institute of Transplantology and Artificial organs,
1 Shchukinskaya str., Moscow, Russia; tel.: 499-190-42-67, 499-190-45-31; e-mail: Marindolgik@ya.ru

This review considers the role of innate immunity in mechanisms of transplant tolerance and rejection, analyse the role of innate immunity cells (dendritic cells-DC, NK, must and other cells) in these processes, and the pathes of creation of tolerogenic DC for transplant rejection therapy and tolerance.

Key words: tolerance, transplantology, innate immunity, adaptive immunity, cells of innate immunity