

ИММУНОБИОЛОГИЯ ОСТРОЙ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА»

Ефимов Г.А., Вдовин А.С., Григорьев А.А., Филькин С.Ю.,
Быкова Н.А., Савченко В.Г.

ФГБУ «Гематологический научный центр» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Резюме. Для целого ряда заболеваний системы кроветворения единственным методом излечения является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, которая имеет своей целью замену кроветворной системы реципиента на донорскую. Однако попадание в организм реципиента содержащихся в трансплантате зрелых Т-лимфоцитов может приводить к развитию тяжелого пост-трансплантационного осложнения – реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Она вызвана тем, что иммунная система донора содержит клоны Т-лимфоцитов, специфичные к аллоантигенам реципиента, которые, встречая свои антигены, активируются и вызывают системное повреждение здоровых тканей. Наличие аллореактивных клонов обусловлено генетическими различиями между донором и реципиентом. Важнейшим фактором, определяющим успех трансплантации, является совместимость по генам главного комплекса гистосовместимости, которые экспрессируются во всех ядерных клетках и отвечают за презентацию антигенов клеткам иммунной системы.

В настоящее время созданы обширные банки доноров стволовых гемопоэтических клеток, которые позволяют подобрать для большинства пациентов совместимого донора. Однако это не полностью предотвращает развитие РТПХ, так как помимо генов главного комплекса гистосовместимости, донор и реципиент могут различаться по так называемым минорным антигенам совместимости. Минорные антигены обусловлены генетическими полиморфизмами во всех кодирующих областях генома. Дополнительным фактором, способствующим развитию реакции «трансплантат против хозяина», является предтрансплантационная подготовка пациента, которая необходима для приживления трансплантата, но в качестве побочного эффекта приводит к формированию в организме реципиента провоспалительного окружения.

Тяжелые формы РТПХ развиваются приблизительно у 40% пациентов, совпадающих по генам главного комплекса гистосовместимости, а в случаях неполной совместимости эта доля еще больше. Смертность от РТПХ сравнима с другими причинами посттрансплантационной летальности, такими как рецидив изначального заболевания и вирусные инфекции. Таким образом, развитие тяжелых форм РТПХ существенно лимитирует клиническое применение трансплантации стволовых кроветворных клеток. Агрессивная иммуносупрессия или исключение из трансплантата донора зрелых Т-лимфоцитов приводит к увеличению вероятности рецидива и ослабляет противоинфекционный иммунитет, что требует поиска альтернативных, более специфичных путей профилактики реакции «трансплантат против хозяина».

В настоящем обзоре будут рассмотрены механизмы формирования аллореактивных клонов Т-лимфоцитов и этапы патогенеза острой формы реакции «трансплантат против хозяина».

Ключевые слова: РТПО, РТПХ, трансплантация костного мозга, аллореактивность, иммунобиология, молекулярные механизмы

Адрес для переписки:

Ефимов Григорий Александрович
ФГБУ «Гематологический научный центр»
Министерства здравоохранения РФ
125167, Россия, Москва, Новый Зыковский пр., 4.
Тел.: 8 (964) 551-55-51.
E-mail: efimov.g@blood.ru

Address for correspondence:

Efimov Grigory A.
National Research Center for Hematology
125167, Russian Federation, Moscow,
Novy Zykovsky proezd, 4.
Phone: 7 (964) 551 5551.
E-mail: efimov.g@blood.ru

Образец цитирования:

Г.А. Ефимов, А.С. Вдовин, А.А. Григорьев, С.Ю. Филькин,
Н.А. Быкова, В.Г. Савченко, «Имунобиология острой
реакции „трансплантат против хозяина“» // Медицинская
иммунология, 2015. Т. 17, № 6. С. 499-516.
doi: 10.15789/1563-0625-2015-6-449-516

© Ефимов Г.А. и соавт., 2015

For citation:

G.A. Efimov, A.S. Vdovin, A.A. Grigoryev, S.Yu. Filkin,
N.A. Bykova, V.G. Savchenko, "Immunobiology of acute graft-
versus-host disease", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya
Immunologiya, 2015, Vol. 17, no. 6, pp. 499-516.
doi: 10.15789/1563-0625-2015-6-449-516

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2015-6-449-516>

IMMUNOBIOLOGY OF ACUTE GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE

Efimov G.A., Vdovin A.S., Grigoryev A.A., Filkin S.Yu., Bykova N.A., Savchenko V.G.

National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

Abstract. Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells is the only curative option for a number of diseases of hematopoietic system. It is intended to replace the hematopoietic system of the recipient with the donor's. However, when mature T cells contained in the graft enter the recipient organism, it may lead to a severe post-transplant complication, the "graft versus host" disease (GVHD). It occurs due to the fact that the donor immune system contains T cell clones specific to recipient alloantigens. These cell clones are activated upon encountering their antigens, thus causing systemic damage to healthy tissues. Development of the alloreactive clones is caused by genetic differences between donor and recipient. The most important factors determining successful transplantation concern the compatibility for the genes coding for Major Histocompatibility Complex (MHC), that are expressed in all nucleated cells and are responsible for antigen presentation to the immune cells.

Currently established extensive donor banks allow for majority of patients to choose a compatible donor. However, this does not provide complete prevention of the GVHD development, because in addition to the MHC genes the donor and recipient may differ in so-called minor histocompatibility antigens. Minor antigens may be caused by genetic polymorphisms in all of the genome coding regions. Pre-transplantation conditioning of the patient, which is necessary for engraftment represent an additional factor contributing to the GVHD development, since as its side effect it leads to formation of a pro-inflammatory environment in the organism of recipient.

Severe GVHD develops in approximately 40% of MHC-matched patients, while in cases of partial compatibility this proportion is even higher. GVHD causes mortality comparable to other causes of post-transplant death, such as viral infections or relapse of underlying disease. Thus, the development of severe GVHD is a significant limitation for clinical applications of stem cell transplantation. Severe immune suppression or depletion of mature donor T cells from the transplant leads to increased probability of relapse and weakens anti-infectious immunity. Hence, further search for alternative, more specific ways to prevent GVHD is required. This review will focus on the mechanisms of alloreactive T lymphocyte clone development and key pathogenetic stages of acute "graft versus host" disease.

Keywords: graft-versus-tumor reaction, graft-versus-host disease, bone marrow transplantation, alloreactivity, immunobiology, molecular mechanisms

Введение

Возникшая у позвоночных система адаптивного иммунитета потенциально способна распознавать любые патогенные микроорганизмы, в том числе ранее не встречавшиеся в процессе эволюции. Это достигается за счет того, что гены, кодирующие антигенраспознающие молекулы — В- и Т-клеточные рецепторы — находятся в геноме в неокончательно сформированном варианте, они создаются в процессе случайной рекомбинации кодирующих фрагментов в каждом индивидуальном клоне лимфоцитов. Для того чтобы исключить формирование аутореактивных клонов, процессы формирования лимфоцитов и развития иммунного ответа содержат многочисленные механизмы контроля.

Центральная толерантность к аутоантигенам достигается за счет того, что вновь образованные Т-лимфоциты, несущие возникший в результате случайной рекомбинации Т-клеточный рецептор (ТКР), проходят созревание в тимусе, где клетки медуллярного эпителия демонстрируют им антигенный репертуар организма. Лимфоциты,

распознающие собственные антигены со значительной аффинностью, вступают в апоптоз и элиминируются из Т-клеточного пула. Однако часть потенциально аутореактивных Т-лимфоцитов все же попадет в системную циркуляцию [35]. Дополнительная ступень контроля, обеспечивающая периферическую толерантность, заключается в том, что для активации наивной (ранее не встречавшей свой антиген) клетки требуется сочетание специфического сигнала от ТКР и ко-стимуляторного сигнала, который передается ей активированной антигенпрезентирующей клеткой (АПК). В случае, когда презентация антигена не сопровождается экспрессией провоспалительных молекул, Т-клетка переходит в состояние анергии или становится Т-регуляторной клеткой [122].

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) применяется для лечения ряда гемобластозов и наследственных заболеваний кроветворной ткани. Она включает в себя уничтожение или подавление кроветворения пациента и последующую транс-

плантацию кроветворных стволовых клеток (происходящих из костного мозга, периферической крови или пуповинной крови) от родственного или неродственного донора. Трансфузия зрелых $\alpha\beta$ Т-лимфоцитов вместе со стволовыми гемопоэтическими клетками обеспечивает восстановление иммунной системы пациента, однако в качестве осложнения она способна вызывать иммунный ответ на здоровые ткани реципиента – реакцию «трансплантат против хозяина» (РТПХ). РТПХ принято разделять на две формы: острую и хроническую (оРТПХ и хРТПХ). Формальным критерием является срок возникновения осложнения: реакцию, развивающуюся в течение первых 100 дней после трансплантации, считают острой, а после 100 дней – хронической [48]. Однако это разделение условно: проявления оРТПХ возможны после 100 дней, а хРТПХ может развиваться ранее. Но по сути, в основе острой и хронической РТПХ лежат различные иммунологические механизмы.

Острая форма РТПХ обусловлена активацией системы адаптивного иммунитета и специфическим распознаванием Т-клетками донора антигенов реципиента, в результате которого активированные донорские Т-лимфоциты атакуют ткани реципиента. Хотя иммунный ответ при оРТПХ возникает на антигены реципиента, аллогенные для донора, ее можно рассматривать как форму острой аутоиммунной патологии, поскольку в основе развития оРТПХ лежат нарушения механизмов предотвращения аутоиммунных реакций. Во-первых, Т-лимфоциты донора не проходили отбор на неспособность распознавать уникальные антигены реципиента (отсутствие центральной толерантности), а во-вторых – предтрансплантационная химио- и/или радиотерапия вызывает массивное повреждение тканей, что приводит к повышенному уровню экспрессии провоспалительных цитокинов и системной активации АПК, которые предоставляют аллореактивным Т-клеткам необходимый костимуляторный сигнал (срыв периферической толерантности). Сочетание этих двух факторов приводит к запуску острой формы РТПХ [41].

хРТПХ представляет собой системное аутоиммунное заболевание, развитие которого было спровоцировано трансплантацией гемопоэтических клеток и последующей оРТПХ. При этом роль прямого аллораспознавания при хронической форме РТПХ не очевидна, за счет повреждения тимуса при кондиционировании и оРТПХ ответ может развиваться и на аутоантигены, общие для донора и реципиента. Также в патогенезе хронической формы РТПХ важную роль играют В-клетки и вырабатываемые ими аутоантитела [101].

В 1970-х годах, когда алло-ТГСК начала успешно применяться, первоначальной терапевтической целью было восстановление в организме пациента гемопоэза, уничтоженного радио- и химиотерапией. Однако довольно быстро было замечено, что трансплантат обладает собственным противоопухолевым эффектом [121]. Те же механизмы, которые лежат в основе формирования оРТПХ, обеспечивают один из важнейших терапевтических эффектов алло-ТГСК – распознавание иммунной системой донора опухолевой ткани (реакция «трансплантат против опухоли», РТПО). Именно за счет противоопухолевой активности донорских клеток достигается уничтожение резистентных к химио- и радиотерапии бластных клеток и формирование стойкой ремиссии [17]. Гемобласты относятся к злокачественным заболеваниям с невысоким общим количеством мутаций [2], что означает, что в большинстве случаев мутации, возникшие *de novo* в злокачественном клоне, не представляются в качестве поверхностных антигенов. Таким образом, ответ развивается преимущественно на аллоантигены, общие для опухолевой и здоровой кроветворной ткани реципиента [123].

В настоящее время аллогенная трансплантация стволовых клеток крови применяется для лечения острых и хронических лейкозов, ходжкинской и неходжкинской лимфом, миелодиспластического синдрома, множественной миеломы, а также некоторых видов солидных опухолей [116]. Алло-ТГСК имеет большой терапевтический потенциал для целого ряда неопластических заболеваний (включая солидные опухоли) и заболеваний иммунной системы, однако ее применимость существенно ограничена из-за риска развития тяжелых и потенциально летальных форм РТПХ. Для того чтобы минимизировать РТПХ, сохраняя терапевтический эффект РТПО, необходима разработка новых подходов, основанных на детальном понимании молекулярных механизмов развития РТПХ.

