

УДК: 616.61-089.843:612.42:615.37

DOI: 10.14427/jipai.2018.1.13

Влияние иммуносупрессивной терапии на Т-лимфоциты у пациентов после трансплантации почки

С.В. Зыблева¹, С.Л. Зыблев², П.Д. Новиков³¹ ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Беларусь² УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь³ УО «Витебский государственный медицинский университет», Витебск, Беларусь

The effect of immunosuppression therapy on T-cells in patients with after kidney transplantation

S. Zybleva¹, S. Zyblev², P. Novikov³¹ SI «The Republican Research Center for Radiation medicine and Human Ecology», Gomel, Belarus² EI «Gomel State Medical University», Gomel, Belarus³ EI «Vitebsk State Medical University», Vitebsk, Belarus

Аннотация

Цель исследования: Изучить влияние иммуносупрессивной терапии на CD3⁺CD4⁺CD25⁺ (Т-хелперы активированные) и CD3⁺CD4⁺CD25^{high}CD127^{low} (Т-регуляторные) лимфоциты у реципиентов почечного аллотрансплантата.

Материалы и методы: У 43 реципиентов почечного аллотрансплантата с нормальной ренальной функцией определяли количество CD3⁺CD4⁺CD25⁺ и CD3⁺CD4⁺CD25^{high}CD127^{low} в периферической крови методом проточной цитофлуориметрии на 0, 1, 3, 10, 30, 90, 180, 360 сутки. Все пациенты получали индукционную терапию анти-CD25 моноклональными антителами и трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию, включая ингибиторы кальциневрина, антипролиферативные лекарственные средства (микофенолат или азатиоприн) и кортикостероиды.

Результаты. У пациентов до проведения трансплантации почки значимых различий количества CD3⁺CD4⁺CD25⁺ и CD3⁺CD4⁺CD25^{high}CD127^{low} субпопуляций лимфоцитов с группой сравнения не выявлено. На 1-е сутки после трансплантации почки уровень CD3⁺CD4⁺CD25⁺ и CD3⁺CD4⁺CD25^{high}CD127^{low} супопуляций лимфоцитов значительно снизился. Максимальное снижение количества CD3⁺CD4⁺CD25⁺ клеток было выявлено на 10-е сутки наблюдения ($p_{0,10}$ Wilcoxon Matched Pairs Test = 0,018; $Z=2,38$) с последующим прогрессивным ростом данной субпопуляции, причем снижение с 3-х по 10-е сутки уже не было значимым ($p_{10,30}$ Wilcoxon Matched Pairs Test = 0,332; $Z=0,986$). Кроме того, тенденция к снижению CD3⁺CD4⁺CD25^{high}CD127^{low} сохранялась более длительное время (до 30-х суток). На 90-й день после операции количество CD3⁺CD4⁺CD25⁺ ($p_{0,90}$ Wilcoxon Matched Pairs Test = 0,600, $Z=0,524$) и CD3⁺CD4⁺CD25^{high}CD127^{low} ($p_{0,90}$ Wilcoxon Matched Pairs Test = 0,248, $Z=1,153$) не отличалось от уровня до

Summary

Objective: to study the effect of immunosuppressive therapy on CD3⁺CD4⁺CD25⁺ (T-helper activated) and CD3⁺CD4⁺CD25^{high}CD127^{low} (T-regulatory) lymphocytes in the recipients of the renal allograft.

Materials and Methods: the quantity of CD3⁺CD4⁺CD25⁺ and CD3⁺CD4⁺CD25^{high}CD127^{low} was determined in the peripheral blood of 43 recipients of the renal allograft with normal renal function by flow cytometry method on day 0, 1, 3, 10, 30, 90, 180, 360. All the patients received induction therapy with anti-CD25 monoclonal antibodies and three-component immunosuppressive therapy, including calcineurin inhibitors, antiproliferative drugs (mycophenolate or azathioprine), and corticosteroids.

