

© Т.Корюшкина, А.В.Сипол, В.А.Добронравов, 2012
УДК 616.61-089.843:612.014

Т. Корюшкина¹, А.В. Сипол², В.А. Добронравов¹

ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ РЕГУЛЯТОРНЫЕ CD4⁺CD25⁺HIGH FOXP3⁺ Т-КЛЕТОК У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА (ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЕ СООБЩЕНИЕ)

T. Korushkina, A.V. Sipol, V.A. Dobronravov

CIRCULATING REGULATIONAL T-CELLS CD4⁺CD25⁺HIGH FOXP3⁺ IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS (PRELIMINARY REPORT)

¹Научно-исследовательский институт нефрологии, кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад. И.П. Павлова; ²Институт детской онкологии и гематологии им. Р.М. Горбачевой Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Регуляторные Т-клетки (РТК) являются одним из механизмов развития и поддержания иммунной толерантности. Целью данного исследования была оценка содержания циркулирующих РТК, экспрессирующих маркеры CD4, CD25 и Foxp3, у больных с функционирующим почечным трансплантатом (ПТ). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В observational исследование были включены 30 стабильных реципиентов с ПТ со сроками посттрансплантационного наблюдения от 6 до 24 мес., в среднем 353 дня (95% ДИ 246–459), 7 больных через 1–3 мес. после трансплантации почки (ТП) и 5 здоровых лиц. Все больные получили индукцию анти-CD25 моноклональными антителами (анти-CD25MAb – базиликсимабом). Исследование экспрессии CD4, CD25 и FoxP3 в лимфоцитах периферической крови проводили методом проточной цитометрии. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Доля CD4⁺CD25⁺high FOXP3⁺ от общего количества CD4⁺ клеток варьировала в достаточно широких пределах и была, в среднем, существенно ниже, чем у здоровых лиц. Общая экспрессия FoxP3 в лимфоцитах имела высоко достоверную положительную связь с содержанием CD4⁺FoxP3⁺ клеток. Корреляция выявлена между абсолютным количеством клеток, несущих маркер FoxP3, и РТК с фенотипом CD4⁺CD25⁺high FoxP3⁺ (rpearson=0,86; p<0,001). В среднем РТК составляли 55% (95% ДИ 43–68) от абсолютного количества клеток, экспрессирующих FoxP3. Также отчетливая положительная взаимосвязь была обнаружена между общей экспрессией FoxP3 в CD4⁺-лимфоцитах и РТК с фенотипом CD4⁺CD25⁺highFoxP3⁺ (rpearson=0,95; p<0,001). Вместе с тем, не выявлено корреляции между содержанием CD4⁺CD25⁺ клеток и РТК (rpearson=–0,08; p=0,68). Соотношение РТК и всех клеток, экспрессирующих FoxP3 имело отчетливую тенденцию к росту по мере увеличения длительности периода после ТП (rpearson=0,42; p=0,024). У больных, обследованных в течение 1–3 мес. после трансплантации базиликсимаба, содержание CD25 на лимфоцитах и клеток с тройной меткой (CD4⁺CD25⁺high FoxP3⁺) было крайне низким, приближаясь к нулю. В то же время, экспрессия CD4 и FoxP3 у этих больных сохранялась достаточно высокой, достоверно не отличаясь у больных, обследованных в более поздние сроки после операции. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные данные косвенно свидетельствуют о том, что пул РТК после трансплантации почки, в значительной степени, определяется способностью лимфоцитов к экспрессии FoxP3. Причины обнаруженного снижения содержания РТК в циркуляции реципиентов ПТ, в частности, роль анти-CD25MAb, требуют проведения дальнейших исследований.

Ключевые слова: мембранозная нефропатия, лечение, антитела, рецепторы к фосфолипазе A₂.