I. Молекулярные механизмы аллореактивности

Главный комплекс гистосовместимости

Ключевую роль в аллогенном иммунном ответе, обуславливающим как РТПО, так и РТПХ, играют молекулы главного комплекса гистосовместимости (Major Histocompatibility Complex, МНС), так как именно они презентуют на поверхности клеток антигены, распознаваемые Т-клеточными рецепторами. Антиген, а в случае Т-клеток это пептид длиной от 8 до 20 аминокислот, помещен в бороздку, стенки которой сформированы МНС [12], и так как взаимодействие происходит между поверхностями ТКР и комплекса МНС-пептид [45], для узнавания важна не только последовательность пептида, но и структура МНС.

Поскольку гены, кодирующие МНС, являются высокополиморфными (то есть в популяции имеется множество аллельных и, соответственно, структурных вариантов), совместимость донора и пациента по аллелям МНС играет важнейшую роль. Свой вклад в формирование аллогенного иммунного ответа вносят и пептидные аллоантигены. Далее будут рассмотрены механизмы образования аллореактивных клонов в ситуации полной и неполной совместимости по генам МНС.

Гены, кодирующие МНС, у человека также называются HLA (Human Lymphocyte Antigen) и находятся на 6-ой хромосоме в нескольких локусах, расположенных в регионах МНС I и МНС II, разделенных участком 6-ой хромосомы, исторически называемым МНС III, но не содержащим генов, участвующих в презентации пептидов.

МНС I локус включает в себя три классических гена: HLA-A, -B и -C. Кодируемые ими белки находятся на поверхности всех ядерных клеток организма, их функция заключается в презентации цитотоксическим (CD8⁺) лимфоцитам пептидов, получающихся в результате деградации эндогенных клеточных белков, которые для инфицированных клеток также включают в себя и вирусные белки. Регион МНС II содержит гены HLA-DQ, -DP и -DR. Они экспрессируются в специализированных антиген-презентирующих клетках иммунной системы (дендритные клетки, макрофаги и В-клетки), а источником представляемых МНС II пептидов являются преимущественно внеклеточные антигены, захватываемые при фагоцитозе и пиноцитозе, в том числе белки, происходящие из патогенов (в этом случае пептиды образуются при расщеплении белков в эндосоме катепсинами и другими протеолитическими ферментами). Комплексы пептид-МНС II узнаются CD4⁺ лимфоцитами. Собственные клеточные белки также могут представляться в МНС II класса. При этом мембранные и секреторные белки транспортируются в эндоплазматический ретикулум (ЭПР) при синтезе, а цитоплазматические белки доставляются в результате аутофагии или прямого трансмембранного переноса [115, 128].

Кроме того, существует механизм, который обеспечивает презентацию пептидов, происходящих из экзогенных белков, в МНС I. Этот феномен называется кросс-презентацией и играет важную роль в активации наивных CD8⁺ лимфоцитов и патогенезе ОРТПХ.

Степень совпадения донора по генам HLA является одним из главных факторов, влияющих на вероятность развития ОРТПХ [4], а следовательно, важнейшим критерием для подбора донора.

Каждый индивид имеет от 6 до 14¹ различных классических МНС генов I и II класса, а всего в популяции существует более 9000 аллелей, различающихся по аминокислотной последовательности в пептид-связывающих доменах (все описанные полиморфизмы в генах HLA содержатся в базе данных dbMHC: <ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/pub/mhc/>). Поскольку кроссинговера в локусе МНС, как правило, не происходит [28], весь HLA-гаплотип наследуется целиком (рис. 1, см. 2-ю стр. обложки). Таким образом, сиблинги имеют 25%-ную вероятность быть полностью идентичными по генам HLA [38], а у родителей и детей как минимум половина аллелей одинаковые.

Для пациентов, не имеющих HLA-идентичного сиблинга, возможно подобрать полностью или частично HLA-идентичного неродственного донора. Крупномасштабные программы HLA-типирования и развитие международных донорских банков привели к тому, что для 70% пациентов европеоидной расы возможно подобрать по крайней мере одного неродственного донора, совпадающего по 8/8 или 10/10 аллелям [54].

Трансплантация от донора, имеющего один полностью идентичный гаплотип, называется гаплоидентичной трансплантацией², и, хотя при ней значительная часть HLA-генов у донора и реципиента отличается, частота развития тяжелых форм РТПХ не превышает таковую для трансплантации от HLA-идентичного неродственного донора и даже приближается к таковой для HLA-идентичных сиблингов [66, 96, 126]. Это может объясняться как различиями в протоколах иммуносупрессии, так и преимуществами сравнительно более молодого возраста гаплоидентичных доноров, так как для пожилых пациентов эту роль могут выполнить дети.

Несовпадения по отдельным генам МНС вносят неодинаковый вклад в развитие тяжелых форм РТПХ, так различия по МНС II генам HLA-DRB1 и -DQB1 малоиммуногенны, а несовпадения по МНС I генам более опасны с точки зрения вероятности развития РТПХ. Среди генов МНС I класса также существует иерархия несовпадений по степени иммуногенности. Несовпадения по HLA-B и -C переносятся легче, чем по HLA-A [72]. Также описаны «недопустимые» несовпадения [31, 64, 134]. При этом важно отметить, что иммуногенность не зависит от степени гомологии чужеродной аллели с донорской. Так, одна аминокислотная замена между аллелями В*44:02 и В*44:03 связана с высоким риском ОРТПХ [42,

¹ Разнообразие уменьшается за счет гомозиготности по отдельным генам или целым гаплотипам. Кроме того, в некоторых гаплотипах HLA DR кластер содержит дополнительный кодирующий ген β-цепи и таким образом образуется дополнительная аллель HLA-DR [69].

² Роль донора в этом случае выполняют родители, дети или сиблинги пациента.

65], тогда как несовпадения по значительно различающимся аллелям более приемлемы [53].

Сильно различающиеся аллели часто оказываются более допустимыми, так как в этом случае снижено число потенциально реактивных клонов.

Дополнительный вклад в вероятность развития РТПХ вносит неодинаковый уровень экспрессии различных генов HLA [58, 95].

Формирование аллореактивных клонов

T-клеточный репертуар формируется в тимусе в результате последовательных этапов положительной и отрицательной селекции. Сначала отбираются только клетки, способные взаимодействовать с собственными молекулами MHC с аффинностью выше пороговой. Затем из этого множества элиминируются потенциально аутореактивные клетки, чьи рецепторы имеют высокую аффинность к собственным пептидам. Отобранный в результате репертуар содержит клоны, способные распознавать любые, за исключением собственных, пептиды, представленные в контексте собственных аллелей MHC.

Таким образом, при HLA-идентичной трансплантации репертуар донора неизбежно содержит клоны, способные распознавать пептиды реципиента, которые не представлялись в тимусе донора. В этом случае популяция аллореактивных клонов распознает аллогенные пептиды в контексте общих молекул MHC (рис. 2А, см. 2-ю стр. обложки).

В случае, когда MHC донора и реципиента не полностью совпадают, аллореактивность может развиваться также за счет того, что T-клеточный рецептор, умеренно аффинный к одной из собственных аллелей MHC, может случайно оказаться высокоаффинным к комплексу собственного пептида с чужеродной MHC (рис. 2Б, см. 2-ю стр. обложки). Это объясняется тем, что ТКР распознает суммарную антигенную поверхность комплекса пептид-MHC, и любые ее изменения могут оказаться иммуногенными. Так, ингибитор обратной транскриптазы абакавир специфично связывается с MHC аллелью HLA-B*5701, а противосудорожный препарат карбамазепин – с HLA-B*1502, что приводит к изменению антигенной поверхности и развитию тяжелой аутоиммунной реакции, имеющей симптоматику злокачественной экссудативной эритемы или токсического эпидермального некролиза [29, 77].

Этот механизм достаточно распространен, и в зависимости от несовпадающей аллели до 10% донорских клеток могут оказаться аллореактивными в новом хозяине [8]. Тем самым их количество на порядок превышает число клеток, специфичных даже к самым распространенным вирусным эпитопам.

Кроме того, возможна комбинация этих двух механизмов, когда T-лимфоциты распознают незнакомые пептиды, представленные чужеродными аллелями MHC (рис. 2В, см. 2-ю стр. обложки). При этом соотношение двух типов аллореактивности при неполном совпадении MHC не изучено и является важным и интересным вопросом для исследования.

Популяция аллореактивных клеток гетерогенна по своей специфичности: некоторые клоны распознают только конкретный пептид в контексте чужеродной аллели MHC, другие обладают средством к широкому спектру пептидов.

Хотя, за исключением случаев иммунизации при беременности, T-клетки донора не встречали антигены реципиента до трансплантации, аллореактивными могут быть клетки памяти. Это объясняется феноменом кросс-реактивности вирус-специфических T-лимфоцитов к чужеродным MHC в комплексе с аутологичным пептидом. Так, клетки, несущие рецепторы, специфично узнающие вирусные пептиды в контексте определенной аллели MHC, оказываются кросс-реактивными с аллогенной молекулой HLA [34]. При этом порог активации для клеток памяти существенно снижен, после встречи со специфичным антигеном эти клетки проходят быструю реактивацию и экспансию и затем начинают оказывать цитотоксические эффекты.

Дополнительный вклад в аллореактивность могут вносить T-лимфоциты, имеющие два различных рецептора. В процессе созревания T-лимфоцита после успешного перестраивания β -цепи происходит последовательная реаранжировка обоих локусов α -цепи. За счет этого могут получаться клетки, несущие две различные α -цепи и, соответственно, два различных рецептора. При этом один из них может маскировать другой от процессов положительной и отрицательной селекции [91]. Среди аллореактивных клонов обнаруживается непропорционально высокое количество клонов с двойной специфичностью [86].

Минорные антигены гистосовместимости

Развитие РТПХ при полностью HLA-идентичной трансплантации обусловлено иммунным распознаванием пептидов, презентруемых молекулами MHC в организме реципиента, но отсутствующих у донора. Эти пептиды, называемые минорными антигенами гистосовместимости (Minor Histocompatibility Antigens, MiHA), образуются в результате генетических полиморфизмов, расположенных вне HLA-локуса. В геноме человека содержится около 1×10^5 несинонимичных однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) [90], кроме того, могут встречаться инсерции/делеции большего размера.

Наличие несинонимичных нуклеотидных замен в геноме реципиента приводит к тому, что

в его организме иммунопептидом (совокупность всех пептидов, представленных в молекулах МНС) неизбежно отличается от донорского. Так, для пары сиблингов с одинаковым набором МНС аллелей пересечение иммунопептидомов составляет 85%. В их иммунопептидомах было обнаружено 34 непересекающихся пептида, обусловленных аминокислотными заменами ОНП (что составило всего 0,5% от всех несинонимичных ОНП) [49]. У неродственных HLA-идентичных пар иммунопептидомы различаются еще сильнее, а иммунопептидомы людей с разными HLA-гаплотипами вследствие разной специфичности аллелей МНС к пептидам почти не пересекаются.

Минорные антигены можно разделить на две группы: в первом случае аминокислотная замена приводит к тому, что в иммунопептидом попадает пептид, который ранее там не был представлен (как правило, это связано с изменением сродства пептида к МНС); во втором случае и исходный, и вариантный пептид представляются в комплексе с МНС. В этом случае аллорекативные клоны оказываются способны распознать одну аминокислотную замену в презентуемом пептиде.

На включение или исчезновение того или иного пептида из иммунопептидома кроме аффинности пептидов к молекулам МНС влияют процессы протеасомной деградации его исходного белка и транспортировка пептида в эндоплазматический ретикулум (ЭПР). На каждом из этих этапов происходит конкуренция и отбор пептидов, в результате чего в иммунопептидомы различных тканей попадает 3000-7000 пептидов [9].

В большинстве случаев минорные антигены имеют однонаправленную иммуногенность. То есть для того, чтобы развился иммунный ответ на минорный антиген, необходимо, чтобы донор был гомозиготен по неиммуногенной аллели, а реципиент имел хотя бы одну иммуногенную.

Хотя количество клонов наивных Т-лимфоцитов, специфичных к каждому конкретному минорному антигену, невелико, быстрая экспансия клеток, распознавших свой антиген, вызывает клинические проявления оРПТХ. Кроме того, возникает синергия иммунного ответа за счет того, что донор и реципиент различаются сразу по многим минорным антигенам.

Поскольку оРПТХ при HLA-идентичных трансплантациях вызывается исключительно ответом на минорные антигены, определение несовпадений по ним является актуальной задачей. При этом генотипирование донора и реципиента по минорным антигенам существенно сложнее, чем по HLA-аллелям, поскольку в этом случае требуется не только секвенирование всех кодирующих участков генома, но и предсказание того, какие из полиморфизмов будут представляться

в виде пептидов в данном наборе МНС молекул. Несмотря на то, что существует целый ряд алгоритмов, позволяющих отобрать кандидатные минорные антигены на основании генетических полиморфизмов, требуется экспериментальное подтверждение попадания конкретного пептида в иммунопептидом, а также его иммуногенности.