Results. There wasn't detected any significant differences of the quantity of CD3⁺CD4⁺CD25⁺ and CD3⁺CD4⁺CD25^{high}CD127^{low} lymphocyte subpopulation in the group in the group of patients before kidney transplantation and in the group of healthy patients. On the first day after kidney transplantation the level of CD3⁺CD4⁺CD25⁺ and CD3⁺CD4⁺CD25^{high}CD127^{low} lymphocyte subpopulation was significantly decreased. The maximum decrease of quantity of CD3⁺CD4⁺CD25⁺ cells was detected on the 10th day of follow-up. ($p_{0,10}$ Wilcoxon Matched Pairs Test = 0,018; $Z=2,38$) with the subsequent progressive growth of this subpopulation, and the decrease from the 3rd to the 10th day was no longer significant ($p_{10,30}$ Wilcoxon Matched Pairs Test = 0,332; $Z=0,986$). In addition, the tendency to decrease in CD3⁺CD4⁺CD25^{high}CD127^{low} persisted for a longer period (up to 30 days). On the 90th day after the surgery the quantity of CD3⁺CD4⁺CD25⁺ ($p_{0,90}$ Wilcoxon Matched Pairs Test = 0,600, $Z=0,524$) and CD3⁺CD4⁺CD25^{high}CD127^{low} ($p_{0,90}$ Wilcoxon Matched Pairs Test = 0,248, $Z=1,153$) didn't differ from the level before transplantation. On the 360th day of the follow-up,

трансплантации. На 360-е сутки наблюдения выявлено снижение этих Т-регуляторных лимфоцитов относительно группы сравнения ($p_{\text{Mann-Whitney U Test}}=0,038$; $Z=-2,071$). Заключение. Продолжительность практически полной блокировки рецептора ИЛ-2 на лимфоцитах у пациентов после трансплантации почки, получающих иммуносупрессивную терапию (индукционную анти-CD25 моноклональными антителами и трехкомпонентную терапию ингибиторами кальциневрина, антипролиферативными лекарственными средствами (микофенолат или азатиоприн) и кортикостероидами, составляет около 3 месяцев. Это необходимо учитывать при интерпретации результатов иммунологического обследования пациентов данной категории. Снижение количества $CD3^+CD4^+CD25^{\text{high}}CD127^{\text{low}}$ клеток на 12-м месяце наблюдения может являться одним из эффектов действия ингибиторов кальциневрина и негативно сказываться на формировании и поддержании иммунологической толерантности в посттрансплантационном периоде.

Ключевые слова

Трансплантация почки, субпопуляции лимфоцитов, CD25, Т-регуляторные лимфоциты.

Введение

Пролиферация активированных Т-лимфоцитов при иммунном ответе на трансплантат является важным этапом в развитии острого отторжения. Одним из ключевых моментов запуска каскада иммунологических реакции при отторжении является связывание интерлейкина-2 (ИЛ-2) с его рецептором – (ИЛ-2R). После активации Т-лимфоцитов на их поверхности экспрессируется альфа цепь данного рецептора, известная как CD25. Моноклональные антитела к рецептору CD25 успешно используются в ограниченной трансплантации для профилактики развития острого отторжения [1, 2]. Проведено много исследований по изучению фенотипических особенностей Т-регуляторных клеток и их отличий от эффекторных Т-лимфоцитов. Так, определение транскрипционного фактора FoxP3 [3] и рецептора к интерлейкину-7 (CD127) являются теми идентификационными маркерами, которые используются для дифференцировки функциональных особенностей CD25-позитивных лимфоцитов [4, 5].

Роль регуляторных Т-лимфоцитов в развитии и поддержании трансплантационной толерантности описана во многих литературных источниках [2, 6, 7, 8]. С целью предотвращения острого отторжения после трансплантации почки используется индукционная терапия анти-CD25-моноклональными антителами Basiliximab [2, 9, 10].

there was detected a decrease in T-regulatory lymphocytes compared to the group of healthy patients ($p_{\text{Mann-Whitney U Test}}=0,038$; $Z=-2,071$).

Conclusion. The duration of the almost complete blocking of the IL-2 receptor on lymphocytes in patients after kidney transplantation receiving immunosuppressive therapy induction therapy with anti-CD25 monoclonal antibodies and three-component therapy with calcineurin inhibitors, antiproliferative drugs (mycophenolate or azathioprine) and corticosteroids is about 3 months. This should be taken into account when interpreting the results of an immunological examination of patients of this category. The quantity decrease in $CD3^+CD4^+CD25^{\text{high}}CD127^{\text{low}}$ cells at the 12th month of follow-up may be one of the effects of calcineurin inhibitors and it can adversely affect the formation and maintenance of immunological tolerance in the posttransplant period.