ABSTRACT

AIM OF THE STUDY. Regulatory T-cells (RTC) are one of mechanisms of immune tolerance development and support. The aim of this research was evaluation of the content of circulating RTC expressing markers CD4, CD25 and Foxp3 in patients with functioning kidney transplant (KT). **PATIENTS AND METHODS.** 30 stable KT recipients with duration of post-transplant care from 6 to 24 month (averagely 353 days (95%CI 246-459), 7 patients within 1-3 month after KT and 5 healthy persons were enrolled the observational study. All patients received anti-CD25 monoclonal antibodies induction (anti-CD25MAb – basiliximab). Research of CD4, CD25 and FoxP3 lymphocyte expression in peripheral blood was provided by flow cytometry method. **RESULTS.** The proportion of CD4⁺CD25⁺high FoxP3⁺ cells from total CD4⁺ cells number varied widely and was significantly lower than in healthy persons. The total expression of FoxP3 in lymphocytes had highly significant positive correlation with CD4⁺FoxP3⁺ cells content. The correlation between absolute number of T-cells with marker FoxP3 and RTC with CD4⁺CD25⁺high FOXP3⁺ phenotype was revealed (rpearson=0,86; p<0,001). Averagely percentage of RTC from absolute number of FoxP3 expressing cells was 55% (95%CI 43-68). Also positive correlation was revealed between common expression of FoxP3 in CD4⁺ lymphocytes and RTC with CD4⁺CD25⁺high FOXP3⁺ phenotype (rpearson=0,95; p<0,001). No correlation was found between CD4⁺CD25⁺ cells and RTC (rpearson=–0,08; p=0,68). Ratio of RTC and all cells expressing FoxP3 had distinct tendency to growth with increase of

Добронравов В.А. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17. НИИ нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. e-mail: dobronravov@nephrolog.ru, тел/факс: +7(812)234-66-56.

post-transplant period (rpearson=0,42; p=0,024). In patients surveyed within 1-3 months after transplantation and basiliximab content of CD25 on lymphocytes and number of cells with triple mark (CD4⁺CD25^{high}FoxP3⁺) was very low, approaching to zero. At the same time, expression of CD4 and FoxP3 was high enough in these patients, significantly without differing from patients surveyed in later terms after operation. **CONCLUSION.** Received data indirectly testify that RTC pool after kidney transplantation is mainly defined by lymphocytes ability to express FoxP3. Causes for decreased RTC content in KT recipients, particularly role of anti-CD25MAb, demand follow up studies.

Key words: membranous nephropathy, treatment, antibodies, phospholipase A2 receptor.

ВВЕДЕНИЕ

Повышение эффективности иммуносупрессивной терапии (ИСТ) дало значительное улучшение выживаемости почечных трансплантатов (ПТ) в раннем посттрансплантационном периоде. Однако частота потерь ПТ в отдаленном периоде остается относительно постоянной на протяжении последних 2 декад [1]. Это в значительной мере связано с неиммунными механизмами повреждения ПТ, в том числе и на фоне ИСТ [2, 3]. Поэтому перспективы улучшения отдаленных результатов ТП связаны с уменьшением нагрузки ИСТ за счет достижения той или иной степени иммунологической толерантности. Среди механизмов развития и поддержания иммунной толерантности давно привлекают внимание исследователей регуляторные Т-клетки (РТК) – специфические лимфоциты, имеющие контролирующие функции в отношении других субпопуляций иммунных клеток [4–6]. Интерес в отношении этих клеток возобновился в 1995 г. после работ Sakaguchi, который продемонстрировал наличие CD4⁺CD25⁺ Т-клеток с явными регуляторными свойствами [7, 8]. Позднее было обнаружено, что экспрессия транскрипционного фактора Foxp3 (*the forkhead box transcription repressor factor*) является неотъемлемым свойством РТК [9, 10], поэтому данные клетки получили название Foxp3⁺ РТК. Принимая во внимание доказательства участия РТК в регуляции иммунного ответа в разных экспериментальных и клинических ситуациях, большие надежды возлагаются на эти клетки, как на маркеры толерантности, отторжения и для предсказания исходов трансплантации. Серьезные усилия прилагаются для разработки протоколов использования РТК как компонента иммуномодулирующей терапии.

