

ОСНОВНЫЕ МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРИ АКТИВАЦИИ Т-КЛЕТОК В ОТТОРЖЕНИИ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Ватазин А.В.¹, Зулькарнаев А.Б.¹, Федулкина В.А.¹, Крстич М.^{1,2}

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ); 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

²Клиника «Семейная» ООО «Сеть семейных медицинских центров»; 105120, г. Москва, ул. Сергея Радонежского, 5/2, стр. 1, Российская Федерация

В настоящее время отторжение – ведущая причина потери почечных трансплантатов. Эффективная терапия невозможна без четкого представления о механизмах реакции отторжения. В предлагаемой работе обобщаются взгляды отечественных и иностранных авторов на особенности Т-клеточной активации.

Ключевые слова: ко-стимуляция, активация клеток, иммунный ответ, Т-клетки, антигенпрезентирующие клетки.

MAJOR INTERCELLULAR INTERACTIONS AT THE T CELL ACTIVATION IN RENAL TRANSPLANT REJECTION

Vatazin A.V.¹, Zul'karnev A.B.¹, Fedulkina V.A.¹, Krstic M.^{1,2}

¹Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., 129110 Moscow, Russian Federation

²Family Clinic, Ltd., the Net of Family Centers; 5/2 s. 1 Sergiya Radonezhskogo ul., 105120 Moscow, Russian Federation

Currently, an organ rejection is a leading cause of kidney transplants loss. Effective therapy is impossible without a clear understanding of the rejection mechanisms. In this paper, we summarize the views of domestic and foreign authors on the role of T cell activation in kidney transplant rejection.

Key words: co-stimulation, cell activation, immune response, T cells, antigen-presenting cells.

Под отторжением понимают патологический процесс, возникающий в донорском органе вследствие специфического ответа иммунной системы реципиента на антигены донора и проявляющийся нарушением функции трансплантированной почки. Отторжение трансплантата – это нормальная реакция иммунной системы. Непосредственно после включения трансплантата в системный кровоток реципиента начинается иммунный конфликт, который обусловлен активацией как нативного, так и адаптивного иммунитета. Ведущая роль в развитии реакции отторжения отводится Т-клеткам. В настоящей работе приводится описание некоторых клеточных механизмов, которые играют важную роль в патогенезе отторжения почечного трансплантата и могут служить потенциальными целями для специфической терапии.

В эксперименте установлено, что животные с удаленным в неонатальный период тимусом и не

имеющие зрелых Т-клеток не отторгают трансплантат. При введении Т-клеток нормальных животных той же линии способность к отторжению трансплантата восстанавливается. Таким образом, очевидно, что этим клеткам принадлежит ключевая роль в развитии отторжения [1, 2].

Можно выделить следующие принципиальные этапы клеточных взаимодействий в течении Т-клеточного ответа: антигенспецифичная активация CD4-клетки путем презентации антигена в комплексе с собственными HLA (human leukocyte antigens) антигенпрезентирующим клеткам (АПК) – распознавание антигена комплексом Т-клеточного рецептора (ТКР) – ко-стимуляция – продукция цитокинов и заключительный этап – цитотоксичность.

Для начала клеточного иммунного ответа требуется активация Т-клеток. Этот процесс реализуется через несколько синергичных сигналов. Одного первого сигнала (презентации антигена) недостаточно

для нормальной активации. При отсутствии второго (костимуляторного) сигнала Т-клетки, встретившись с антигеном, подвергаются неудачной активации: они не вырабатывают значительного количества цитокинов и не делятся, а вместо этого на срок до нескольких недель перестают отвечать на соответствующую стимуляцию (антигензависимая клональная анергия) или подвергаются апоптозу. Т-клетки, получившие костимуляторные сигналы, продуцируют воспалительные цитокины (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИНФ γ и др.), инициируя каскад физиологических реакций и обеспечивая иммунный ответ, который реализуется зрелыми эффекторными клетками: Т-, В-, NK-клетками, макрофагами и др. [3, 4].

ПЕРВЫЙ СИГНАЛ АКТИВАЦИИ Т-КЛЕТОК

Первым сигналом является презентация антигена наивным CD4- и CD8-клеткам, которая может происходить двумя путями: прямым и непрямой. В связи с тем, что в трансплантате могут присутствовать «клетки-пассажиры», в том числе и АПК – дендритные клетки донора, в процессе перфузии эти клетки поступают в системный кровоток реципиента и мигрируют в лимфатические узлы и селезенку, где они способны прямым путем активировать Т-лимфоциты реципиента. Считается, что активация Т-клеток по прямому пути возможна вследствие молекулярной мимикрии: чужеродные молекулы МНС (major histocompatibility complex) могут быть ошибочно приняты Т-клеточным рецептором за комплекс собственных HLA и аллоантигена. Этот путь активации, как правило, приводит к первичному цитотоксическому CD8-Т-клеточному ответу. Способствовать активации Т-клеток по прямому пути может и их контакт с эндотелиоцитами донора, поскольку они тоже могут выступать в роли АПК. В результате прямого пути активации может быть инициировано острое и сверхострое отторжение [3, 5].