Keywords

Kidney transplantation, lymphocyte subpopulation, CD25, T-regulatory lymphocytes.

Мишенью анти-CD25-антител являются рецепторы не только активированных Т-лимфоцитов, но и Т-регуляторных клеток, имеющих фенотип $CD3^+CD4^+CD25^{\text{bright}}CD127^{\text{low}}FoxP3^+$. Следовательно, использование данного вида терапии влияет на развитие трансплантационной толерантности и долгосрочную перспективу исходов при трансплантации.

Продолжительность терапевтического эффекта анти-CD25-антител, используемых при трансплантации почки, производители описывают как полную блокировку рецептора CD25 при концентрации лекарственного средства в сыворотке крови более 0,2 мкг/л. При этом общий клиренс данного лекарственного средства составляет $41 \pm \text{мл/час}$. Таким образом, через 1-2 недели после достижения концентрации анти-CD-антител ниже 0,2 мкг/л уровень экспрессии рецептора CD25 достигает исходных значений [11].

Учитывая ограниченные возможности секреторной функции и отсутствие возможности определения концентрации анти-CD-антител в крови пациентов, перенесших трансплантацию почки, сложно прогнозировать продолжительность эффекта индукционной терапии моноклональными антителами. Знание длительности фармакологической блокады рецептора ИЛ-2 важно для правильной интерпретации результатов динамического иммунологического мониторинга за реципиентами ренотрансплантата и определения тактики ведения таких пациентов.

Цель исследования. Изучить влияние иммуносупрессивной терапии на CD3⁺CD4⁺CD25⁺ (Т-хелперы активированные) и CD3⁺CD4⁺CD25^{high}CD127^{low} (Т - регуляторные) лимфоциты у реципиентов почечного аллотрансплантата.

Материалы и методы

В исследование были включены 43 реципиента почечного аллотрансплантата с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (тХБП), которые поступили для трансплантации аллогенной почки в ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (ГУ «РНПЦ РМиЭЧ») Гомель, Республика Беларусь в период 2014-2017гг. Срок посттрансплантационного наблюдения составил 12 месяцев. Клиническое исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией 1975 года, и одобрено комитетом по этике ГУ «РНПЦРМиЭЧ» (протокол № 5 от 02.12.2013).

Из 43 реципиентов мужчин было 21 (48,83%) и 22 (51,17%) женщин. Возраст в изучаемой группе был от 22 до 65 лет, средний возраст (Me) составил 44,65 ±11,88 [41,0; 48,31] лет. До трансплантации 83,72% пациентов находились на программном гемодиализе и 16,28% на перитонеальном диализе. Показатели креатинина до проведения трансплантации почки составил 627,0 [524,0; 829,5] мкмоль/л. Среднее время холодной ишемии 14,88 [10,45; 19,41] мин. В качестве группы сравнения участвовало 80 практически здоровых обследуемых.

Функция почечного трансплантата оценивалась на 7 сутки после операции по уровню креатинина крови. При показателях ниже 300 мкмоль/л функция считалась нормальной (НФТ), при значениях равных или превышающих 300 мкмоль/л, а также при возникновении необходимости в диализе на первой неделе после трансплантации состояние классифицировалось как дисфункция почечного трансплантата (ДФТ). В исследование были включены только пациенты с нормальной ренальной функцией.

Для определения иммунологических особенностей реципиентов почечного трансплантата применяли методику проточной цитометрии, используя проточный цитофлуориметр FACS Canto II (Becton Dickinson and Company, BD Biosciences, США) в комплекте со станцией пробоподготовки с применением моноклональных антител (МКАТ) фирмы «Beckman Coulter», Франция и Becton Dickinson and Company, BD Biosciences, США к CD45 (PerCP-Cy5.5), CD3 (Fitc), CD4(PE-Cy7), CD45(APC), CD25(PE), CD4(Fitc), CD127 (PC-5),