Даже обладая информацией обо всех иммуногенных минорных антигенах пациента, статистически очень маловероятно подобрать полностью MiNA идентичного донора (за исключением гомозиготных близнецов). Кроме того, полное исключение аллорекативности нежелательно, так как в случае HLA-совместимой трансплантации РТПО развивается именно за счет несовпадений по минорным антигенам. Сингенные трансплантации не приводят к элиминации опухолевого клона и, соответственно, имеют более высокую частоту рецидивов [44].

В отличие от молекул МНС I класса, которые экспрессируются на всех ядерных клетках, полиморфные пептиды происходят из белков, имеющих различные профили экспрессии. Тем самым различные типы клеток представляют различные пептидомы. Существуют минорные антигены, специфично экспрессирующиеся в гематопозитической ткани [51, 112]. За счет дифференциальной экспрессии минорных антигенов теоретически возможно специфически разделить РТПО и РТПХ, модифицируя трансплантат таким образом, чтобы он содержал лимфоциты, специфичные к минорным антигенам, экспрессирующимся в гематопозитической ткани, и не содержал клеток, реагирующих на широко экспрессированные минорные антигены. Это делает крайне актуальным поиск новых клинически значимых минорных антигенов и разработку алгоритмов, предсказывающих состав иммунопептидома.

Этапы развития оРТПХ

Развитие острой формы РТПХ, ее локализация и степень выраженности зависят от состава и динамики изменения клеточного окружения, секреции сигнальных молекул, регулирующих миграцию, пролиферацию и дифференцировку эффекторных клеток. В развитии РТПХ можно выделить три основные стадии. Отправной точкой формирования РТПХ является возникновение провоспалительного цитокинового фона [40], в результате чего активируются антиген-презентирующие клетки. На следующем этапе Т-лимфоциты донора, встречающие специфические антигены в контексте провоспалительного окружения, проходят клональную экспансию и дифференцировку. В заключительной фазе активированные Т-клетки мигрируют в органы-мишени и вызывают массивную гибель клеток, что приводит к высвобождению новых аутоантигенов и молекул стресса и формирует петлю положительной обратной связи. Схематически

стадии развития оРТПХ изображены на рисунке 3 (см. 3-ю стр. обложки).

1. Повреждающее действие предтрансплантационного кондиционирования

Первая фаза развития оРТПХ начинается еще до трансплантации, когда больным проводится курс лучевой или химиотерапии, или их комбинация. Целью предтрансплантационного кондиционирования является, с одной стороны, значительное сокращение числа опухолевых клеток, а с другой – устранение Т-клеток, которые могут вызвать отторжение трансплантата и подавление кроветворения реципиента. Органы кроветворения содержат специализированные гемопоэтические ниши, которые необходимо освободить от клеток-предшественников донора. Эксперименты на животных показали, что даже при введении сверхвысоких доз клеток от сингенных доноров уровень химеризма в отсутствие кондиционирования крайне ограничен [97, 114]. Также без подавления собственного кроветворения не происходит приживление трансплантата у пациентов с синдромом тяжелого комбинированного иммунодефицита (severe combined immunodeficiency, SCID), которые не способны развить иммунную реакцию против трансплантата [21].

По степени элиминации кроветворной ткани пациента разделяют миелоаблативный и немиелоаблативный виды кондиционирования. В последнее время все чаще применяется немиелоаблативное кондиционирование, поскольку было показано, что для пациентов, находящихся в ремиссии, усиление радио- и химиотерапии не приводит к уменьшению числа рецидивов, в то же время существует прямая корреляция силы кондиционирования с частотой возникновения и тяжестью РТПХ [3, 106].

Немиелоаблативный вид кондиционирования [132] не уничтожает полностью ни здоровую кроветворную кровь пациента, ни трансформированный клон. Этот режим кондиционирования обеспечивает подавление кроветворения пациента и высвобождение гемопоэтических ниш, в то время как окончательная элиминация лейкозных клеток обеспечивается за счет эффекта РТПО [25]. В этом случае снижается степень повреждения здоровых тканей и уменьшается частота развития тяжелых форм РТПХ [80].

В ряде работ было показано, что временного и частичного химеризма (с последующим отторжением трансплантата) может быть достаточно для индукции противоопухолевого иммунитета. В этом случае провоспалительное окружение, созданное в результате кондиционирования, активирует Т-лимфоциты донора, которые успевают элиминировать опухолевый клон до того, как иммунная система реципиента отторгает трансплантат [98].

Кумулятивное повреждающее действие радиационного излучения, химиотерапии, первоначального злокачественного заболевания и сопутствующих инфекционных осложнений вызывает апоптоз здоровых клеток, особенно в быстро обновляющихся тканях, таких как слизистая ЖКТ, что приводит к резкому всплеску секреции провоспалительных молекул, называемому «цитокиновым штормом». Повышается секреция таких цитокинов, как TNF и IL-1, IL-6, GM-CSF [85, 130].

Также на поверхности клеток увеличивается экспрессия молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1 [39, 47, 92] и молекул главного комплекса гистосовместимости, что дополнительно увеличивает вероятность презентации реципиент-специфических антигенов и их иммунного распознавания.

В тех случаях, когда перед трансфузией проводится полная или частичная деплеция $\alpha\beta$ Т-лимфоцитов в трансплантате, а затем уже после стихания воспалительной реакции, индуцированной кондиционированием, проводится дополнительная инфузия зрелых донорских лимфоцитов, существенно снижается частота развития оРТПХ [24, 79].

При применении кондиционирования с пониженной интенсивностью миелоидные дендритные клетки производят IL-12, который индуцирует дифференцировку CD4⁺Т-клеток в направлении Th1, которые, в свою очередь, за счет секреции IFN γ стимулируют деятельность макрофагов, что в конечном итоге приводит к активации каскадов передачи сигнала через TNF, IL-1 и IL-6 [85].

Также на частоту развития и тяжесть оРТПХ влияют полиморфизмы в генах, кодирующих цитокины. Так, наличие у пациентов ОНП, приводящего к увеличению экспрессии TNF усиливало тяжесть оРТПХ [23, 82]. Некоторые полиморфизмы в гене цитокина IL-1 реципиента усиливают степень оРТПХ [32], в то время как наличие определенных аллелей гена IL-1ra (антагонист IL-1) у донора связано со снижением тяжести РТПХ [32]. Другой провоспалительный цитокин – IL-6 – также может усиливать оРТПХ. Было показано, что полиморфизмы, ассоциированные с повышенной продукцией IL-6, стабильно ассоциированы с усилением оРТПХ [22, 63].

При этом определенный вклад вносят полиморфизмы в генах цитокинов и у донора за счет секреции цитокинов Т-клетками донора после трансплантации гемопоэтических клеток [108]. Соответственно, полиморфизмы в генах, кодирующих цитокины, нужно принимать во внимание при подборе донора для аллогенной трансплантации.

Учитывая ключевую роль формирования провоспалительного окружения в результате предтрансплантационной терапии, естественной

стратегией подавления РТПХ является воздействие на различные компоненты воспалительной реакции, вызванной кондиционированием. Однако клинические исследования моноклонального анти-TNF антитела инфликсимаба не показали эффективности в предотвращении РТПХ [50], а препарат рекомбинантного TNFR2, этанерцепт, имеет лишь ограниченную эффективность [27]. Также неэффективной оказалась и анти-IL-1 терапия [7].

В результате повреждения эпителия кишечника и других барьерных органов происходит проникновение нормальной микробиоты в подлежащие ткани. Продукты разрушения бактерий: липополисахарид (ЛПС), флагеллин, неметилированные CpG-мотивы, липотейхоевая кислота и пептидогликан, суммарно называемые патоген-ассоциированными молекулярными паттернами, являются мощнейшими стимуляторами системы врожденного иммунитета. Toll- и NOD-подобные рецепторы на макрофагах через активацию транскрипционных факторов NF- κ B, AP-1 и IRF3 [107] запускают экспрессию широкого спектра провоспалительных генов, внося дополнительный вклад в формирование «цитокинового шторма» и развития оРТПХ. На мышинных моделях и в клинических исследованиях было показано, что мутации в гене TLR4, который кодирует рецептор ЛПС, снижают риск возникновения РТПХ, а связывание бактериальной ДНК с TLR9 способствует индукции острого РТПХ [94]. Одно из наиболее убедительных доказательств роли рецепторов врожденного иммунитета в инициации РТПХ было получено при нанесении активатора TLR7 на участок мышинной кожи перед индукцией РТПХ. Это приводит к сильной инфильтрации Т-клеток и развитию РТПХ исключительно в местах нанесения активатора.

Полиморфизмы в генах, кодирующих TLR4 и NOD-подобные рецепторы, связаны с повышенным риском возникновения РТПХ и, таким образом, вносят свой вклад в развитие РТПХ независимо от различий HLA-аллелям или минорным антигенам.

При этом на частоту возникновения и на протекание РТПХ оказывает влияние и качественный состав микрофлоры, что может быть использовано в профилактике осложнений после трансплантации [11, 59]. Соответственно, изменение состава кишечной микрофлоры таким образом, чтобы она в меньшей степени способствовала РТПХ, может быть одним из способов подавления РТПХ. На животных моделях было показано, что после введения пробиотических бактерий степень развития РТПХ уменьшалась, а общая выживаемость увеличивалась [26, 46].

В результате цитокинового шторма и передачи сигнала через систему врожденного имму-

нитета происходит активация АПК пациента, которые оказались устойчивы к повреждающему действию лучевой и/или химиотерапии. Под действием провоспалительного окружения происходит созревание АПК, которые захватывают аутоантигены из разрушенных клеток. Экспрессия рецепторов к провоспалительным хемокинам снижается, одновременно усиливается экспрессия рецепторов гомеостатических хемокинов, таких как CXCR4 и CCR7. Это и повышенная экспрессия адгезионных молекул: L-селектин, LFA-1 (α L β 2-интегрин) – приводит к миграции зрелых АПК в лимфоузлы. АПК экспрессируют на своей поверхности повышенное количество молекул МНС и костимуляторные молекулы.

Трансплантат не содержит зрелых АПК, поэтому основную роль в запуске оРТПХ играет презентация собственных антигенов антигенпрезентирующими клетками реципиента, перенесшими кондиционирование и активированными сигнальными молекулами из поврежденных тканей. оРТПХ в основном поражает богатые АПК органы (кишечник, кожа, печень, легкие). Также повышенной чувствительности к РТПХ вышеперечисленных тканей способствует тот факт, что эти ткани находятся на границе с внешней средой и, соответственно, их повреждение кондиционированием приводит к прорастанию микрофлоры, таким образом обеспечивая активацию рецепторов системы врожденного иммунитета и предоставляя через ось CD28/B7 необходимый для активации Т-лимфоцитов костимуляторный сигнал. На более поздних этапах может происходить захват и презентация антигенов реципиента АПК происходящими из трансплантата.

Как было отмечено выше, распознавание пептида в комплексе с МНС необходимо, но в большинстве случаев недостаточно для активации Т-лимфоцитов. Дополнительный стимул обеспечивается через взаимодействие с костимуляторными молекулами, экспрессируемыми на поверхности АПК [10]. Передача сигнала обеспечивается молекулами двух семейств: семейства рецептора TNF, а также суперсемейства иммуноглобулинов, включающего в себя B7/CD28, TIM и молекулы адгезии группы CD2.

Ключевые костимуляторные молекулы, которые присутствуют на активированных АПК – это B7.1 и B7.2 (CD80 и CD86), а также CD40. B7 связывается с CD28, представленной на мембране Т-лимфоцитов. Это взаимодействие является вторым сигналом, необходимым для запуска пролиферации и дифференцировки Т-клеток. CD40 связывается с CD40 лигандом (CD154), который находится на мембране Т-хелперов.

Наряду с активирующими существуют молекулы, передающие ингибиторный сигнал, и их уровень экспрессии меняется на разных стадиях

созревания клеток. Современем на поверхности активированных лимфоцитов начинается экспрессия молекулы CTLA-4, которая конкурирует с CD-28 за связывание с B7, подавляя активацию лимфоцитов. Активация Т-клетки подавляется ингибирующими молекулами PDL1 и PDL2, которые передают сигнал через специфический рецептор PD1. Специфические блокаторы CTLA-4 и PD1/PDL1 успешно применяются в терапии меланомы [1]. Таким образом, в ходе нормального иммунного ответа контролируется и своевременно подавляется эффекторное звено Т-клеточного ответа.