Существует и непрямой путь. Дендритные клетки реципиента, проникая в почечный аллотрансплантат (ПАТ), пиноцитируют различные фрагменты донорских пептидов, подвергают их процессингу и презентуют чужеродные антигены Т-клеткам

в связи с собственными молекулами МНС. Такая активация Т-клеток сопровождается развитием гиперчувствительности замедленного типа и продукцией большого количества антител за счет стимуляции В-лимфоцитов.

Первый (активационный) сигнал определяет специфичность иммунного ответа и реализуется через Т-клеточный рецептор и комплекс молекул МНС и аллоантигена. Определенные домены молекул HLA имеют участки связывания с корцепторами CD4 или CD8: α_3 -домен молекул I класса способен связываться с α -доменом CD8-цитотоксических лимфоцитов, V_2 -домен молекул II класса – с D_1 -доменом Т-хелперов. CD4 и CD8 служат важными элементами Т-клеточной активации, инициируя специфические внутриклеточные реакции и усиливая активационный сигнал (рис. 1).

ТКР является ключевой субстанцией в реакции отторжения ПАТ, его основная функция – распознавание антигена и передача сигнала внутрь Т-клетки. ТКР относится к семейству Ig, он распознает широкий спектр антигенов. Структурно он включает две цепи (α и β или γ и δ), представляющие собой антигенраспознающую часть комплекса и имеющие наружную вариабельную и внутреннюю константную области: $V\alpha V\beta + C\alpha C\beta$ или $V\gamma V\delta + C\gamma C\delta$ соответственно. Антигенраспознающая часть схожа по строению с Fab-фрагментом В-клеточного рецептора. ТКР также содержит трансмембранный и внутриклеточные домены. Гетеродимеры $\alpha\beta$ или $\gamma\delta$ вместе с инвариантным комплексом CD3 (состоящим из двух гетеродимеров $\zeta\epsilon$ и $\epsilon\delta$), а также гомодимером $\zeta\zeta$ образуют полный комплекс ТКР, конститутивно экспрессируемый Т-клетками.

«Классический» ТКР, состоящий из $\alpha\beta$ -цепей, встречается преимущественно в тимусе и периферических лимфоидных органах и экспрессирован более чем на 95% Т-лимфоцитов. Лимфоциты, экспрессирующие ТКР, имеющие в своем составе $\gamma\delta$ -цепи, редко встречаются в периферической крови, лимфоузлах и селезенке, однако составляют большую часть Т-клеток эпителиальной ткани: кожи, мочеполовой системы, кишечника. Структурно $\gamma\delta$ ТКР подобен

Ватазин Андрей Владимирович – д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела трансплантологии, нефрологии и хирургической гемокоррекции МОНИКИ. **Зулькарнаев Алексей Батыргараевич** – канд. мед. наук, доцент кафедры трансплантологии, нефрологии и хирургической гемокоррекции МОНИКИ. **Федулкина Вероника Андреевна** – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. хирургического отделения трансплантологии и диализа МОНИКИ. **Крстич Мирослав** – канд. мед. наук, врач-уролог хирургического отделения органного донорства МОНИКИ, врач-уролог Клиники «Семейная» ООО «Сеть семейных медицинских центров».

Для корреспонденции: Зулькарнаев Алексей Батыргараевич – 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. Тел.: (+7) 916 705 98 99. E-mail: 7059899@gmail.com

Vatazin Andrey Vladimirovich – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Transplantology, Nephrology, and Surgical Hemocorrection, MONIKI. **Zul'karnaev Aleksey Batyrgaraevich** – PhD, assistant Professor, the Chair of Transplantology, Nephrology, and Surgical Hemocorrection, MONIKI. **Fedulkina Veronika Andreevna** – PhD, junior scientific worker, Surgical Department of Transplantology and Dialysis of MONIKI. **Krstic Miroljub** – MD, PhD, physician-urologist, Surgical Department of Organ Donorship, MONIKI; physician-urologist of the Family Clinic, Ltd., the Net of Family Centers.

Correspondence to: Zul'karnaev Aleksey Batyrgaraevich – 61/2 Shchepkina ul., 129110 Moscow, Russian Federation. Tel.: (+7) 916 705 98 99. E-mail: 7059899@gmail.com

$\alpha\beta$ ТКР, однако имеет функциональные отличия. Предполагается, что клетки, экспрессирующие $\gamma\delta$ ТКР, могут быть активированы HLA-независимым способом. Таким образом, активация этих клеток не связана с презентацией антигена обычным способом и имеет некоторые общие черты с нативным иммунитетом. Важно, что антигеном могут быть не пептиды, полученные в ходе процессинга и презентируемые в комплексе с HLA, а чужеродные белки HLA, вирусные и бактериальные белки, молекулы, сигнализирующие о повреждении клетки (например, белки теплового шока), и др. $\gamma\delta$ ТКР-клетки также могут быть активированы посредством взаимодействия с MICA и MICB. Важной особенностью таких клеток является то, что они могут быть активированы без костимуляционного сигнала. Известно, что $\gamma\delta$ ТКР-клетки способны как инициировать, так и супрессировать иммунный ответ.