CD3(APC) моно-, двух- и шестипараметрического анализа согласно инструкции производителя с применением многократного поступательного гейтирования. Иммунологическое обследование пациентов проводилось перед операцией, на 1-е, 3-е, 10-е, 30-е, 90-е, 180-е и 360-е сутки после операции. Все пациенты получали иммуносупрессивную терапию согласно клиническим протоколам трансплантации почки (Приложение 1 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь 05.01.2010 № 6). Все пациенты из обследуемой группы получали индукцию моноклональными анти-CD25-антителами (Basiliximab), ингибиторы кальциневрина в сочетании с микофенолатом (86,05%) или азатиоприном (11,63%) и кортикостероидами. Базиликсимаб вводился дважды в дозе 20 мг в 0-е и 4-е сутки. Причем, 69,77 % пациентов получали в качестве ингибитора кальциневрина циклоспорин, а 30,23% такролимус под контролем С0.

С помощью проточной цитометрии определяли количество Т-лимфоцитов, имеющих фенотип CD3⁺CD4⁺ (Т-хелперы), CD3⁺CD4⁺CD25⁺ (Т-хелперы активированные) и CD3⁺CD4⁺CD25^{high}CD127^{low} (Т-регуляторные).

Статистическую обработку полученных данных проводили на ПЭВМ-IBM с использованием пакета прикладных статистических программ «Statistica 6,1» (StatSoft, GS-35F-5899H). Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами, а количественных признаков – в формате: среднее (доверительный интервал) – М [Confidence -95%; +95%] и медиана (интерквартильный размах) – Me [Q25; Q75]. Результаты считали статистически значимыми при достигнутом уровне значимости менее 0,05. Для сравнения значений использовался метод числовых характеристик (Mann-Whitney U Test, Wilcoxon Matched Pairs Test) с оценкой распределения перемешанных [12].

Результаты

Изучив динамику CD3+CD4+ лимфоцитов на протяжении года, не отмечено значимых отличий данного показателя у пациентов изучаемой группы от группы сравнения. Уже на 1-е сутки после трансплантации почки уровень Т-хелперов значимо снизился относительно нормы ($p_{\text{Mann-Whitney U Test}}=0,008$; $Z=-3,357$) и восстановился к 10-м посттрансплантационным суткам. При обследовании пациентов через 12 месяцев выявлено снижение количество субпопуляции CD3+CD4+ ($p_{\text{Mann-Whitney U Test}}=0,005$; $Z=-1,116$) (рис. 1).

При анализе количественных различий субпопуляций CD3⁺CD4⁺CD25⁺ и CD3⁺CD4⁺CD25^{high}CD127^{low} получили следующие результаты (табл. 1).

Из таблицы видно, что у пациентов до проведения трансплантации почки значимых различий по сравнению с группой контроля не выявлено. Зато уже на 1-е сутки после операции количество CD25-позитивных лимфоцитов значительно снизилось. И хотя количество CD3⁺CD4⁺CD25^{high}CD127^{low} клеток до трансплантации практически равно CD3⁺CD4⁺CD25⁺, а с 1-х суток мы видим значимое снижение обеих субпопуляций, снижение CD3⁺CD4⁺CD25^{high}CD127^{low} Т-регуляторных клеток в ранний послеоперационный период более выраженное.

Для наглядности мы представили полученные результаты на диаграмме (рис. 2).

Сравнив уровни циркулирующих CD25-позитивных лимфоцитов в динамике, мы выявили, что максимальное снижение CD3⁺CD4⁺CD25⁺ клеток наблюдалось на 10-е сутки посттрансплантационного периода и было равно 0,85 [0,6; 2,2] ($p_{0,10 \text{ Wilcoxon Matched Pairs Test}}=0,018; Z=2,38$). Затем наметилась положительная тенденция к увеличению данной субпопуляции, причем снижение с 3-х по 10-е сутки значимым уже не было ($p_{3,10 \text{ Wilcoxon Matched Pairs Test}}=0,332; Z=0,986$). В свою очередь тенденция к снижению CD3⁺CD4⁺CD25^{high}CD127^{low} сохранялась в течение месяца. Уже на 90-й день после операции различий уровней CD3⁺CD4⁺CD25⁺ и CD3⁺CD4⁺CD25^{high}CD127^{low} не отмечалось как с показателями до трансплантации, так и с группой сравнения. Но через год наблюдения выявлена отрицательная динамика уровня Т-регуляторных лимфоцитов и значимое их снижение относи-