Костимуляторные молекулы являются перспективными мишенями для модуляции Т-клеточного ответа при трансплантации, несколько препаратов уже одобрены для клинического применения. В настоящий момент изучается применимость этого подхода в области профилактики и лечения оРТПХ.

2. Трансплантация аллогенных гемопоэтических клеток

На втором этапе патогенеза оРТПХ происходит активация Т-лимфоцитов донора, попавших в чужеродное и провоспалительное окружение. Кроме CD34⁺ клеток-предшественников, трансплантат содержит зрелые Т-лимфоциты.

В связи с этим одним из подходов к профилактике оРТПХ является модификация состава донорских клеток, вводимых пациенту. Так, полная деплеция $\alpha\beta$ Т-клеток при сохранении стволовых клеток существенно снижает частоту и интенсивность оРТПХ за счет отсутствия в трансплантате клеток специфичных к аллоантигенам. Однако из-за отсутствия клеточного звена иммунитета одновременно повышается вероятность отторжения трансплантата, частота развития вторичных инфекций, снижается эффект РТПО и, соответственно, увеличивается частота развития рецидива [71, 73].

Кроме полной $\alpha\beta$ деплеции существует другой подход. При помощи методов магнитной сепарации возможно селективно удалять отдельные типы Т-клеток, которые различаются по поверхностным маркерам [89]. Выделяют наивные, эффекторные Т-лимфоциты и клетки памяти, включающие в себя центральные клетки памяти и эффекторные клетки памяти, а также CD4⁺ и CD8⁺ регуляторные Т-клетки

Поскольку, за исключением случаев кросс-реактивности, клетки, специфичные к алло-антигенам, могут находиться только в популяции наивных Т-лимфоцитов, селективная деплеция наивных клеток может быть эффективным средством профилактики РТПХ. Данные, полученные в экспериментах на мышинных моделях, указывают на то, что трансфузия клеток памяти не вызывает или вызывает существенно более слабую РТПХ [5, 132]. В клинических экспериментах было подтверждено, что среди наивных

Т-клеток существенно больше клеток, специфичных к минорным антигенам, чем в популяции клеток памяти [16]. Тем не менее эксперименты по селективной деплеции наивных клеток не привели к существенному снижению оРТПХ [15] (достоверное снижение наблюдалось лишь для хронической формы РТПХ). Это может означать, что в данном случае развитие оРТПХ вызывалось клетками памяти.

К настоящему моменту существует инструментальная база для селективной модификации трансплантата, которая могла бы заключаться в специфической деплеции аутореактивных клонов и/или обогащения клонов, специфичных к антигенам гемопоэтической ткани для стимуляции противоопухолевого ответа. Современные методы магнитной селекции в сочетании с рекомбинантными мультимерами различных аллелей МНС, нагруженными конкретными пептидами, позволяют специфически выделить клоны Т-лимфоцитов, реагирующие на конкретные пептиды. Этот подход успешно применяется для адоптивного переноса вирус-специфических Т-лимфоцитов и для иммунотерапии солидных опухолей. Теоретически возможно удалить из трансплантата клетки, распознающие антигены, ответственные за РТПХ, но оставить клетки, специфичные к антигенам кроветворной ткани, и сохранить тем самым эффект РТПО. Однако отсутствие достоверной модели, позволяющей предсказывать потенциально иммуногенные минорные антигены в конкретных парах донор–реципиент, делает этот подход не применимым на сегодняшний день.

Содержащаяся в трансплантате противовоспалительная субпопуляция лимфоцитов – Т-регуляторные клетки – также оказывает влияние на развитие оРТПХ. Так, было показано, что высокое содержание этих клеток в трансплантате ассоциировано с пониженным риском острого РТПХ [76]. Однако в большинстве случаев концентрация регуляторных клеток в трансплантате оказывается недостаточной для предотвращения развития оРТПХ. Кроме того, под действием провоспалительного окружения регуляторные клетки могут приобретать провоспалительный фенотип, в частности переходить в Th17-субпопуляцию.

Уже через несколько часов после трансплантации Т-клетки донора мигрируют в лимфоузлы, где они встречают активированные АПК реципиента, презентующие алло-антигены. Различные возможные комбинации цитокинов на данной стадии способны направлять развитие Т-лимфоцитов по различным путям.

CD4⁺ клетки являются важными координаторами защитных реакций, через экспрессию мембранных и растворимых сигнальных молекул они регулируют дифференцировку и эффекторные

функции иммунных клеток. Спектр продуцируемых цитокинов определяется подтипом клеток. В популяции CD4⁺ различают два подтипа: Th1 и Th2, стимулирующих клеточный (макрофаги, цитотоксические лимфоциты) и гуморальный (В-клетки, эозинофилы) иммунитет.

Традиционно считается, что проявление РТПХ связано с Th1-опосредованным ответом [68, 119]. Дифференцировка Т-клеток в данном направлении запускается IL-12 с последующей экспрессией транскрипционного фактора T-bet через активацию транскрипционного фактора STAT4 [104]. Повышенное содержание Th1-ассоциированных цитокинов, TNF и IFN γ , коррелируют с более выраженным протеканием оРТПХ в модельных системах и клинических исследованиях. IFN γ в данном случае задействован в петле положительной обратной связи, так как усиливает развитие Th1-ответа. Помимо участия в регуляции, IFN γ оказывает непосредственный цитотоксический эффект на слизистую кишечника [20].

Th2-путь обычно рассматривают в качестве противоположного Th1. Дифференцировка в Th2 запускается в присутствии IL-25 и впоследствии поддерживается IL-4, в результате в них происходит активация транскрипционных факторов STAT6 и GATA3. Эффекторными цитокинами в данном случае выступают IL-4, IL-5, IL-10 и IL-13. Th2-путь обычно связан с более мягким течением РТПХ и его локализацией в тканях легкого, печени либо кожи, но не ЖКТ, что характерно для Th1. В недавних работах была обнаружена зависимость от IL-25 популяция клеток врожденного иммунитета, не несущая В- или Т-клеточного рецептора. При этом спектр секретируемых этими клетками цитокинов соответствует Th2-пути. Исходя из указанных свойств, IL-25 обладает защитным в отношении ЖКТ эффектом, что может быть применимо в контексте развития РТПХ.

Кожная локализация также может быть обусловлена активностью Th17-клеток, хотя для них более характерно участие в развитии хронической РТПХ, которая протекает по другому механизму, больше схожее с аутоиммунными патологиями [62]. Дифференцировка в направлении Th17 проходит под действием IL-6, транскрипционный фактор ROR γ t запускается при активации STAT3, поддержание жизнеспособности и пролиферация обеспечиваются IL-23 и IL-21. В качестве эффекторных цитокинов выступают IL-17, IL-21 и IL-22 [109]. IL-21 может, кроме того, производиться фолликулярными Тh-клетками, этот цитокин способствует развитию РТПХ, нарушая гомеостаз регуляторных Т-клеток.

Другой, ассоциированный с Th1 цитокин, IL-2 также оказывает комплексное действие [67]. Изначально было известно о его способности стимулировать пролиферацию лимфоцитов, что применялось в терапии солидных опухолей [36].

Использование моноклональных антител против рецептора IL-2 (базиликсимаб) показало снижение оРТПХ как в модельных экспериментах, так и в клинике [81]. Для пациентов нечувствительных к терапии стероидами при оРТПХ (стадии III и IV) пятилетняя выживаемость составила 20% [43]. Базиликсимаб показал эффективность и у пациентов с неполной HLA-идентичностью донора, нечувствительных к терапии стероидами [125]. В то же время IL-2 играет роль и в поддержании популяции Т-регуляторных клеток и тем самым в подавлении РТПХ. По всей видимости, проявление этих двух противоположных эффектов зависит от концентрации цитокина и объясняется конкурентным связыванием с созревающими регуляторными и эффекторными Т-клетками [55].

Другие популяции Т-клеток, такие как $\gamma\delta$ Т-клетки и НК-клетки (естественные киллеры), также влияют на развитие РТПХ [83, 105].

Активированные в воспалительном окружении АПК реципиента направляются во вторичные лимфоидные органы, туда же вскоре после трансплантации мигрируют наивные Т-клетки донора. Однако при трансплантации кроветворных стволовых клеток роль вторичных лимфоидных органов не столь существенна, как в случае формирования нормального иммунного ответа. Поскольку аллоантигены экспрессируются повсеместно, любая активированная АПК представляет аллоантигены, а в случае несовпадений по генам HLA число предшественников аллореактивных Т-клеток необычайно высоко. Поэтому активация Т-клеток может успешно проходить и в других тканях, предположительно в костном мозге, что подтверждается экспериментами по индукции РТПХ на мышах без лимфатических узлов, в том числе в комбинации со спленэктомией [6, 111].

3. Эффекторная фаза оРТПХ

Завершающая (эффекторная) фаза патогенеза острой формы РТПХ включает в себя направленную миграцию активированных Т-клеток донора в органы-мишени и повреждение здоровых тканей реципиента через механизмы апоптоза и непрямого цитотоксичности. Аллореактивные Т-клетки секретируют в лимфоидных тканях INF, TNF и другие провоспалительные цитокины, которые попадают в кровоток и вместе с медиаторами воспаления, выделенными в кровоток поврежденными тканями, способствуют секреции провоспалительных хемокинов эндотелиальными и эпителиальными клетками в органах мишенях. Активированные Т-клетки мигрируют по градиентам концентрации хемокинов CXCL9, CXCL10 и CXCL11. Попав в органы мишени, Т-клетки, в свою очередь, секретируют хемокины: CCL3, CCL4, CCL5, которые продолжают привлекать

эффекторные Т-клетки, когда секреция хемокинов первой волны начинает спадать [129].

Пути миграции эффекторных Т-клеток зависят от рецепторов к хемокинам, которые они экспрессируют. Так, экспрессия хемокинового рецептора CCR9 аллореактивными Т-клетками способствует их миграции в кишечник и кожу, рецепторы CCR4 и CCR10 обуславливают попадание в кожу, а CXCR3 вызывает миграцию Th1 клеток в участки поврежденной ткани [113].

Перспективным направлением профилактики РТПХ является фармакологическая блокировка передачи сигналов через рецепторы хемокинов. У мышей, получавших инфузии CD8⁺ клеток с нарушенной функцией CCR2, наблюдалось менее выраженное повреждение кишечника и печени по сравнению с животными, получавшими CCR2⁺Т-клетки, в то же время экспрессия CCR2 не оказывала влияния на эффект РТПО [118]. Ингибирование CXCR3 также уменьшало степень выраженности РТПХ в мышечных моделях [52]. У пациентов было показано, что полиморфизмы CCR9 связаны со степенью выраженности РТПХ [57]. Однако использование антагонистов рецепторов хемокинов имеет не только положительный эффект, так как оно также может ингибировать миграцию регуляторных Т-клеток в органы, где развивается РТПХ [129]. Стероидная терапия, являющаяся на сегодняшний день стандартным компонентом профилактики и лечения РТПХ, оказывает влияние на уровни экспрессии сразу нескольких хемокинов, таких как CXCL9, CXCL10, CXCL11, CCL2 и CCL3 [18].

Миграция эффекторных Т-клеток регулируется через взаимодействие между адгезионными молекулами и соответствующими им рецепторами на поверхности Т-лимфоцитов.

Одним из семейств молекул, участвующих в направленной миграции Т-лимфоцитов при РТПХ, являются селектины. Р-селектин, принадлежащий к семейству гликозилированных лектинов, конститутивно экспрессируется на поверхности эндотелия в сосудах, кожи и костном мозге и индуцируется на других клетках эндотелия во время воспаления [87].

Р-селектин необходим для обеспечения обратимых взаимодействий между эндотелием и Т-клетками. Уровни мРНК, кодирующей лиганд Р-селектина — PSGL1, повышаются в Т-клетках во время РТПХ [133]. У мышей, у которых отсутствует функционирующий Р-селектин, наблюдается менее выраженная по сравнению с контрольными реципиентами симптоматика оРТПХ в коже, печени и тонкой кишке. Это связано с пониженной миграцией Т-лимфоцитов в Пейеровы бляшки и тонкую кишку [75]. Блокирование взаимодействия селектина с его лигандом также может использоваться для ингибирования направленной миграции аллореактивных Т-клеток. Однако возможны побочные эффекты на противомикробный иммунитет [74].