В основном HLA I класса связываются с эндогенными пептидами, синтезированными клеткой-мишенью, и в таком виде происходит презентация CD8-клеткам – цитотоксическим Т-лимфоцитам. Образование комплекса «HLA I класса – антиген» начинается с деградации эндогенных цитоплазматических белков в органеллах (протеасомах), имеющих мультисубъединичную структуру. Основная функция протеасом – АТФ-зависимая протеолитическая деградация денатурированных или убиквитинированных белков до коротких пептидов различной длины. В протеасомах осуществляется протеолиз 80-90% цитозольных белков. Одной из основных является протеасома 26S, которая состоит из центральной 20S и двух концевых 19S-субъединиц. В результате про-

цессинга в протеасомах образуются пептиды длиной 8-15 аминокислотных остатков, которые при помощи транспортных белков переносятся в полость эндоплазматического ретикулума, где присоединяются к белкам HLA I класса. Собранный комплекс молекул HLA I класса и антигена транспортируется на клеточную мембрану, где антиген может быть доступен презентации.

Сборка комплекса «HLA II класса – антиген» происходит несколько иначе, поскольку таким образом осуществляется презентация экзогенных пептидов. Молекула HLA II класса, находящаяся в эндоплазматическом ретикулуме, своей антигенсвязывающей областью соединена с Ii-пептидом, который препятствует связыванию с другими пептидами и способствует дальнейшему транспорту к мембране. В процессе транспорта этого комплекса к мембране белок Ii делится на несколько фрагментов, один из которых – CLIP – остается связанным с HLA. Позже CLIP-пептид отсоединяется от молекулы HLA II класса, а его место в антигенсвязывающей области занимает процессированный пептид, поступивший в клетку путем пиноцитоза. Собранный комплекс HLA II класса вместе с экзогенным пептидом транспортируется на клеточную мембрану и участвует в презентации аллоантигена. Процесс замещения CLIP на антиген происходит при помощи молекул HLA-DM и HLA-DO, которые сами не способны к связыванию пептида [3].

Таким образом, описан феномен перекрестной презентации антигенов. В этом случае пептиды экзогенного происхождения могут быть презентируемы с участием молекул HLA I класса.

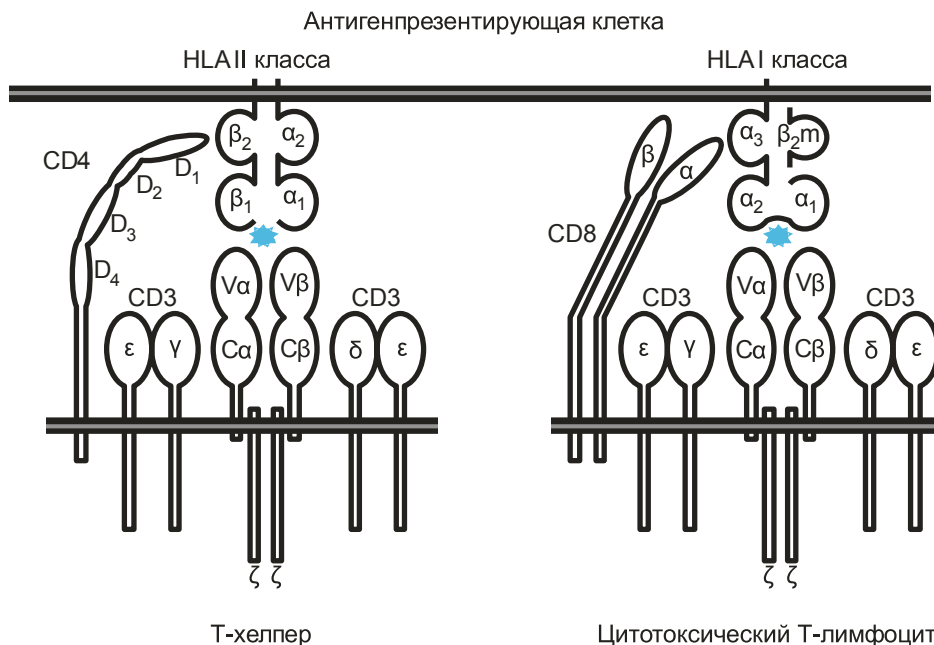


Рис. 1. Презентация аллоантигена в комплексе с HLA T-клеточному рецептору

ВТОРОЙ СИГНАЛ АКТИВАЦИИ Т-КЛЕТОК

Для нормальной активации и пролиферации Т-лимфоцитов требуется дополнительный стимулирующий фактор – второй (костимуляционный) сигнал. Этот сигнал реализуется главным образом через дополнительные молекулы, экспрессированные на мембранах Т- и В-клеток и АПК: CD28 и молекулы В7.