Основной целью данного исследования была оценка содержания циркулирующих РТК, экспрессирующих маркеры CD4, CD25 и Foxp3, у больных с функционирующим ПТ, а также выявление взаимосвязей между экспрессией данных антигенов на поверхности лимфоцитов. Частной задачей было определение снижения экспрессии FoxP3 РТК при

применении фармакологической блокады рецептора интерлейкина 2 (ИЛ-2).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В обсервационное исследование были включены 30 реципиентов ПТ (15 – от родственного донора, 15 – от умершего донора) со сроками посттрансплантационного наблюдения от 6 до 24 мес. [в среднем 353 дня (95% ДИ 246–459)]. Возраст обследованных составил 42±8 лет. Всем пациентам ТП была выполнена в СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова в период с 2009 по 2011 г. На момент включения в исследование все больные были со стабильной функцией трансплантата (клиренс креатинина 62 мл/мин (95% ДИ 52–74); не имели признаков отторжения (по данным морфологического исследования), злокачественных новообразований, текущих инфекций. Контрольная группа представлена 5 здоровыми добровольцами. Кроме того, исследование провели у 7 реципиентов с ПТ в более ранние сроки – от 1 до 3 мес. после операции. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом учреждения.

После ТП все больные получили индукцию моноклональными анти-CD25-антителами (анти-CD25MAb) (базиликсимаб) и иммуносупрессивную терапию – ингибиторы кальцинейрина циклоспорин (больных – 70%) или такролимус (30%) под контролем C₀ в сочетании с микофенолатом (Селлсепт, Майфортик) и преднизолоном (в поддерживающей дозе 5 мг).

Исследование CD4⁺CD25^{high}FoxP3⁺ лимфоцитов проводилось методом проточной цитометрии при помощи FACS-анализатора (BD Aria, USA). Из периферической крови пациентов выделяли мононуклеарную фракцию лимфоцитов при помощи фикола, а затем центрифугирования при 1500 об/мин в течение 20 мин. После предварительной обработки этой фракции буферным раствором Wash Buffer (BD Biosciences) и повторного центрифугирования 1000 об/мин в течение 5 мин. При исследовании одной пробы количество клеток не превышало 10⁶/мл. Для окраски использовались антитела CD4(Clone RPA T4), CD25(Clone M-A251) и FOXP3(Clone 259D/C7) (BD Pharmingen, USA). Ин-

кубация с поверхностными антителами CD4CD25 проводилась в темной камере в течение 20 мин, затем отмывка при помощи буферного раствора Wash Buffer (BD Biosciences). Перед окраской ядерным антигеном FoxP3 выполняли пермеабиллизацию мембраны клеток буферными растворами фирмы BD Biosciences (USA) с последующей инкубацией в темноте с антителами к FoxP3 в течение 30 мин. Анализ содержания клеток проводили после отмывки. После гейтинга популяции лимфоцитов проводили гейтинг по антигену CD4, а затем оценивали популяцию клеток, положительных по маркерам CD25 и FoxP3.

Для оценки взаимосвязей между определяемыми показателями применяли параметрический корреляционный анализ (коэффициент r Пирсона). Достоверными считали различия при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общее содержание лейкоцитов и субпопуляционный состав лимфоцитов по данным FACS-анализа представлены в табл. 1.

Доля $CD4^+CD25^{+high}FOXP3^+$ от общего количества $CD4^+$ -клеток варьировала в достаточно широких пределах и была, в среднем, существенно ниже, чем у здоровых лиц (рис. 1).

Взаимосвязи между абсолютным и относительным содержанием клеток, экспрессирующих CD4, CD25 и FoxP3, не выявлено. Не установлено и взаимосвязи между экспрессией FoxP3 и содержанием клеток, одновременно несущих антигены CD4 и CD25.