Недавно появились работы в которых продемонстрирована важная роль интегринов при различных видах заболеваний связанных с воспалением, включая РТПХ. Высокий уровень тканевой специфичности интегринов делает их перспективными мишенями при терапии РТПХ. LРАМ-1 ($\alpha_4\beta_7$ интегрин) определяют миграцию лимфоцитов в ЖКТ и ассоциированные с кишечником лимфоидные ткани [37, 100]. Было показано, что ингибирование β_7 интегрина в значительной степени подавляет кишечную форму оРТПХ не затрагивая РТПО [124]. Взаимодействия между $\alpha_1\beta_2$ / ICAM-1 способствуют миграции в легкое [93], $\alpha_1\beta_2$ / ICAM-1, 2, 3 — в печень [102], и $\alpha_4\beta_7$ / MadCAM-1 — в кишечник [117]. Селективные блокаторы интегринов уже применяются в лечении аутоиммунных заболеваний, антитело к α_4 интегрину (натализумаб) было недавно одобрено для лечения больных множественным склерозом [56].

Попадая в органы-мишени, Т-лимфоциты вызывают направленное повреждение тканей. Эффекторная стадия РТПХ реализуется в основном за счет CD8⁺ и CD4⁺ клеток, но, в принципе, может происходить и за счет НК-клеток (в случае несовпадения по HLA-локусам). В большинстве работ показано, что НК-клетки в основном способствуют эффекту РТПО и даже могут подавлять инициацию РТПХ за счет элиминации АПК реципиента [99].

CD8⁺ клетки реализуют свое токсическое действие за счет индукции апоптоза, однако в патогенезе идиопатической инфильтрации CD8⁺Т-клеток не сопряжена с индукцией апоптоза [20, 30].

Индукция апоптоза может происходить путем активации разных цитолитических каскадов, таких как Fas/FasL, перфорин и гранзимы, TNF (секретируемый моноцитами и макрофагами), TRAIL и TWEAK. В целом сигнальный путь Fas/FasL вносит больший вклад в развитие РТПХ, чем выброс перфорина и гранзимов [84], хотя в развитии нормального иммунного ответа именно каскад, запускаемый перфорином и гранзимами, участвует в иммунном ответе против внутриклеточных патогенов [61], тогда как Fas/FasL в основном используется в индукции апоптоза при регуляции иммунного ответа [88].

Кроме того, было показано, что индукция апоптоза в лейкемических клетках в основном происходит за счет перфорина и гранзимов в то время, как при РТПХ больше задействован Fas/FasL путь [103].

Было показано, что в РТПХ также могут быть задействованы альтернативные пути передачи проапоптотического сигнала, такие как через TNF и другие белки TNF-семейства: TRAIL и TWEAK [60].

В отличие от CD8⁺ клеток, которым необходимо непосредственное взаимодействие с клетками-мишенями, CD4⁺ клетки вносят свой вклад в патогенез РТПХ без прямого контакта с клетка-

ми за счет секреции цитокинов. Такие секретируемые цитокины, как TNF и IL-1, могут циркулировать в крови в больших концентрациях и иметь эндокринный эффект [120].

Кроме того, CD4⁺ клетки могут также индуцировать апоптоз как за счет активации Fas/FasL каскада, так и через секрецию перфорина и гранзимов [14].

Мононуклеарные фагоциты, активированные цитокинами, вырабатываемыми Th1-клетками и липополисахаридом, проникающим из поврежденных кондиционированием барьерных органов, также вносят свой вклад в развитие апоптоза благодаря секреции TNF и IL-6 [78]. Кроме своих мишеней – клеток гемопоэтического ряда – цитокины могут оказывать прямой эффект на негемопоэтические клетки. Пролиферативный эффект на фибробласты описан для цитокинов IFN γ , IL-2, IL-10 и TGF- β , в результате чего развивается фиброз [13].

Перспективным направлением профилактики оРТПХ является трансфузия Т-регуляторных клеток. Адоптивный перенос размноженных *in vitro* CD4⁺, CD25⁺Т-лимфоцитов приводит к снижению клинических симптомов РТПХ [19]. Инфузии Т-регуляторных клеток наиболее эффективны, когда производятся одновременно или вскоре после трансплантации. Однако такой метод профилактики РТПХ имеет ряд ограничений: для предотвращения отторжения Т-регуляторных клеток необходимо, чтобы они были почти или полностью совместимы по МНС, экспансия клеток *in vitro* затратна и занимает значительное время. В дополнение к этому, значительная часть клеток теряет эффективность при культивировании, а после инфузии под действием провоспалительных цитокинов Т-регуляторные клетки могут перейти в Th17-клеточный пул.

Другими иммунорегуляторными клетками, применяющимися для профилактики РТПХ, являются мезенхимные стромальные клетки. Они оказывают иммуносупрессивное действие как на Т-лимфоциты, так и на АПК. Клинические исследования продемонстрировали снижение РТПХ на фоне введения мезенхимных стромальных клеток [70, 110].

Список литературы / References

1. Боголюбова А.В., Ефимов Г.А., Друцкая М.С., Недоспасов С.А. Иммуноterapia опухолей, основанная на блокировке иммунологических контрольных «точек» («чекпойнтов») // Медицинская иммунология, 2015, Т. 17, № 5. С. 395-406. [Bogolyubova A.V., Efimov G.A., Drutskaya M.S., Nedospasov S.A. Cancer immunotherapy based on the blockade of immune checkpoints. *Meditsinskaya Immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2015, Vol. 17, no. 5, pp. 395-406. doi: 10.15789/1563-0625-2015-5-395-406 (In Russ.)]
2. Alexandrov L.B., Nik-Zainal S., Wedge D.C., Aparicio S.A., Behjati S., Biankin A.V., Bignell G.R., Bolli N., Borg A., Borresen-Dale A.L., Boyault S., Burkhardt B., Butler A.P., Caldas C., Davies H.R., Desmedt C., Eils R., Eyfjord J.E., Foekens J.A., Greaves M., Hosoda F., Hutter B., Ilicic T., Imbeaud S., Imielinski M., Jager N., Jones D.T., Jones D., Knappskog S., Kool M., Lakhani S.R., Lopez-Otin C., Martin S., Munshi N.C., Nakamura H., Northcott P.A., Pajic M., Papaemmanuil E., Paradiso A., Pearson J.V., Puente X.S., Raine K., Ramakrishna M., Richardson A.L., Richter J., Rosenstiel P., Schlesner M., Schumacher T.N., Span P.N., Teague J.W., Totoki Y., Tutt A.N., Valdes-Mas R., van Buuren M.M., van 't Veer L., Vincent-Salomon A., Waddell N., Yates L.R., Australian I. Pancreatic Cancer

Заключение

Несмотря на успехи программ по созданию международных регистров доноров гемопоэтических стволовых клеток, острая форма РТПХ по-прежнему является главным лимитирующим фактором более широкого применения алло-ТГСК. Даже полное совпадение по генам HLA локуса не защищает от развития аллореактивности, поскольку в ее основе может лежать ответ на минорные антигены гистосовместимости. В настоящее время проводится большое количество предклинических и клинических исследований новых терапевтических и профилактических подходов, однако большинство из них не антиген-специфично и, как следствие, потенциально способно также подавлять и противоопухолевый эффект трансплантата.

Одним из подходов, который теоретически смог бы позволить предотвратить развитие РТПХ, не затрагивая эффекты РТПО, является селективная модификация трансплантата путем обогащения клеток, реагирующих на опухолевые (гемопоэтические) антигены реципиента и/или обеднения клеток, распознающих антигены здоровых тканей. Также перспективно использование адоптивного переноса клеток, несущих химерные антигенные рецепторы или трансгенные ТКР, специфичные к гемопоэтическим минорным антигенам реципиента. Для этого необходимо продолжать работы по поиску новых минорных антигенов гистосовместимости. Существующие на сегодняшний день технологии высокопроизводительного секвенирования позволяют относительно быстро получить информацию о всех генетических различиях между донором и реципиентом. Однако на данный момент невозможно достоверно предсказать, какие из несинонимичных полиморфизмов могут приводить к потенциально иммуногенным изменениям в иммунопептидоме. Накопленные экспериментальные и клинические данные должны послужить основой для создания алгоритмов предсказания минорных антигенов гистосовместимости для конкретных пар донор-реципиент, что, в свою очередь, может привести к созданию персонализированных терапевтических подходов.

Genome, I.B.C. Consortium, I. M.-S. Consortium, PedBrain I., Zucman-Rossi J., Futreal P.A., McDermott U., Lichter P., Meyerson M., Grimmond S.M., Siebert R., Campo E., Shibata T., Pfister S.M., Campbell P.J., Stratton M.R. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature*, 2013, Vol. 500, pp. 415-421.

3. Alyea E.P., Kim H.T., Ho V., Cutler C., DeAngelo D.J., Stone R., Ritz J., Antin J.H., Soiffer R.J. Impact of conditioning regimen intensity on outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation for advanced acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2006, Vol. 12, pp. 1047-1055.

4. Anasetti C., Beatty P.G., Storb R., Martin P.J., Mori M., Sanders J.E., Thomas E.D., Hansen J.A. Effect of HLA incompatibility on graft-versus-host disease, relapse, and survival after marrow transplantation for patients with leukemia or lymphoma. *Hum. Immunol.*, 1990, Vol. 29, pp. 79-91.

5. Anderson B.E., McNiff J., Yan J., Doyle H., Mamula M., Shlomchik M.J., Shlomchik W.D. Memory CD4⁺ T cells do not induce graft-versus-host disease. *J. Clin. Invest.*, 2003, Vol. 112, pp. 101-108.

6. Anderson B.E., Taylor P.A., McNiff J.M., Jain D., Demetris A.J., Panoskaltis-Mortari A., Ager A., Blazar B.R., Shlomchik W.D., Shlomchik M.J. Effects of donor T-cell trafficking and priming site on graft-versus-host disease induction by naive and memory phenotype CD4 T cells. *Blood*, 2008, Vol. 111, pp. 5242-5251.

7. Antin J.H., Weisdorf D., Neuberg D., Nicklow R., Clouthier S., Lee S.J., Alyea E., McGarigle C., Blazar B.R., Sonis S., Soiffer R.J., Ferrara J.L. Interleukin-1 blockade does not prevent acute graft-versus-host disease: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of interleukin-1 receptor antagonist in allogeneic bone marrow transplantation. *Blood*, 2002, Vol. 100, pp. 3479-3482.

8. Atkins R.C., Ford W.L. Early cellular events in a systemic graft-vs.-host reaction. I. The migration of responding and nonresponding donor lymphocytes. *J. Exp. Med.*, 1975, Vol. 141, pp. 664-680.

9. Bassani-Sternberg M., Pletscher-Frankild S., Jensen L.J., Mann M. Mass spectrometry of human leukocyte antigen class I peptidomes reveals strong effects of protein abundance and turnover on antigen presentation. *Mol. Cell Proteomics*, 2015, Vol. 14, pp. 658-673.

10. Baxter A.G., Hodgkin P.D. Activation rules: the two-signal theories of immune activation. *Nat. Rev. Immunol.*, 2002, Vol. 2, pp. 439-446.

11. Beelen D.W., Elmaagacli A., Muller K.D., Hirche H., Schaefer U.W. Influence of intestinal bacterial decontamination using metronidazole and ciprofloxacin or ciprofloxacin alone on the development of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation in patients with hematologic malignancies: final results and long-term follow-up of an open-label prospective randomized trial. *Blood*, 1999, Vol. 93, pp. 3267-3275.

12. Bjorkman P.J., Saper M.A., Samraoui B., Bennett W.S., Strominger J.L., Wiley D.C. Structure of the human class I histocompatibility antigen, HLA-A2. *Nature*, 1987, Vol. 329, pp. 506-512.

13. Blazar B.R., Murphy W.J., Abedi M. Advances in graft-versus-host disease biology and therapy. *Nat. Rev. Immunol.*, 2012, Vol. 12, pp. 443-458.

14. Blazar B.R., Taylor P.A., Valleria D.A. CD4⁺ and CD8⁺ T cells each can utilize a perforin-dependent pathway to mediate lethal graft-versus-host disease in major histocompatibility complex-disparate recipients. *Transplantation*, 1997, Vol. 64, pp. 571-576.

15. Bleakley M., Heimfeld S., Jones L.A., Turtle C., Krause D., Riddell S.R., Shlomchik W. Engineering human peripheral blood stem cell grafts that are depleted of naive T cells and retain functional pathogen-specific memory T cells. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2014, Vol. 20, pp. 705-716.