Т-клетки CD4+ экспрессируют белок CD28, обеспечивая передачу костимуляционного сигнала активации при распознавании антигена. Лигандом CD28 служат молекулы В7-1 (CD80) и В7-2 (CD86), экспрессируемые АПК, причем покоящаяся АПК не экспрессирует молекулы В7: молекулы В7-2 экспрессируются в течение шести часов после активации, а В7-1 – в течение 48-72 часов. Гомологичной CD28 является молекула CTLA-4 (CD152), обладающая значительно большей авидностью к коактивационным молекулам В7. Т-клетки начинают экспрессировать CTLA-4 после активации. Взаимодействие CTLA-4 с лигандами (В7-1 и В7-2) обладает выраженным супрессорным действием и ограничивает активацию. CTLA-4 также экспрессирована на FoxP3+ Т-регуляторных лимфоцитах и имеет решающее значение для их супрессорной функции [4, 6].

Помимо основного пути передачи второго костимуляционного сигнала CD28-В7 существуют и вспомогательные пути, которые реализуются через парное взаимодействие дополнительных молекул на мембранах Т-хелперных лимфоцитов и АПК (рис. 2).

Известен путь передачи костимуляционного сигнала CD40-CD40L (лиганд CD40). В качестве лиганда CD40, экспрессированного на АПК (дендритных клетках, клетках сосудистого эпителия, В-лимфоцитах), выступает CD40L (CD154), который экспрессируется при активации Т-клеток. При активации CD40-CD40L также усиливаются экспрессия молекул В7 на всех АПК и выделение провоспалительных цитокинов, которые участвуют в активации. Если в качестве АПК выступает В-клетка, то помимо передачи дополнительного костимуляционного сигнала на Т-хелпер активация пути передачи CD40-CD40L влияет и на В-лимфоцит. Вследствие такого взаимодействия происходит интенсивный обмен информацией между клетками, причем сигнал, полученный CD40-CD40L, – один из самых сильных активирующих сигналов стимуляции В-клеток. В результате предотвращается апоптоз В-клетки, стимулируется пролиферация и дифференцировка в антителообразующие плазматические клетки с последующим выделением специфических антител. Таким образом, система CD40-CD40L играет весьма важную роль как в Т-клеточной костимуляции, так и в активации В-клетки, т.е. в клеточном и гуморальном иммунном ответе [4, 6]. Экспериментальные данные подчеркивают важность этого пути в трансплантологии: блокада пути передачи сигнала в эксперименте снижает аллогенную сенсibilизацию реципиента и аллореактивность его клеток [7, 8].