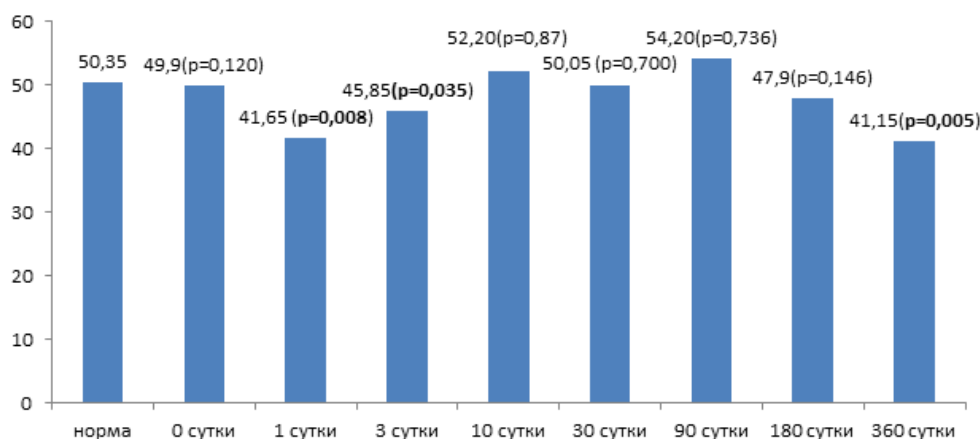


Рис. 1. Содержание CD3⁺CD4⁺ лимфоцитов в периферической крови пациентов после трансплантации почки

Таблица 1. Уровни субпопуляций CD3⁺CD4⁺CD25⁺ и CD3⁺CD4⁺CD25^{high}CD127^{low} лимфоцитов в периферической крови пациентов после трансплантации почки

Время после трансплантации почки	CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ⁺			CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ^{high} CD127 ^{low}		
	Me [LQ;UQ]	Mann-Whitney U Test с группой сравнения		Me [LQ;UQ]	Mann-Whitney U Test с группой сравнения	
	отн x%	p	Z	отн x%	p	Z
0 сутки	4,2[2,5;8,0]	1,000	0,000	4,1[2,5;8,0]	0,076	-1,777
1 сутки	1,0[0,3;1,17]	0,001	-3,368	0,15[0,0;0,9]	0,0002	-3,665
3 сутки	1,5[0,9;4,3]	0,045	-1,952	0,05[0,2;0,8]	0,001	-3,408
10 сутки	0,85[0,6;2,2]	0,002	-3,083	0,2[0,1;0,3]	0,0001	-3,972
30 сутки	1,1[0,9;2,9]	0,003	-2,942	0,06[0,0;0,4]	0,001	-0,337
90 сутки	4,8[3,15;9,0]	0,760	0,305	4,0[2,0;5,65]	0,104	-1,627
180 сутки	5,8[3,25;8,05]	0,854	0,184	4,6[3,1;6,15]	0,327	-0,98
360 сутки	3,7[2,4;4,8]	0,426	-0,796	3,6[2,6;5,4]	0,038	-2,071
Группа сравнения	3,9[3,45;8,05]			5,2[4,45;6,75]		

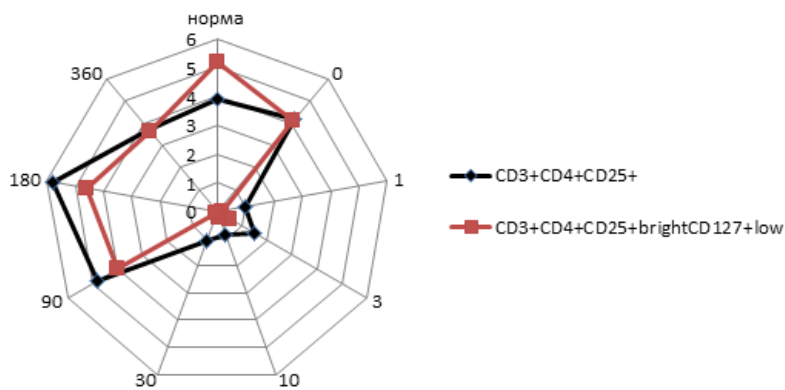


Рис. 2. Лепестковая диаграмма динамики CD25-позитивных лимфоцитов у реципиентов почечного аллотрансплантата в течение первого года наблюдения

тельно группы сравнения ($p_{\text{Mann-Whitney U Test}}=0,038$; $Z=-2,071$).