Таблица 1

Общее содержание лейкоцитов и субпопуляционный состав лимфоцитов по данным проточной цитометрии

Показатель	Среднее	95% ДИ	
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	7,0	6,2	7,8
Лимфоциты, %	27,4	24,1	30,7
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,8	1,6	2,1
$CD4^+$, %	43,2	39,4	47,1
$CD4^+$, $\times 10^9/\text{л}$	0,8	0,6	0,9
$CD25^+$, %	12,3	9,8	14,7
$CD25^+$, $\times 10^8/\text{л}$	1,8	1,3	2,3
$FOXP3^+$, %	0,9	0,3	1,6
$FOXP3^+$, $\times 10^6/\text{л}$	16,8	3,9	29,6
$CD4^+CD25^+$, %	11,8	9,4	14,2
$CD4^+FoxP3^+$, %	0,6	0,3	0,9
$CD25^+FoxP3^+$, %	0,4	0,2	0,6
$CD4^+CD25^{+high}FOXP3^+$, % $CD4^+$	0,8	0,3	1,3
$CD4^+CD25^{+high}FOXP3^+$, $\times 10^6/\text{л}$	5,7	2,2	9,1

Примечание. % – указана доля клеток в общей популяции лимфоцитов; % $CD4^+$ – доля от $CD4^+$ -клеток.

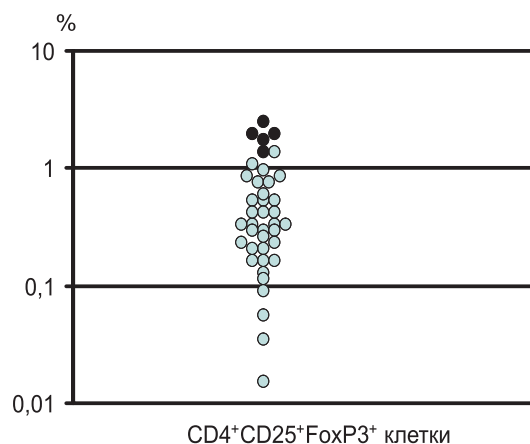


Рис. 1. Доля $CD4^+CD25^{+high}FOXP3^+$ от общего количества $CD4^+$ -клеток (светлые кружки – больные после трансплантации почки; черные кружки – здоровые добровольцы).

Общая экспрессия FoxP3 в лимфоцитах имела высокодостоверную положительную связь с содержанием $CD4^+FoxP3^+$ -клеток (рис. 2а). В среднем 86% позитивных по FoxP3 клеток также экс-

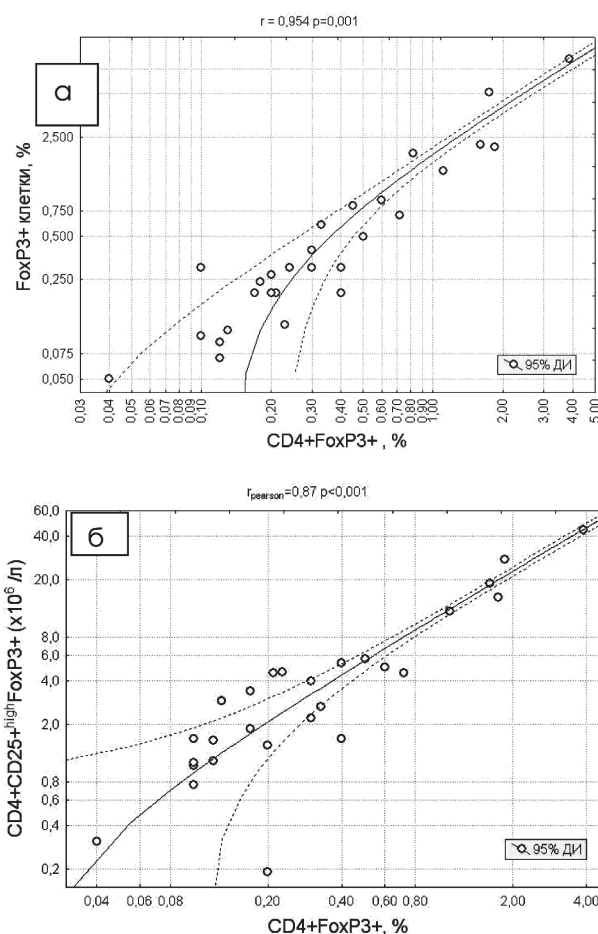


Рис. 2. а) Зависимость между общей экспрессией FoxP3⁺ в лимфоцитах и процентным содержанием $CD4^+FoxP3^+$ клеток (обе оси – логарифмические); б) Зависимость между долей $CD4^+$ -лимфоцитов, экспрессирующих FoxP3, абсолютным содержанием регуляторных клеток с фенотипом $CD4^+CD25^{+high}FoxP3^+$ (обе оси – логарифмические).