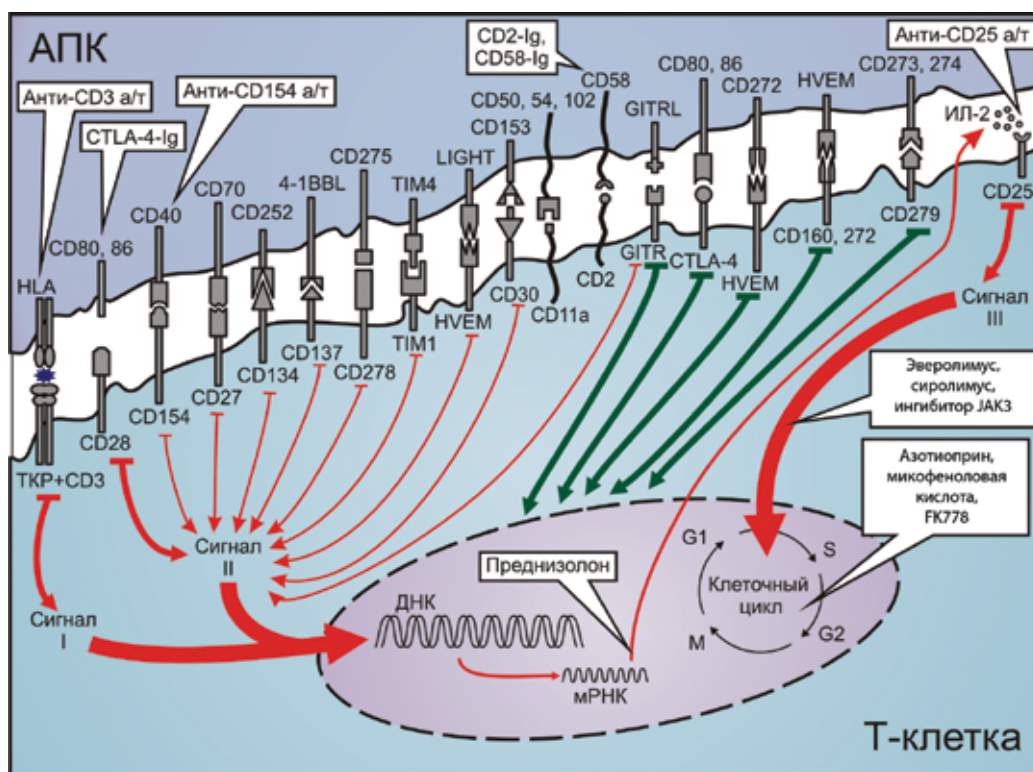


Рис. 2. Основные костимуляционные молекулы

Молекула OX40 (CD134) экспрессируется на активированных Т-хелперных клетках (главным образом – Th2). Ее лигандом является OX40L (CD252), представленный на дендритных клетках и В-лимфоцитах. Взаимодействие молекул OX40 и OX40L является важным костимуляционным сигналом для Т-клеток, сравнимым по значимости с CD28-B7. Вероятно, OX40 имеет ключевое значение для формирования CD4-аллореактивных клеток памяти. Известно, что активация пути костимуляции OX40-OX40L приводит к двунаправленной стимуляции клеток: активации и усилению пролиферации Т-клеток и повышению выделения провоспалительных цитокинов АПК [9]. В эксперименте, несмотря на то что толерантность не развилась, блокада пути коактивации OX40-OX40L обладает протективным эффектом в отношении трансплантата, что исследователи связывают со снижением выраженности Т-клеточного эффекторного ответа [10]. Блокада пути костимуляции OX40-OX40L снижает выраженность активации и гуморального звена иммунитета: отмечено уменьшение концентрации IgG, что приводит к меньшему повреждению трансплантата [11]. Очевидно, что сигнальные пути OX40-OX40L и CD40-CD154 играют важную роль в CD28-B7-независимой активации Т-клеток, поскольку при блокаде этих путей значительно уменьшается степень повреждения трансплантата [12].

Важным путем костимуляции Т- и В-клеток является взаимодействие молекул ICOS (inducible T cell costimulator, CD278) и B7h. ICOS служит гомологом CD28, но экспрессируется только на активированных Т-клетках (в большей мере на Th2). Лигандом для ICOS является B7h (CD275) – молекула, структурно схожая с B7, однако неспособная взаимодействовать с CD28 и, что крайне важно, с CTLA-4. Стимуляция Т-клеток по пути ICOS-B7h усиливает пролиферацию и выделение цитокинов. Поскольку ICOS экспрессируется также и В-клетками, активация этого пути передачи сигнала может сопровождаться продукцией антител. На данный момент роль этого пути в развитии реакции отторжения до конца не изучена. Тем не менее получены лабораторные данные, свидетельствующие о том, что блокада этого пути костимуляции может обладать протективным эффектом в отношении трансплантата [13].

Еще одним путем коактивации иммунокомпетентных клеток при трансплантации органов является взаимодействие молекулы CD27, конститутивно экспрессированной на наивных Т-, В- и NK-клетках, и CD70, экспрессируемой при активации Т- и В-клетками и АПК (дендритными клетками). Этот путь является важным компонентом костимуляции и, вероятно, может обеспечить CD28-независимую активацию Т-клеток (в большей мере – CD8-клеток). Поскольку стимуляция по пути CD27-CD70 дополняет активацию

CD40-CD40L, происходит активация и В-клеток с формированием развернутой картины гуморального иммунного ответа на аллоантиген. Однако тонкости данного сигнального пути до конца не ясны. Известно также, что CD27 может активировать специфические внутриклеточные сигнальные пути и индуцировать апоптоз клетки.

Данный путь имеет важное значение при трансплантации органов, в частности, при развитии клеточного и С4d-негативного гуморального отторжения [14, 15, 16]. В эксперименте на мышах установлено, что блокада пути костимуляции CD27-CD70 улучшает долгосрочную выживаемость трансплантата. Вероятно, это может быть обусловлено снижением активации аллореактивных CD8-клеток памяти, которые в меньшей степени зависят от CD28-B7-активации, а также уменьшением активации В-клеток [17]. Известно также, что стимуляция пути CD27-CD70 увеличивает популяцию Treg, что может способствовать опухолевому росту [18].

Молекула CD30 экспрессируется на дендритных клетках, активированных Т- (Treg) и В-лимфоцитах. Лигандом этой молекулы является CD30L (CD153), представленная на активированных Т-лимфоцитах и моноцитах/макрофагах. Она может быть экспрессирована на различных АПК. Данный путь коактивации изучен недостаточно. Считается, что CD30 принадлежит значительная роль в развитии реакций отторжения и «трансплантат против хозяина». Известно, что CD30 (растворимая форма – sCD30) является маркером отторжения трансплантата [19, 20, 21].