Обсуждение

Предупреждение эпизодов острого отторжения, особенно в раннем посттрансплантационном периоде, является важной целью при органной трансплантации. Помимо этого баланс эффективности и безопасности иммуносупрессивной терапии также находится в приоритете у специалистов. Используемая в настоящее время иммуносупрессивная терапия базируется на комбинации ингибиторов кальциневрина, антипролиферативных агентов и кортикостероидов в комплексе с индукционной терапией моноклональными антителами. Влияние иммуносупрессии на Т-регуляторные лимфоциты остается под пристальным вниманием современных ученых [2, 13].

Существует целый ряд факторов, способных модулировать количество регуляторных лимфоцитов. Одним из протокольных методов индукционной терапии при трансплантации является назначение анти-CD25Mab, которое транзитивно блокирует рецепторы к ИЛ-2 на иммунных клетках, что может приводить к нарушению образования и (или) функционирования Т-регуляторных клеток [14, 15]. В нашем исследовании мы наблюдали первоначальное отсутствие различий уровня CD-25-позитивных лимфоцитов в группе реципиентов почечного трансплантата по сравнению со здоровыми лицами. Уже с первого дня на протяжении 3 месяцев наблюдения мы отметили значимое снижение CD3⁺CD4⁺CD25⁺ лимфоцитов с последующим их восстановлением до исходных цифр. Уро-

вень CD3⁺CD4⁺ лимфоцитов на протяжении всего исследования не имел существенной динамики. Также мы обнаружили снижение CD25-позитивных лимфоцитов, экспрессирующих рецептор CD127 (CD3⁺CD4⁺CD25^{high}CD127^{low}), имеющих значения близкие к нулю уже с 1-х суток после трансплантации почки.

Учитывая полученные данные, необходимо объективно относиться к интерпретации результатов иммунологического обследования в посттрансплантационном периоде и вносить изменения в терапию данных пациентов.

Согласно нашему исследованию, продолжительность блокировки рецепторов к интерлейкину-2 составила около 3 месяцев. После чего, достигнув дооперационного уровня, количество CD3⁺CD4⁺CD25⁺ и CD3⁺CD4⁺CD25^{high}CD127^{low} лимфоцитов сохранялось в пределах нормы до 1 года. Причем, при проведении иммунофенотипирования лейкоцитов реципиента через 360 месяцев, мы выявили значимое снижение Т-регуляторных клеток при неизменном уровне Т-активированных. Можно предположить, что применение ингибиторов кальциневрина на данном этапе оказывает значимое влияние на количество субпопуляции CD3⁺CD4⁺CD25^{high}CD127^{low} и не изменяет количество CD3⁺CD4⁺CD25⁺, что продемонстрировано также и в других исследованиях [16, 17]. В свою очередь блокирование сиролимусом (рапамицином) активации Т-эффекторов и усиление этим лекарственным средством образования Т регуляторных было продемонстрировано Chen J. et al. in vitro [13], что также подтверждает отрицательное влияние ингибиторов кальциневрина на формирование посттрансплантационной толерантности посред-

ством CD3⁺CD4⁺CD25^{high}CD127^{low} регуляторных клеток.

Вышеизложенные результаты, по нашему мнению, могут служить научным обоснованием целесообразности применения в клинической практике мониторинга CD3⁺CD4⁺CD25⁺ Т-лимфоцитов, как для диагностики активации иммунной системы реципиента в ответ на антигены донора, так и при планировании тактики минимизации или изменения схемы иммуносупрессии, а также для выявления реципиентов с толерогенным типом иммунного реагирования.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о значимом влиянии иммуносупрессивной терапии на иммунологические показатели реципиентов почечного трансплантата и имеют определенные временные особенности, что необходимо учитывать при интерпретации результатов им-

мунологического обследования в данной группе пациентов. Продолжительность практически полной блокировки рецептора ИЛ-2 на лимфоцитах составляет около 3 месяцев. Достижение дооперационного количества CD25-позитивных лимфоцитов в периферической крови пациентов отмечено с 3 месяцев до 12 месяцев после трансплантации, после чего выявлено снижение CD3⁺CD4⁺CD25^{high}CD127^{low} клеток. Это может негативно сказываться на формировании и поддержании иммунологической толерантности и способствовать развитию эпизодов отторжения трансплантата в позднем посттрансплантационном периоде. Учитывая негативное влияние ингибиторов кальциневрина на Т-регуляторные лимфоциты, актуальным остается вопрос индивидуализации иммуносупрессивной терапии и достижение баланса между необходимым уровнем иммуносупрессии и минимизации побочных эффектов проводимой терапии.