16. Bleakley M., Otterud B.E., Richardt J.L., Mollerup A.D., Hudecek M., Nishida T., Chaney C.N., Warren E.H., Leppert M.F., Riddell S.R. Leukemia-associated minor histocompatibility antigen discovery using T-cell clones isolated by *in vitro* stimulation of naive CD8⁺ T cells. *Blood*, 2010, Vol. 115, pp. 4923-4933.

17. Bleakley M., Riddell S.R. Molecules and mechanisms of the graft-versus-leukaemia effect. *Nat. Rev. Cancer*, 2004, Vol. 4, pp. 371-380.

18. Bouazzaoui A., Spacenko E., Mueller G., Huber E., Schubert T., Holler E., Andreesen R., Hildebrandt G.C. Steroid treatment alters adhesion molecule and chemokine expression in experimental acute graft-vs.-host disease of the intestinal tract. *Exp. Hematol.*, 2011, Vol. 39, pp. 238-249 e231.

19. Brunstein C.G., Miller J.S., Cao Q., McKenna D.H., Hippen K.L., Curtsinger J., Defor T., Levine B.L., June C.H., Rubinstein P., McGlave P.B., Blazar B.R., Wagner J.E. Infusion of *ex vivo* expanded T regulatory cells in adults transplanted with umbilical cord blood: safety profile and detection kinetics. *Blood*, 2011, Vol. 117, pp. 1061-1070.

20. Burman A.C., Banovic T., Kuns R.D., Clouston A.D., Stanley A.C., Morris E.S., Rowe V., Bofinger H., Skoczylas R., Raffelt N., Fahy O., McColl S.R., Engwerda C.R., McDonald K.P., Hill G.R. IFN γ differentially controls the development of idiopathic pneumonia syndrome and GVHD of the gastrointestinal tract. *Blood*, 2007, Vol. 110, pp. 1064-1072.

21. Cavazzana-Calvo M., Carlier F., Le Deist F., Morillon E., Taupin P., Gautier D., Radford-Weiss I., Caillaud-Zucman S., Neven B., Blanche S., Cheynier R., Fischer A., Hachein-Bey-Abina S. Long-term T-cell reconstitution after hematopoietic stem-cell transplantation in primary T-cell-immunodeficient patients is associated with myeloid chimerism and possibly the primary disease phenotype. *Blood*, 2007, Vol. 109, pp. 4575-4581.

22. Cavet J., Dickinson A.M., Norden J., Taylor P.R., Jackson G.H., Middleton P.G. Interferon-gamma and interleukin-6 gene polymorphisms associate with graft-versus-host disease in HLA-matched sibling bone marrow transplantation. *Blood*, 2001, Vol. 98, pp. 1594-1600.

23. Cavet J., Middleton P.G., Segall M., Noreen H., Davies S.M., Dickinson A.M. Recipient tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 gene polymorphisms associate with early mortality and acute graft-versus-host disease severity in HLA-matched sibling bone marrow transplants. *Blood*, 1999, Vol. 94, pp. 3941-3946.

24. Chakraverty R., Cote D., Buchli J., Cotter P., Hsu R., Zhao G., Sachs T., Pitsillides C.M., Bronson R., Means T., Lin C., Sykes M. An inflammatory checkpoint regulates recruitment of graft-versus-host reactive T cells to peripheral tissues. *J. Exp. Med.*, 2006, Vol. 203, pp. 2021-2031.

25. Champlin R., Khouri I., Shimoni A., Gajewski J., Kornblau S., Mouldrem J., Ueno N., Giralt S., Anderlini P. Harnessing graft-versus-malignancy: non-myeloablative preparative regimens for allogeneic haematopoietic transplantation, an evolving strategy for adoptive immunotherapy. *Br. J. Haematol.*, 2000, Vol. 111, pp. 18-29.
26. Chen Y., Zhao Y., Cheng Q., Wu D., Liu H. The Role of Intestinal Microbiota in Acute Graft-versus-Host Disease. *J. Immunol. Res.*, 2015, Vol. 2015, p. 145859.
27. Choi S.W., Reddy P. Current and emerging strategies for the prevention of graft-versus-host disease. *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 2014, Vol. 11, pp. 536-547.
28. Choo S.Y. The HLA system: genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications. *Yonsei Med. J.*, 2007, Vol. 48, pp. 11-23.
29. Chung W.H., Hung S.I., Hong H.S., Hsieh M.S., Yang L.C., Ho H.C., Wu J.Y., Chen Y.T. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature*, 2004, Vol. 428, p. 486.
30. Cooke K.R. Acute lung injury after allogeneic stem cell transplantation: from the clinic, to the bench and back again. *Pediatr. Transplant.*, 2005, Vol. 9, Suppl. 7, pp. 25-36.
31. Crocchiolo R., Zino E., Vago L., Oneto R., Bruno B., Pollichieni S., Sacchi N., Sormani M.P., Marcon J., Lamparelli T., Fanin R., Garbarino L., Miotti V., Bandini G., Bosi A., Ciceri F., Bacigalupo A., Fleischhauer K., T.C. Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo and R. Italian Bone Marrow Donor. Nonpermissive HLA-DPB1 disparity is a significant independent risk factor for mortality after unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*, 2009, Vol. 114, pp. 1437-1444.
32. Cullup H., Dickinson A.M., Jackson G.H., Taylor P.R., Cavet J., Middleton P.G. Donor interleukin 1 receptor antagonist genotype associated with acute graft-versus-host disease in human leucocyte antigen-matched sibling allogeneic transplants. *Br. J. Haematol.*, 2001, Vol. 113, pp. 807-813.
33. Cullup H., Stark G. Interleukin-1 polymorphisms and graft-vs-host disease. *Leuk. Lymphoma*, 2005, Vol. 46, pp. 517-523.
34. D'Orsogna L.J., Nguyen T.H., Claas F.H., Witt C., Mifsud N.A. Endogenous-peptide-dependent alloreactivity: new scientific insights and clinical implications. *Tissue Antigens*, 2013, Vol. 81, pp. 399-407.
35. Danke N.A., Koelle D.M., Yee C., Beheray S., Kwok W.W. Autoreactive T cells in healthy individuals. *J. Immunol.*, 2004, Vol. 172, pp. 5967-5972.
36. Dutcher J. Current status of interleukin-2 therapy for metastatic renal cell carcinoma and metastatic melanoma. *Oncology (Williston Park)*, 2002, Vol. 16, pp. 4-10.
37. Dutt S., Ermann J., Tseng D., Liu Y.P., George T.I., Fathman C.G., Strober S. L-selectin and beta7 integrin on donor CD4 T cells are required for the early migration to host mesenteric lymph nodes and acute colitis of graft-versus-host disease. *Blood*, 2005, Vol. 106, pp. 4009-4015.
38. Dzierzak-Mietla M., Markiewicz M., Siekiera U., Mizia S., Koclega A., Zielinska P., Sobczyk-Kruszelnicka M., Kyrzcz-Krzemien S. Occurrence and Impact of Minor Histocompatibility Antigens' Disparities on Outcomes of Hematopoietic Stem Cell Transplantation from HLA-Matched Sibling Donors. *Bone Marrow Res.*, 2012, Vol. 2012, p. 257086.
39. Eyrich M., Burger G., Marquardt K., Budach W., Schilbach K., Niethammer D., Schlegel P.G. Sequential expression of adhesion and costimulatory molecules in graft-versus-host disease target organs after murine bone marrow transplantation across minor histocompatibility antigen barriers. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2005, Vol. 11, pp. 371-382.
40. Ferrara J.L., Deeg H.J. Graft-versus-host disease. *N. Engl. J. Med.*, 1991, Vol. 324, pp. 667-674.
41. Ferrara J.L., Levy R., Chao N.J. Pathophysiologic mechanisms of acute graft-vs.-host disease. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 1999, Vol. 5, pp. 347-356.
42. Fleischhauer K., Kernan N.A., O'Reilly R.J., Dupont B., Yang S.Y. Bone marrow-allograft rejection by T lymphocytes recognizing a single amino acid difference in HLA-B44. *N. Engl. J. Med.*, 1990, Vol. 323, pp. 1818-1822.
43. Funke V.A., de Medeiros C.R., Setubal D.C., Ruiz J., Bitencourt M.A., Bonfim C.M., Neto J.Z., Pasquini R. Therapy for severe refractory acute graft-versus-host disease with basiliximab, a selective interleukin-2 receptor antagonist. *Bone Marrow Transplant.*, 2006, Vol. 37, pp. 961-965.
44. Gale R.P., Horowitz M.M., Ash R.C., Champlin R.E., Goldman J.M., Rimm A.A., Ringden O., Stone J.A., Bortin M.M. Identical-twin bone marrow transplants for leukemia. *Ann. Intern. Med.*, 1994, Vol. 120, pp. 646-652.
45. Garcia K.C., Degano M., Stanfield R.L., Brunmark A., Jackson M.R., Peterson P.A., Teyton L., Wilson I.A. An alphabeta T cell receptor structure at 2.5 Å and its orientation in the TCR-MHC complex. *Science*, 1996, Vol. 274, pp. 209-219.
46. Gerbitz A., Schultz M., Wilke A., Linde H.J., Scholmerich J., Andreesen R., Holler E. Probiotic effects on experimental graft-versus-host disease: let them eat yogurt. *Blood*, 2004, Vol. 103, pp. 4365-4367.
47. Gerhardt T., Ley K. Monocyte trafficking across the vessel wall. *Cardiovasc. Res.*, 2015, Vol. 107, pp. 321-330.
48. Glucksberg H., Storb R., Fefer A., Buckner C.D., Neiman P.E., Clift R.A., Lerner K.G., Thomas E.D. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation*, 1974, Vol. 18, pp. 295-304.
49. Granados D.P., Sriranganadane D., Daouda T., Zieger A., Laumont C.M., Caron-Lizotte O., Boucher G., Hardy M.P., Gendron P., Cote C., Lemieux S., Thibault P., Perreault C. Impact of genomic polymorphisms on the repertoire of human MHC class I-associated peptides. *Nat. Commun.*, 2014, Vol. 5, pp. 3600.
50. Hamadani M., Hofmeister C.C., Jansak B., Phillips G., Elder P., Blum W., Penza S., Lin T.S., Klisovic R., Marcucci G., Farag S.S., Devine S.M. Addition of infliximab to standard acute graft-versus-host disease prophylaxis following allogeneic peripheral blood cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2008, Vol. 14, pp. 783-789.
51. Hambach L., Goulmy E. Immunotherapy of cancer through targeting of minor histocompatibility antigens. *Curr. Opin. Immunol.*, 2005, Vol. 17, pp. 202-210.