Т-клетки также могут получать дополнительную костимуляцию через путь 4-1BB – 4-1BBL. В основном молекула 4-1BB (CD137) представлена на активированных CD8- и в меньшей степени – CD4- и NK-клетках, она может индуцированно экспрессироваться на гранулоцитах (тучных клетках, эозинофилах, нейтрофилах), а также макрофагах. Помимо этого существует растворимая форма s4-1BB. CD137 конститутивно представлены на регуляторных клетках FoxP3+ CD4+. Лиганд CD137 (4-1BBL) экспрессируется на АПК: дендритных клетках и активированных В-лимфоцитах. Через путь 4-1BB – 4-1BBL главным образом получают стимуляцию CD8- (как эффекторные, так и клетки памяти) и NK-клетки. Данный путь играет важную роль в развитии клеточно-опосредованного отторжения. Предполагается, что костимуляция Т-клеток через CD137 может препятствовать апоптозу даже в отсутствие CD28-костимуляции [22, 23].

Молекула HVEM представлена в основном на активированных Т-клетках. В-клетки также способны экспрессировать HVEM. Лигандом является белок LIGHT, представленный на дендритных клетках. Взаимодействие молекул HVEM – LIGHT обеспечивает

дополнительный костимуляционный сигнал, усиливая активацию Т-клеток. В эксперименте блокада этого пути костимуляции увеличивает выживаемость трансплантатов [24].

Еще одной костимулирующей молекулой является TIM-1, экспрессируемая CD4- и CD8-клетками. Ее лигандом служит молекула TIM-4, представленная конститутивно на АПК, однако плотность ее экспрессии может меняться. Костимуляция через сигнальный путь TIM-1 – TIM-4 с одновременной стимуляцией через Т-клеточный рецептор и другие молекулы костимуляции обеспечивает мощную стимуляцию Т-клеток, способствует их пролиферации и продукции цитокинов. Активация этого пути на клетках FoxP3+ может снижать их супрессорную активность. Известно, что TIM-1 также может использоваться как маркер острого почечного повреждения. Высокий уровень TIM-1 в моче сопряжен со значительным риском утраты ПАТ. TIM-3 может использоваться как маркер клеточной активации при остром отторжении [25].

Активация Т-клетки АПК происходит с участием множества дополнительных молекул. Взаимодействие комплекса CD3+/CD4+/Т-клеточный рецептор с МНС+антиген, CD28 с B7 и CD40 с CD40L усиливается за счет связывания молекул интегрина LFA-3 (lymphocyte function-associated antigen 3, CD58) с CD2 (рецептор к LFA-3), а также ICAM-1/2/3 (inter cellular adhesion molecule 1/2/3, CD54/CD102/CD50) с LFA-1 (CD11a) и многими другими молекулами, которые не участвуют непосредственно в костимуляции, но значительно усиливают плотность клеточного контакта [3, 4].

Помимо молекул, передающих костимуляционный сигнал, существуют и молекулы, тормозящие пролиферацию и активацию Т-клеток. Такими свойствами кроме CTLA-4 обладает белок PD-1 (CD279), экспрессируемый на активированных CD4- и CD8-, а также В-лимфоцитах, НК-клетках и макрофагах. Молекула этого белка частично схожа с CTLA-4. PD-1 имеет два лиганда – PD-L1 (B7-H1, CD274) и PD-L2 (B7-DC, CD273), которые, возможно, несут несколько разные функции. Лиганды PD-1 представлены на АПК после их активации, а также на активированных FoxP3+ Treg, эндотелиоцитах, некоторых паренхиматозных клетках. Известно также, что PD-L1 может связываться не только с PD-1, но и с B7-1. Активация данного сигнального пути ингибирует пролиферацию и продукцию цитокинов антигенспецифически CD4- и CD8-клетками. Выраженность ингибирующего действия этих молекул зависит от наличия костимуляционных сигналов, в частности, CD28-B7. Блокада сигнального пути PD-1 – PD-L1/2 ускоряет отторжение трансплантата в эксперименте. Введение PD-L1-Ig при связывании с PD-1 тормозит реакцию отторжения [26].

Неоднозначными биологическими свойствами обладает молекула GITR, представленная на эффекторных Т-клетках, В-, НК-клетках и макрофагах. Активация через эту молекулу даже в отсутствие костимуляционного сигнала CD28-B7 способствует пролиферации Т-клеток и продукции цитокинов. Помимо активации клеток молекула GITR способна активировать специфические внутриклеточные сигнальные пути и индуцировать апоптоз. Лигандом GITR является белок GITRL, экспрессируемый дендритными клетками, эндотелиоцитами и некоторыми паренхиматозными клетками. В результате того, что GITR конститутивно экспрессируется на FoxP3+ Treg, эта молекула может представлять интерес как мишень терапевтического воздействия для предупреждения и лечения отторжения, а также индукции толерантности [27].