Литература

1. Ponticelli C. Basiliximab: efficacy and safety evaluation in kidney transplantation. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13(3):373-81. doi: 10.1517/14740338.2014.861816.
2. Vondran FWR, Timrott K, Tross J, et al. Impact of Basiliximab on regulatory T-cells early after kidney transplantation: down-regulation of CD25 by receptor modulation. *European Society for Organ Transplantation.* 2010;23:514-523. doi:10.1111/j.1432-2277.2009.01013.x.
3. Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. Foxp3 programs the development and function of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells. *Nat Immunol.* 2003;4:330.
4. Seddiki N, Santner-Nanan B, Martinson J, et al. Expression of interleukin (IL)-2 and IL-7 receptors discriminates between human regulatory and activated T cells. *Journal of Experimental Medicine.* 2006;203(7):1693-1700. doi: 10.1084/jem.20060468.
5. Liu W, Putnam AL, Xu-yu Z, et al. CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4⁺ T reg cells. *Journal of Experimental Medicine.* 2006;203(7):1701-1711.
6. Jiang S, Lechler RI, He XS, et al. Regulatory T cells and transplantation tolerance. *Hum Immunol.* 2006; 67:765.
7. Sakaguchi S. Naturally arising Foxp3-expressing CD25⁺CD4⁺ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self. *Nat Immunol.* 2005;6:345.
8. Kang SM, Tang Q, Bluestone JA. CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in transplantation: progress, challenges and prospects. *Am J Transplant.* 2007;7:1457.
9. Vincenti F, de Andres A, Becker T, et al. Interleukin-2 receptor antagonist induction in modern immunosuppression regimens for renal transplant recipients. *Transpl Int.* 2006;19:446.
10. Krystufkova E, Sekerkova A, Striz I, et al. Regulatory T cells in kidney transplant recipients: the effect of induction immunosuppression therapy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012;27(6):2576-2582. doi: 10.1093/ndt/gfr693.
11. <https://apteka.103.by/simulekt-instruktsiya>
12. Халафян А.А. Статистический анализ данных. М.: Бинном-Пресс, 2007;512 с.
13. Chen JF, Gao J, Zhang D, et al. CD4⁺Foxp3⁺ regulatory T cells converted by rapamycin from peripheral CD4⁺CD25⁻ naive T cells display more potent regulatory ability in vitro. *Chin. Med. J. (Engl).* 2010;123(7):924-928.
14. Корюшкина Т, Сипол АВ, Добронравов ВА. Циркулирующие регуляторные CD4⁺CD25^{high}Foxp3⁺ Т-клеток у реципиентов почечного трансплантата (предварительное сообщение). *Нефрология.* 2012;16(4):45-49.
15. Bluestone JA, Liu W, Yabu JM, et al. The effect of costimulatory and interleukin 2 receptor blockade on regulatory T cells in renal transplantation. *Am J Transplant.* 2008;8(10):2086-2096.
16. Schmidt-Lucke C, Aicher A, Romagnani P, et al. Specific recruitment of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells into the allograft in heart transplant recipients. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2007;292(5):2425-31.
17. Онищенко НА, Башкина ЛВ, Никольская АО, и др. Информационная значимость мониторинга популяций CD4⁺ Т-лимфоцитов в диагностике и прогнозировании реакции организма на трансплантат. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2013;15(4):112-125. doi: 10.15825/1995-1191-2013-4-112-125.

Сведения об авторах:

Зыблева Светлана Валерьевна, к.м.н., ученый секретарь, врач-иммунолог, 246000 Беларусь, Гомель, ул. Ильича, 290. Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Тел.: (80232) 38-99-08, (029) 109-75-09, факс (80232-37-80-97). E-mail: zyb-svetlana@yandex.ru.

Поступила 19.10.2017 г.