прессировали поверхностный антиген CD4 (95% ДИ 76–92).

Высокодостоверная корреляция ($r_{\text{pearson}}=0,86$; $p<0,001$) выявлена между абсолютным количеством клеток, несущих маркер FoxP3, и РТК с фенотипом CD4⁺CD25^{high} FoxP3⁺ (рис. 26). В среднем, РТК составляли 55% (95% ДИ 43–68) от абсолютного количества клеток, экспрессирующих FoxP3.

Также отчетливая положительная взаимосвязь была обнаружена между общей экспрессией FoxP3⁺ в CD4⁺-лимфоцитах и РТК с фенотипом CD4⁺CD25^{high} FoxP3⁺ ($r_{\text{pearson}}=0,95$; $p<0,001$). Вместе с тем, не выявлено корреляции между содержанием CD4⁺CD25⁺ клеток и РТК ($r_{\text{pearson}}=-0,08$; $p=0,68$).

Количество РТК в циркуляции реципиентов ПТ не зависело от длительности посттрансплантационного периода. Вместе с тем, соотношение РТК и всех клеток, экспрессирующих FoxP3, имело отчетливую тенденцию к росту по мере увеличения длительности периода после ТП ($r_{\text{pearson}}=0,42$; $p=0,024$).

У 7 больных, обследованных в течение 1–3 мес. после трансплантации и введения анти-CD25Mab, содержание CD25 на лимфоцитах и клеток с тройной меткой (CD4⁺CD25^{high} FoxP3⁺) было крайне низким, приближаясь к нулю. В то же время, экспрессия CD4 и FoxP3 у этих больных сохранялась достаточно высокой, достоверно не отличаясь у больных, обследованных в более поздние сроки после операции.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время широко распространено мнение, в основном базирующееся на экспериментальных данных, что РТК могут играть ключевую роль в иммунной регуляции отторжения аллотрансплантата, включая и ПТ [11–14]. В ряде трансплантационных моделей функциональные РТК обнаруживали в трансплантатах с признаками развития толерантности [15, 16]. Это позволяет предполагать, что РТК могут оперативно задействовать свои иммунорегулирующие свойства не только в лимфоидных органах, но и в пределах самого аллогraftа, где взаимодействуют с аллоантигенами и эффекторными клетками, такими как Th1 и Th17. Существуют натуральные и индуцибельные РТК (нРТК и иРТК соответственно). нРТК развиваются в тимусе [17–19], являются стабильной клеточной популяцией (5–10% от всех периферических Т-клеток) и ответственны за формирование периферической толерантности [20]. иРТК – менее стабильная популяция, развивающаяся на периферии под воздействием различных сигналов от других иммунных клеток. иРТК имеют большую фенотипиче-

скую пластичность с возможностью трансформироваться в другие субтипы Т-клеток в зависимости от окружения. Вероятно, что основной их функцией является тонкая настройка локальных реакций иммунной системы [21].

Полученные в этом исследовании данные показали, что экспрессия FoxP3 происходит в основном в CD4⁺ Т-лимфоцитах и отчетливо связана с содержанием FoxP3⁺CD4⁺ клеток и РТК. При этом, содержание РТК не зависело от клеток, несущих на мембране антигена CD4⁺CD25⁺. Эти клинические наблюдения могут указывать на то, что ядерная экспрессия FoxP3, вероятно, более важна для поляризации CD4⁺-клеток в направлении РТК, чем наличие CD25 на мембране клетки. Это кажется неожидательным, так как CD25, наряду с рядом других поверхностных антигенов, идентифицированных на РТК, не являются специфичными для них и могут экспрессироваться на активированных эффекторных Т-клетках [22–25]. Напротив, накоплены убедительные данные о том, что экспрессия ядерного фактора транскрипции FoxP3 крайне важна для приобретения специфических функций и нРТК, и иРТК [26–29].