52. He S., Cao Q., Qiu Y., Mi J., Zhang J.Z., Jin M., Ge H., Emerson S.G., Zhang Y., Zhang Y.A. A new approach to the blocking of alloreactive T cell-mediated graft-versus-host disease by *in vivo* administration of anti-CXCR3 neutralizing antibody. *J. Immunol.*, 2008, Vol. 181, pp. 7581-7592.
53. Heemskerk M.B., Cornelissen J.J., Roelen D.L., van Rood J.J., Claas F.H., Oudshoorn M. Highly diverged MHC class I mismatches are acceptable for haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.*, 2007, Vol. 40, pp. 193-200.
54. Heemskerk M.B., van Walraven S.M., Cornelissen J.J., Barge R.M., Bredius R.G., Egeler R.M., Tj Lie J.L., Revez T., Sintnicolaas K., Wulffraat N.M., Donker A.E., Hoogerbrugge P.M., van Rood J.J., Claas F.H., Oudshoorn M. How to improve the search for an unrelated haematopoietic stem cell donor. Faster is better than more! *Bone Marrow Transplant.*, 2005, Vol. 35, pp. 645-652.
55. Hofer T., Krichevsky O., Altan-Bonnet G. Competition for IL-2 between Regulatory and Effector T Cells to Chisel Immune Responses. *Front. Immunol.*, 2012, Vol. 3, p. 268.
56. Hutchinson M. Natalizumab: A new treatment for relapsing remitting multiple sclerosis. *Ther. Clin. Risk Manag.*, 2007, Vol. 3, pp. 259-268.
57. Inamoto Y., Murata M., Katsumi A., Kuwatsuka Y., Tsujimura A., Ishikawa Y., Sugimoto K., Onizuka M., Terakura S., Nishida T., Kanie T., Tajiri H., Iida H., Suzuki R., Abe A., Kiyoi H., Matsushita T., Miyamura K., Kodera Y., Naoe T. Donor single nucleotide polymorphism in the CCR9 gene affects the incidence of skin GVHD. *Bone Marrow Transplant.*, 2010, Vol. 45, pp. 363-369.
58. Israeli M., Roelen D.L., Carrington M., Petersdorf E.W., Claas F.H., Haasnoot G.W., Oudshoorn M. Association between CTL Precursor Frequency to HLA-C Mismatches and HLA-C Antigen Cell Surface Expression. *Front. Immunol.*, 2014, Vol. 5, pp. 547.
59. Jenq R.R., Ubeda C., Taur Y., Menezes C.C., Khanin R., Dudakov J.A., Liu C., West M.L., Singer N.V., Equinda M.J., Gobourne A., Lipuma L., Young L.F., Smith O.M., Ghosh A., Hanash A.M., Goldberg J.D., Aoyama K., Blazar B.R., Pamer E.G., van den Brink M.R. Regulation of intestinal inflammation by microbiota following allogeneic bone marrow transplantation. *J. Exp. Med.*, 2012, Vol. 209, pp. 903-911.
60. Jiang Z., Podack E., Levy R.B. Major histocompatibility complex-mismatched allogeneic bone marrow transplantation using perforin and/or Fas ligand double-defective CD4(+) donor T cells: involvement of cytotoxic function by donor lymphocytes prior to graft-versus-host disease pathogenesis. *Blood*, 2001, Vol. 98, pp. 390-397.
61. Kagi D., Ledermann B., Burki K., Seiler P., Odermatt B., Olsen K.J., Podack E.R., Zinkernagel R.M., Hengartner H. Cytotoxicity mediated by T cells and natural killer cells is greatly impaired in perforin-deficient mice. *Nature*, 1994, Vol. 369, pp. 31-37.
62. Kappel L.W., Goldberg G.L., King C.G., Suh D.Y., Smith O.M., Ligh C., Holland A.M., Grubin J., Mark N.M., Liu C., Iwakura Y., Heller G., van den Brink M.R. IL-17 contributes to CD4-mediated graft-versus-host disease. *Blood*, 2009, Vol. 113, pp. 945-952.
63. Karabon L., Wysoczanska B., Bogunia-Kubik K., Suchnicki K., Lange A. IL-6 and IL-10 promoter gene polymorphisms of patients and donors of allogeneic sibling hematopoietic stem cell transplants associate with the risk of acute graft-versus-host disease. *Hum. Immunol.*, 2005, Vol. 66, pp. 700-710.
64. Kawase T., Morishima Y., Matsuo K., Kashiwase K., Inoko H., Saji H., Kato S., Juji T., Kodera Y., Sasazuki T., Japan Marrow Donor P. High-risk HLA allele mismatch combinations responsible for severe acute graft-versus-host disease and implication for its molecular mechanism. *Blood*, 2007, Vol. 110, pp. 2235-2241.
65. Keever C.A., Leong N., Cunningham I., Copelan E.A., Avalos B.R., Klein J., Kapoor N., Adams P.W., Orosz C.G., Tutschka P.J. HLA-B44-directed cytotoxic T cells associated with acute graft-versus-host disease following unrelated bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.*, 1994, Vol. 14, pp. 137-145.
66. Kekre N., Antin J.H. Hematopoietic stem cell transplantation donor sources in the 21st century: choosing the ideal donor when a perfect match does not exist. *Blood*, 2014, Vol. 124, pp. 334-343.
67. Koreth J., Matsuoka K., Kim H.T., McDonough S.M., Bindra B., Alyea E.P., Armand P., Cutler C., Ho V.T., Treister N.S., Bienfang D.C., Prasad S., Tzachanis D., Joyce R.M., Avigan D.E., Antin J.H., Ritz J., Soiffer R.J. Interleukin-2 and regulatory T cells in graft-versus-host disease. *N. Engl. J. Med.*, 2011, Vol. 365, pp. 2055-2066.
68. Krenge W., Ferrara J.L. Graft-versus-host disease and the Th1/Th2 paradigm. *Immunol. Res.*, 1996, Vol. 15, pp. 50-73.
69. Kumanovics A., Takada T., Lindahl K.F. Genomic organization of the mammalian MHC. *Annu Rev. Immunol.*, 2003, Vol. 21, pp. 629-657.
70. Kuzmina L.A., Petinati N.A., Shipounova I.N., Sats N.V., Bigildeev A.E., Zezina E.A., Popova M.D., Drize N.J., Parovichnikova E.N., Savchenko V.G. Analysis of multipotent mesenchymal stromal cells used for acute graft-versus-host disease prophylaxis. *Eur. J. Haematol.*, 2015.
71. Lang P., Teltschik H.M., Feuchtinger T., Muller I., Pfeiffer M., Schumm M., Ebinger M., Schwarze C.P., Gruhn B., Schrauder A., Albert M.H., Greil J., Urban C., Handgretinger R. Transplantation of CD3/CD19 depleted allografts from haploidentical family donors in paediatric leukaemia. *Br. J. Haematol.*, 2014, Vol. 165, pp. 688-698.
72. Lee S.J., Klein J., Haagenson M., Baxter-Lowe L.A., Confer D.L., Eapen M., Fernandez-Vina M., Flomenberg N., Horowitz M., Hurley C.K., Noreen H., Oudshoorn M., Petersdorf E., Setterholm M., Spellman S., Weisdorf D., Williams T.M., Anasetti C. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood*, 2007, Vol. 110, pp. 4576-4583.
73. Lee Y.J., Chung D., Xiao K., Papadopoulos E.B., Barker J.N., Small T.N., Giralt S.A., Jakubowski A.A., Papanicolaou G.A. Adenovirus viremia and disease: comparison of T cell-depleted and conventional hematopoietic stem cell transplantation recipients from a single institution. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2013, Vol. 19, pp. 387-392.
74. Ley K. The role of selectins in inflammation and disease. *Trends Mol. Med.*, 2003, Vol. 9, pp. 263-268.
75. Lu S.X., Holland A.M., Na I.K., Terwey T.H., Alpdogan O., Bautista J.L., Smith O.M., Suh D., King C., Kochman A., Hubbard V.M., Rao U.K., Yim N., Liu C., Laga A.C., Murphy G., Jenq R.R., Zakrzewski J.L., Penack O.,

Dykstra L., Bampoe K., Perez L., Furie B., Furie B., van den Brink M.R. Absence of P-selectin in recipients of allogeneic bone marrow transplantation ameliorates experimental graft-versus-host disease. *J. Immunol.*, 2010, Vol. 185, pp. 1912-1919.

76. Lu S.Y., Liu K.Y., Liu D.H., Xu L.P., Huang X.J. High frequencies of CD62L(+) naive regulatory T cells in allografts are associated with a low risk of acute graft-versus-host disease following unmanipulated allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Clin. Exp. Immunol.*, 2011, Vol. 165, pp. 264-277.

77. Ma J.D., Lee K.C., Kuo G.M. HLA-B*5701 testing to predict abacavir hypersensitivity. *PLoS Curr.*, 2010, Vol. 2, p. RRN1203.

78. Mantovani A., Sica A., Sozzani S., Allavena P., Vecchi A., Locati M. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol.*, 2004, Vol. 25, pp. 677-686.

79. Mapara M.Y., Kim Y.M., Wang S.P., Bronson R., Sachs D.H., Sykes M. Donor lymphocyte infusions mediate superior graft-versus-leukemia effects in mixed compared to fully allogeneic chimeras: a critical role for host antigen-presenting cells. *Blood*, 2002, Vol. 100, pp. 1903-1909.

80. Maris M.B., Niederwieser D., Sandmaier B.M., Storer B., Stuart M., Maloney D., Petersdorf E., McSweeney P., Pulsipher M., Woolfrey A., Chauncey T., Agura E., Heimfeld S., Slattery J., Hegenbart U., Anasetti C., Blume K., Storb R. HLA-matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning for patients with hematologic malignancies. *Blood*, 2003, Vol. 102, pp. 2021-2030.

81. Massenkeil G., Rackwitz S., Genvresse I., Rosen O., Dorken B., Arnold R. Basiliximab is well tolerated and effective in the treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.*, 2002, Vol. 30, pp. 899-903.

82. Middleton P.G., Taylor P.R., Jackson G., Proctor S.J., Dickinson A.M. Cytokine gene polymorphisms associating with severe acute graft-versus-host disease in HLA-identical sibling transplants. *Blood*, 1998, Vol. 92, pp. 3943-3948.

83. Minculescu L., Sengelov H. The role of gamma delta T cells in haematopoietic stem cell transplantation. *Scand. J. Immunol.*, 2015, Vol. 81, pp. 459-468.

84. Miwa K., Hashimoto H., Yatomi T., Nakamura N., Nagata S., Suda T. Therapeutic effect of an anti-Fas ligand mAb on lethal graft-versus-host disease. *Int. Immunol.*, 1999, Vol. 11, pp. 925-931.

85. Mohty M., Blaise D., Faucher C., Vey N., Bouabdallah R., Stoppa A.M., Viret F., Gravis G., Olive D., Gaugler B. Inflammatory cytokines and acute graft-versus-host disease after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *Blood*, 2005, Vol. 106, pp. 4407-4411.

86. Morris G.P., Uy G.L., Donermeyer D., Dipersio J.F., Allen P.M. Dual receptor T cells mediate pathologic alloreactivity in patients with acute graft-versus-host disease. *Sci Transl. Med.*, 2013, Vol. 5, p. 188ra174.

87. Muller W.A. Leukocyte-endothelial-cell interactions in leukocyte transmigration and the inflammatory response. *Trends Immunol.*, 2003, Vol. 24, pp. 327-334.

88. Nagata S. Apoptosis by death factor. *Cell*, 1997, Vol. 88, pp. 355-365.

89. Naik S., Heslop H.E. Engineering haploidentical transplants. *Bone Marrow Transplant.*, 2015, Vol. 50, no. 7, pp. 884-885.

90. Ng P.C., Henikoff S. Predicting the effects of amino acid substitutions on protein function. *Annu Rev. Genomics Hum. Genet.*, 2006, Vol. 7, pp. 61-80.

91. Ni P.P., Solomon B., Hsieh C.S., Allen P.M., Morris G.P. The ability to rearrange dual TCRs enhances positive selection, leading to increased Allo- and Autoreactive T cell repertoires. *J. Immunol.*, 2014, Vol. 193, pp. 1778-1786.

92. Norton J., al-Saffar N., Sloane J.P. Adhesion molecule expression in human hepatic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.*, 1992, Vol. 10, pp. 153-156.

93. Panoskaltis-Mortari A., Hermanson J.R., Haddad I.Y., Wangenstein O.D., Blazar B.R. Intercellular adhesion molecule-I (ICAM-I, CD54) deficiency segregates the unique pathophysiological requirements for generating idiopathic pneumonia syndrome (IPS) versus graft-versus-host disease following allogeneic murine bone marrow transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2001, Vol. 7, pp. 368-377.

94. Penack O., Holler E., van den Brink M.R. Graft-versus-host disease: regulation by microbe-associated molecules and innate immune receptors. *Blood*, 2010, Vol. 115, pp. 1865-1872.

95. Petersdorf E.W., Gooley T.A., Malkki M., Bacigalupo A.P., Cesbron A., Du Toit E., Ehninger G., Egeland T., Fischer G.F., Gervais T., Haagenson M.D., Horowitz M.M., Hsu K., Jindra P., Madrigal A., Oudshoorn M., Ringden O., Schroeder M.L., Spellman S.R., Tiercy J.M., Velardi A., Witt C.S., O'Huigin C., Apps R., Carrington M. International Histocompatibility Working Group in Hematopoietic Cell. HLA-C expression levels define permissible mismatches in hematopoietic cell transplantation. *Blood*, 2014, Vol. 124, pp. 3996-4003.

96. Raiola A.M., Dominiotto A., di Grazia C., Lamparelli T., Gualandi F., Ibatici A., Bregante S., Van Lint M.T., Varaldo R., Ghiso A., Gobbi M., Carella A.M., Signori A., Galaverna F., Bacigalupo A. Unmanipulated haploidentical transplants compared with other alternative donors and matched sibling grafts. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2014, Vol. 20, pp. 1573-1579.

97. Ramshaw H.S., Crittenden R.B., Dooner M., Peters S.O., Rao S.S., Quesenberry P.J. High levels of engraftment with a single infusion of bone marrow cells into normal unprepared mice. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 1995, Vol. 1, pp. 74-80.