Еще одним коингибирующим сигнальным путем является путь BTLA/CD160-HVEM. Молекула BTLA (CD272) представлена на активированных Т- и В-клетках, а также АПК. Основным лигандом для BTLA является HVEM, экспрессируемая активированными Т-, В- и НК-клетками. Взаимодействие этих молекул тормозит активацию и дифференцировку Т-клеток. HVEM на АПК также способна связываться с молекулой CD160, экспрессируемой CD4-, CD8- и НК-клетками, ингибируя их. Роль этого сигнального пути при трансплантации солидных органов еще предстоит установить. Интересно, что выраженность супрессивного эффекта от активации этого сигнального пути может зависеть от числа несовпадений по HLA, а также от активации других коингибирующих сигнальных путей [28].

ТРЕТИЙ СИГНАЛ АКТИВАЦИИ Т-КЛЕТОК

В результате активации Т-лимфоцитов происходит выраженное выделение лимфокинов, которые действуют на различные клетки и координируют их участие в иммунном ответе. Гены, кодирующие ИЛ-2 и его рецептор (CD25 – ИЛ-2R α и CD122 – ИЛ-2R β), активируются одними из первых, поскольку они необходимы для пролиферации Т-клеток. ИЛ-3 стимулирует пролиферацию стволовых клеток, которые, в свою очередь, могут дифференцироваться в гранулоциты и макрофаги. ИНФ γ способствует экспрессии МНС II класса на клетках и активирует макрофаги. В-клеточные факторы роста и дифференциации – ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-6 – вызывают клональную антигенспецифичную пролиферацию В-клеток, что приводит к производству специфических антител. При этом Т-клетки под влиянием ИЛ-2 и ИЛ-4 делятся с образованием CD8+, что сопровождается антигенспецифичной клеточной цитотоксичностью [3, 29].

В результате синергичного взаимодополняющего действия первого сигнала активации и второго ко-

стимуляционного сигнала CD4+ происходит активация факторов транскрипции, что ведет к синтезу и высвобождению ИЛ-2. Взаимодействие ИЛ-2 с его высокоаффинными рецепторами на Т-лимфоцитах (CD25) вызывает транскрипцию дезоксирибонуклеиновой кислоты и прогресс клеточного цикла, стимулируя пролиферацию клеток. Таким образом, ИЛ-2 является третьим костимуляционным сигналом активации лимфоцитов.

Активация и дополнительная костимуляция Т-клеток происходят с участием множества молекул, при этом некоторые из них способны подавлять активацию. Дальнейшее изучение механизмов клеточной активации может улучшить результаты трансплантации почки и повысить выживаемость почечных трансплантатов путем снижения риска развития реакции острого отторжения, а возможно и индукции толерантности к трансплантату.