В данном исследовании показано, что содержание РТК в циркуляции у больных после аллогенной трансплантации почек существенно ниже, чем у здоровых лиц. Существуют целый ряд факторов, которые способны модулировать образование РТК. Среди них существенное значение имеет ИЛ-2 [17, 19, 21]. Одним из стандартных приемов индукционной терапии при ТП является назначение анти-CD25Mab. Данные препараты, вызывая транзиторную блокаду рецептора CD25 (рецептора ИЛ-2), теоретически могут приводить к нарушению образования и/или функционирования РТК [30, 31]. Первое кажется неожидательным, поскольку блокада CD25 этими препаратами делает его недоступным для связывания с антителами при проточной цитометрии. Как результат, детектируемое количество клеток с фенотипом CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ в циркуляции будет снижено. Именно это и обнаружено нами у больных в ранние сроки после индукции анти-CD25Mab: рецептор ИЛ-2 практически не идентифицируется на лимфоцитах, а содержание РТК в циркуляции приближалось к нулевому. Вместе с тем, у этих реципиентов ПТ в CD4⁺ Т-лимфоцитах сохраняется отчетливая экспрессия FoxP3, позволяя предполагать, что транзиторная лекарственная блокада одного из поверхностных маркеров РТК не сказывается на их общей популяции и функциональных свойствах. По крайней мере, это касается способности клеток экспресси-