98. Rubio M.T., Kim Y.M., Sachs T., Mapara M., Zhao G., Sykes M. Antitumor effect of donor marrow graft rejection induced by recipient leukocyte infusions in mixed chimeras prepared with nonmyeloablative conditioning: critical role for recipient-derived IFN-gamma. *Blood*, 2003, Vol. 102, pp. 2300-2307.

99. Ruggeri L., Capanni M., Urbani E., Perruccio K., Shlomchik W.D., Tosti A., Posati S., Rogaia D., Frassoni F., Aversa F., Martelli M.F., Velardi A. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science*, 2002, Vol. 295, pp. 2097-2100.

100. Sackstein R.A. A revision of Billingham's tenets: the central role of lymphocyte migration in acute graft-versus-host disease. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2006, Vol. 12, pp. 2-8.
101. Sarantopoulos S., Blazar B.R., Cutler C., Ritz J. B cells in chronic graft-versus-host disease. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2015, Vol. 21, pp. 16-23.
102. Schiltz P.M., Giorno R.C., Claman H.N. Increased ICAM-1 expression in the early stages of murine chronic graft-versus-host disease. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1994, Vol. 71, pp. 136-141.
103. Schmaltz C., Alpdogan O., Horndasch K.J., Muriglan S.J., Kappel B.J., Teshima T., Ferrara J.L., Burakoff S.J., van den Brink M.R. Differential use of Fas ligand and perforin cytotoxic pathways by donor T cells in graft-versus-host disease and graft-versus-leukemia effect. *Blood*, 2001, Vol. 97, pp. 2886-2895.
104. Schmitt N., Ueno H. Regulation of human helper T cell subset differentiation by cytokines. *Curr. Opin. Immunol.*, 2015, Vol. 34, pp. 130-136.
105. Schneidawind D., Pierini A., Negrin R.S. Regulatory T cells and natural killer T cells for modulation of GVHD following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*, 2013, Vol. 122, pp. 3116-3121.
106. Scott B.L., Sandmaier B.M. Outcomes with myeloid malignancies. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.*, 2006, Vol., pp. 381-389.
107. Sellge G., Kufer T.A. PRR-signaling pathways: Learning from microbial tactics. *Semin. Immunol.*, 2015, Vol. 27, pp. 75-84.
108. Serody J.S., Burkett S.E., Panoskaltis-Mortari A., Ng-Cashin J., McMahon E., Matsushima G.K., Lira S.A., Cook D.N., Blazar B.R. T-lymphocyte production of macrophage inflammatory protein-1alpha is critical to the recruitment of CD8(+) T cells to the liver, lung, and spleen during graft-versus-host disease. *Blood*, 2000, Vol. 96, pp. 2973-2980.
109. Serody J.S., Hill G.R. The IL-17 differentiation pathway and its role in transplant outcome. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2012, Vol. 18, pp. S56-61.
110. Shipounova I.N., Petinati N.A., Bigildeev A.E., Zezina E.A., Drize N.I., Kuzmina L.A., Parovichnikova E.N., Savchenko V.G. Analysis of results of acute graft-versus-host disease prophylaxis with donor multipotent mesenchymal stromal cells in patients with hemoblastoses after allogeneic bone marrow transplantation. *Biochemistry (Mosc.)*, 2014, Vol. 79, pp. 1363-1370.
111. Silva I.A., Olkiewicz K., Askew D., Fisher J.M., Chaudhary M.N., Vannella K.M., Deurloo D.T., Choi S.W., Pierce E.M., Clouthier S.G., Liu C., Cooke K.R. Secondary lymphoid organs contribute to, but are not required for the induction of graft-versus-host responses following allogeneic bone marrow transplantation: a shifting paradigm for T cell allo-activation. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2010, Vol. 16, pp. 598-611.
112. Spierings E., Kim Y.H., Hendriks M., Borst E., Sergeant R., Canossi A., Oudshoorn M., Loiseau P., Dolstra H., Markiewicz M., Leffell M.S., Pereira N., Kircher B., Turpeinen H., Eliaou J.F., Gervais T., Laurin D., Enczmann J., Martinetti M., Thomson J., Oguz F., Santarone S., Partanen J., Siekiera U., Alessandrino E.P., Kalayoglu S., Brand R., Goulmy E. Multicenter analyses demonstrate significant clinical effects of minor histocompatibility antigens on GvHD and GvL after HLA-matched related and unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2013, Vol. 19, pp. 1244-1253.
113. Steinmetz O.M., Turner J.E., Paust H.J., Lindner M., Peters A., Heiss K., Velden J., Hopfer H., Fehr S., Krieger T., Meyer-Schwesinger C., Meyer T.N., Helmchen U., Mittrucker H.W., Stahl R.A., Panzer U. CXCR3 mediates renal Th1 and Th17 immune response in murine lupus nephritis. *J. Immunol.*, 2009, Vol. 183, pp. 4693-4704.
114. Stewart F.M., Crittenden R.B., Lowry P.A., Pearson-White S., Quesenberry P.J. Long-term engraftment of normal and post-5-fluorouracil murine marrow into normal nonmyeloablated mice. *Blood*, 1993, Vol. 81, pp. 2566-2571.
115. Strawbridge A.B., Blum J.S. Autophagy in MHC class II antigen processing. *Curr. Opin. Immunol.*, 2007, Vol. 19, pp. 87-92.
116. Sureda A., Bader P., Cesaro S., Dreger P., Duarte R.F., Dufour C., Falkenburg J.H., Farge-Bancel D., Gennery A., Kroger N., Lanza F., Marsh J.C., Nagler A., Peters C., Velardi A., Mohty M., Madrigal A. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant.*, 2015, Vol. 50, pp. 1037-1056.
117. Tanaka T., Ohtsuka Y., Yagita H., Shiratori Y., Omata M., Okumura K. Involvement of alpha 1 and alpha 4 integrins in gut mucosal injury of graft-versus-host disease. *Int. Immunol.*, 1995, Vol. 7, pp. 1183-1189.
118. Terwey T.H., Kim T.D., Kochman A.A., Hubbard V.M., Lu S., Zakrzewski J.L., Ramirez-Montagut T., Eng J.M., Muriglan S.J., Heller G., Murphy G.F., Liu C., Budak-Alpdogan T., Alpdogan O., van den Brink M.R. CCR2 is required for CD8-induced graft-versus-host disease. *Blood*, 2005, Vol. 106, pp. 3322-3330.
119. Teshima T., Maeda Y., Ozaki K. Regulatory T cells and IL-17-producing cells in graft-versus-host disease. *Immunotherapy*, 2011, Vol. 3, pp. 833-852.
120. Teshima T., Ordemann R., Reddy P., Gagin S., Liu C., Cooke K.R., Ferrara J.L. Acute graft-versus-host disease does not require alloantigen expression on host epithelium. *Nat. Med.*, 2002, Vol. 8, pp. 575-581.
121. Thomas E.D., Buckner C.D., Banaji M., Clift R.A., Fefer A., Flournoy N., Goodell B.W., Hickman R.O., Lerner K.G., Neiman P.E., Sale G.E., Sanders J.E., Singer J., Stevens M., Storb R., Weiden P.L. One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. *Blood*, 1977, Vol. 49, pp. 511-533.
122. Valdor R., Macian F. Induction and stability of the anergic phenotype in T cells. *Semin. Immunol.*, 2013, Vol. 25, pp. 313-320.
123. Vincent K., Roy D.C., Perreault C. Next-generation leukemia immunotherapy. *Blood*, 2011, Vol. 118, pp. 2951-2959.
124. Waldman E., Lu S.X., Hubbard V.M., Kochman A.A., Eng J.M., Terwey T.H., Muriglan S.J., Kim T.D., Heller G., Murphy G.F., Liu C., Alpdogan O., van den Brink M.R. Absence of beta7 integrin results in less graft-

versus-host disease because of decreased homing of alloreactive T cells to intestine. *Blood*, 2006, Vol. 107, pp. 1703-1711.

125. Wang J.Z., Liu K.Y., Xu L.P., Liu D.H., Han W., Chen H., Chen Y.H., Zhang X.H., Zhao T., Wang Y., Huang X.J. Basiliximab for the treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease after unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant. Proc.*, 2011, Vol. 43, pp. 1928-1933.

126. Warlick E.D., Peffault de Latour R., Shanley R., Robin M., Bejanyan N., Xhaard A., Brunstein C., Sicre de Fontbrune F., Ustun C., Weisdorf D.J., Socie G. Allogeneic hematopoietic cell transplantation outcomes in acute myeloid leukemia: similar outcomes regardless of donor type. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2015, Vol. 21, pp. 357-363.

127. Wilson N.S., Villadangos J.A. Regulation of antigen presentation and cross-presentation in the dendritic cell network: facts, hypothesis, and immunological implications. *Adv. Immunol.*, 2005, Vol. 86, pp. 241-305.

128. Wysocki C.A., Jiang Q., Panoskaltis-Mortari A., Taylor P.A., McKinnon K.P., Su L., Blazar B.R., Serody J.S. Critical role for CCR5 in the function of donor CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells during acute graft-versus-host disease. *Blood*, 2005, Vol. 106, pp. 3300-3307.

129. Wysocki C.A., Panoskaltis-Mortari A., Blazar B.R., Serody J.S. Leukocyte migration and graft-versus-host disease. *Blood*, 2005, Vol. 105, pp. 4191-4199.

130. Xun C.Q., Thompson J.S., Jennings C.D., Brown S.A., Widmer M.B. Effect of total body irradiation, busulfan-cyclophosphamide, or cyclophosphamide conditioning on inflammatory cytokine release and development of acute and chronic graft-versus-host disease in H-2-incompatible transplanted SCID mice. *Blood*, 1994, Vol. 83, pp. 2360-2367.

131. Zhang L., Zhang Y.Z. Reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in malignant lymphoma: current status. *Cancer Biol. Med.*, 2013, Vol. 10, pp. 1-9.

132. Zheng H., Matte-Martone C., Li H., Anderson B.E., Venketesan S., Sheng Tan H., Jain D., McNiff J., Shlomchik W.D. Effector memory CD4⁺ T cells mediate graft-versus-leukemia without inducing graft-versus-host disease. *Blood*, 2008, Vol. 111, pp. 2476-2484.

133. Zhou L., Askew D., Wu C., Gilliam A.C. Cutaneous gene expression by DNA microarray in murine sclerodermatous graft-versus-host disease, a model for human scleroderma. *J. Invest. Dermatol.*, 2007, Vol. 127, pp. 281-292.

134. Zino E., Frumento G., Markt S., Sormani M.P., Ficari, Di Terlizzi S., Parodi A.M., Sergeant R., Martinetti M., Bontadini A., Bonifazi F., Lisini D., Mazzi B., Rossini S., Servida P., Ciceri F., Bonini C., Lanino E., Bandini G., Locatelli F., Apperley J., Bacigalupo A., Ferrara G.B., Bordignon C., Fleischhauer K. A T-cell epitope encoded by a subset of HLA-DPB1 alleles determines nonpermissive mismatches for hematologic stem cell transplantation. *Blood*, 2004, Vol. 103, pp. 1417-1424.

Авторы:

Ефимов Г.А. — к.б.н., заведующий лабораторией трансплантационной иммунологии ФГБУ «Гематологический научный центр» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Вдовин А.С. — научный сотрудник лаборатории трансплантационной иммунологии ФГБУ «Гематологический научный центр» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Григорьев А.А. — к.б.н, научный сотрудник лаборатории трансплантационной иммунологии ФГБУ «Гематологический научный центр» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Филькин С.Ю. — научный сотрудник лаборатории трансплантационной иммунологии ФГБУ «Гематологический научный центр» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Быкова Н.А. — научный сотрудник лаборатории трансплантационной иммунологии ФГБУ «Гематологический научный центр» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Савченко В.Г. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «Гематологический научный центр» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Authors:

Efimov G.A., PhD (Biology), Chief, Laboratory of Transplantation Immunology, National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

Vdovin A.S., Research Associate, Laboratory of Transplantation Immunology, National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

Grigoryev A.A., PhD (Biology), Research Associate, Laboratory of Transplantation Immunology, National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

Filkin S.Yu., Research Associate, Laboratory of Transplantation Immunology, National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

Bykova N.A., Research Associate, Laboratory of Transplantation Immunology, National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

Savchenko V.G., PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member of Russian Academy of Sciences, Director General, National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

Поступила 22.09.2015
Принята к печати 04.10.2015

Received 22.09.2015
Accepted 04.10.2015