Литература

- Amirzargar A., Lessanpezeski M., Fathi A., Amirzargar M., Khosravi F., Ansari-pour B., Nikbin B. TH1/TH2 cytokine analysis in Iranian renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2005; 37(7):2985-7.
- Karczewski J., Karczewski M., Glyda M., Wiktorowicz K. Role of TH1/TH2 cytokines in kidney allograft rejection. *Transplant Proc* 2008;40(10):3390-2.
- Мейл Д., Бростофф Дж., Рот Д.Б., Ройтт А. Иммунология. Пер. с англ. М.: Логосфера; 2007. [Male D., Brostoff J., Roth D., Roitt I. Immunology. Moscow: Logosfera; 2007 (in Russian)].
- Pilat N., Sayegh M.H., Wekerle T. Costimulatory pathways in transplantation. *Semin Immunol* 2011;23(4):293-303.
- Данович Г.М., ред. Трансплантация почки. Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. [Danovitch G.M., editor. Renal transplantation. Moscow: GEOTAR-media; 2013 (in Russian)].
- Ford M.L., Larsen C.P. Translating costimulation blockade to the clinic: lessons learned from three pathways. *Immunol Rev* 2009;229(1):294-306.
- Karimi M.H., Pourfathollah A.A. CD40 and tolerance induction. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2012;11(1):1-13.
- Xu H., Yan J., Huang Y., Chilton P.M., Ding C., Schanie C.L., Wang L., Ildstad S.T. Costimulatory blockade of CD154-CD40 in combination with T-cell lymphodepletion results in prevention of allogeneic sensitization. *Blood* 2008;111(6):3266-75.
- Sugamura K., Ishii N., Weinberg A.D. Therapeutic targeting of the effector T-cell co-stimulatory molecule OX40. *Nat Rev Immunol* 2004;4(6):420-31.
- Kinnear G., Wood K.J., Marshall D., Jones N.D. Anti-OX40 prevents effector T cell accumulation and CD8+ T cell mediated skin allograft rejection. *Transplantation* 2010;90(12):1265-71.
- Burrell B.E., Lu G., Li X.C., Bishop D.K. OX40 costimulation prevents allograft acceptance induced by CD40-CD40L blockade. *J Immunol* 2009;182(1):379-90.
- Habicht A., Najafian N., Yagita H., Sayegh M.H., Clarkson M.R. New insights in CD28-independent allograft rejection. *Am J Transplant* 2007;7(8):1917-26.
- Harada H., Salama A.D., Sho M., Izawa A., Sandner S.E., Ito T., Akiba H., Yagita H., Sharpe A.H., Freeman G.J., Sayegh M.H. The role of the ICOS-B7h T cell costimulatory pathway in transplantation immunity. *J Clin Invest* 2003;112(2):234-43.
- Bullock T.N., Yagita H. Induction of CD70 on dendritic cells through CD40 or TLR stimulation contributes to the development of CD8+ T cell responses in the absence of CD4+ T cells. *J Immunol* 2005;174(2):710-7.
- Feau S., Garcia Z., Arens R., Yagita H., Borst J., Schoenberger S.P. The CD4+ T-cell help signal is transmitted from APC to CD8+ T-cells via CD27-CD70 interactions. *Nat Commun* 2012;3:948.
- Hirohashi T., Chase C.M., Della Pelle P., Sebastian D., Alessandrini A., Madsen J.C., Russell P.S., Colvin R.B. A novel pathway of chronic allograft rejection mediated by NK cells and alloantibody. *Am J Transplant* 2012;12(2):313-21.
- Yamada A., Salama A.D., Sho M., Najafian N., Ito T., Forman J.P., Kewalramani R., Sandner S., Harada H., Clarkson M.R., Mandelbrot D.A., Sharpe A.H., Oshima H., Yagita H., Chalasani G., Lakkis F.G., Auchincloss H. Jr., Sayegh M.H. CD70 signaling is critical for CD28-independent CD8+ T cell-mediated alloimmune responses in vivo. *J Immunol* 2005;174(3):1357-64.
- Claus C., Riether C., Schürch C., Matter M.S., Hilmenyuk T., Ochsenbein A.F. CD27 signaling increases the frequency of regulatory T cells and promotes tumor growth. *Cancer Res* 2012;72(14):3664-76.
- Hire K., Hering B., Bansal-Pakala P. Relative reductions in soluble CD30 levels post-transplant predict acute graft function in islet allograft recipients receiving three different immunosuppression protocols. *Transpl Immunol* 2010;23(4):209-14.
- Saini D., Ramachandran S., Nataraju A., Benschoff N., Liu W., Desai N., Chapman W., Mohanakumar T. Activated effector and memory T cells contribute to circulating sCD30: potential marker for islet allograft rejection. *Am J Transplant* 2008;8(9):1798-808.
- Zeiser R., Nguyen V.H., Hou J.Z., Beilhack A., Zambricki E., Buess M., Contag C.H., Negrin R.S. Early CD30 signaling is critical for adoptively transferred CD4+CD25+ regulatory T cells in prevention of acute graft-versus-host disease. *Blood* 2007;109(5):2225-33.
- Gizinski A.M., Fox D.A., Sarkar S. Pharmacotherapy: concepts of pathogenesis and emerging treatments. Co-stimulation and T cells as therapeutic targets. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24(4):463-77.
- Wang C., Lin G.H., McPherson A.J., Watts T.H. Immune regulation by 4-1BB and 4-1BBL: complexities and challenges. *Immunol Rev* 2009;229(1):192-215.
- Fan K., Wang H., Wei H., Zhou Q., Kou G., Hou S., Qian W., Dai J., Li B., Zhang Y., Zhu T., Guo Y. Blockade of LIGHT/HVEM and B7/CD28 signaling facilitates long-term islet graft survival with development of allospecific tolerance. *Transplantation* 2007;84(6):746-54.
- Yeung M.Y., McGrath M., Najafian N. The emerging role of the TIM molecules in transplantation. *Am J Transplant* 2011; 11(10):2012-9.
- Del Rio M.L., Buhler L., Gibbons C., Tian J., Rodriguez-Barbosa J.I. PD-1/PD-L1, PD-1/PD-L2, and other co-inhibitory signaling pathways in transplantation. *Transpl Int* 2008;21(11):1015-28.
- Ronchetti S., Nocentini G., Petrillo M.G., Riccardi C. CD8(+) T cells: GTR matters. *Sci World J* 2012: 308265.
- McGrath M.M., Najafian N. The role of coinhibitory signaling pathways in transplantation and tolerance. *Front Immunol* 2012;3:47.
- Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. [Koval'chuk L.V., Gankovskaya L.V., Meshkova R.Ya. Clinical immunology and allergology including the principles of general immunology. Moscow: GEOTAR-Media; 2011 (in Russian)].