ровать FoxP3. Интересно, что подобные данные были получены ранее. Применение анти-CD25MAb приводило к изолированному транзиторному снижению только клеток, экспрессирующих CD25, из всех FoxP3⁺ Т-клеток [32, 33]. Общее содержание РТК, определенных по другим маркерам, не изменялось, а функциональная активность имела лишь тенденцию к снижению. Параллельно было обнаружено, что эффект антиCD25MAb более существен в отношении деpleции CD4⁺ CD25⁺-клеток, не экспрессирующих FoxP3 [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные косвенно свидетельствуют о том, что пул РТК после трансплантации почки, в значительной степени, определяется способностью лимфоцитов к экспрессии FoxP3. Причины обнаруженного снижения содержания РТК в циркуляции реципиентов ПТ, в частности, роль анти-CD25MAb, требуют проведения дальнейших исследований.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche HU. Long-term renal allograft survival in the United States: a critical reappraisal. *Am J Transplant* 2011; 11(3):450-462
- Pascual M, Theruvath T, Kawai T. et al. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med* 2002; 346(8):580-590
- Paul LC. Chronic allograft nephropathy: An update. *Kidney Int* 1999; 56(3):783-793
- Gershon RK, Kondo K. Cell interactions in the induction of tolerance: the role of thymic lymphocytes. *Immunology* 1970; 18(5):723-737
- Moller G. Do suppressor T cells exist? *Scandinavian Journal of Immunology* 1988; 27(3):247-250
- Green DR, Webb DR. Saying the 'S' word in public. *Immunology Today* 1993; 14(11):523-525
- Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M. et al. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor α -chains (CD25): breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *Journal of Immunology* 1995; 155(3):1151-1164
- Sakaguchi S, N. Sakaguchi J, Shimizu S. et al. Immunologic tolerance maintained by CD25⁺ CD4⁺ regulatory T cells: their common role in controlling autoimmunity, tumor immunity, and transplantation tolerance. *Immunol Rev* 2001; 182:18-32
- Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. Foxp3 programs the development and function of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells. *Nature Immunology* 2003; 4(4):330-336
- Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science* 2003; 299(5609):1057-1061
- Benghiat FS, Graca L, Braun MY. et al. Critical influence of natural regulatory CD25⁺ T cells on the fate of allografts in the absence of immunosuppression. *Transplantation* 2005; 79(6):648-654
- Zheng XX, Sanchez-Fueyo A, Domenig C, Strom TB. The balance of deletion and regulation in allograft tolerance. *Immunological Reviews* 2003; 196:75-84
- Joffre O, Santolaria T, Calise D. et al. Prevention of acute and chronic allograft rejection with CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T lymphocytes. *Nature Medicine* 2008; 14(1):88-92
- Muller YD, Golshayan D, Ehrlich D, et al. Immunosuppressive effects of streptozotocin-induced diabetes result in absolute lymphopenia and a relative increase of T regulatory cells. *Diabetes* 2011; 60:2331-2340
- Graca L, Cobbold SP, Waldmann H. Identification of regulatory T cells in tolerated allografts. *Journal of Experimental Medicine* 2002; 195(12):1641-1646
- Wood KJ, Sakaguchi S. Regulatory T cells in transplantation tolerance. *Nature Reviews Immunology* 2003; 3(3):199-210
- Curto de LaFaille MA, LaFaille JJ. Natural and adaptive Foxp3⁺ regulatory T cells: more of the same or a division of labor? *Immunity* 2009; 30(5):626-635
- Liu Y, Zhang P, Li J. et al. A critical function for TGF- β signaling in the development of natural CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T cells. *Nature Immunology* 2008; 9(6): 632-640
- Molinero LL, Yang J, Gajewski T. et al. CARMA1 controls an early checkpoint in the thymic development of foxP3⁺ regulatory T cells. *Journal of Immunology* 2009; 182(11):6736-6743
- Jonuleit H, Schmitt E, Stassen M. et al. Identification and functional characterization of human CD4⁺CD25⁺ T cells with regulatory properties isolated from peripheral blood. *Journal of Experimental Medicine* 2001; 193(11):1285-1294
- Chen W, Jin W, Hardegen N. et al. Conversion of peripheral CD4⁺CD25⁺ naive T cells to CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells by TGF- β induction of transcription factor Foxp3. *Journal of Experimental Medicine* 2003; 198(12): 1875-1886
- McHugh RS, Whitters MJ, Piccirillo CA. et al. CD4⁺CD25⁺ immunoregulatory T cells: gene expression analysis reveals a functional role for the glucocorticoid-induced TNF receptor. *Immunology* 2002; 16(2): 311-323
- Shimizu J, Yamazaki S, Takahashi T. et al. Stimulation of CD25⁺CD4⁺ regulatory T cells through GITR breaks immunological self-tolerance. *Nature Immunology* 2002; 3(2):135-142
- Read S, Malmström V, Powrie F. Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 plays an essential role in the function of CD25⁺CD4⁺ regulatory cells that control intestinal inflammation. *Journal of Experimental Medicine* 2000; 192(2): 295-302
- Allakhverdi Z, Fitzpatrick D, Boisvert A, et al. Expression of CD103 identifies human regulatory T-cell subsets. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2006; 118(6): 1342-1349
- Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. Foxp3 programs the development and function of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells. *Nature Immunology* 2003; 4(4): 330-336
- Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science* 2003; 299(5609): 1057-1061
- Khattari R, Cox T, Yasayko SA, Ramsdell F. An essential role for Scurfin in CD4⁺CD25⁺ T regulatory cells. *Nature Immunology* 2003; 4(4):337-342
- Miyara M, Yoshioka Y, Kitoh A. et al. Functional delineation and differentiation dynamics of human CD4⁺ T cells expressing the FoxP3 transcription factor. *Immunity* 2009; 30(6):899-911
- Lohr J, Knoechel B, Abbas AK. Regulatory T cells in the periphery. *Immunol Rev* 2006; 212:149-162
- Tang Q, Henriksen KJ, Boden EK. et al. Cutting edge: CD28 controls peripheral homeostasis of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells. *J Immunol* 2003; 171:3348-3352
- Bluestone JA, Liu W, Yabu JM. et al. The effect of costimulatory and interleukin 2 receptor blockade on regulatory T cells in renal transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8(10): 2086-2096
- Vondran FW, Timrott K, Tross J et al. Impact of basiliximab on regulatory T-cells early after kidney transplantation: down-regulation of CD25 by receptor modulation. *Transplant Int* 2010; 23(5): 514-523

Поступила в редакцию 25.09.2012 г.

Принята в печать 11.10.2012 г.