

ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ CD4⁺CD25⁺ СУБПОПУЛЯЦИЙ Т-ЛИМФОЦИТОВ ПАЦИЕНТОВ С УДОВЛЕТВОРИТЕЛЬНОЙ РАННЕЙ ФУНКЦИЕЙ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА



С. В. Зыблева, С. Л. Зыблев

Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Беларусь

Введение. Экспериментальные модели указывают на определенную роль Т-регуляторных лимфоцитов в индукции иммунологической толерантности. Однако необходимо более детально изучить их функцию и фенотип для возможности применения механизмов индукции толерантности.

Цель. Оценить динамику показателей CD3⁺CD4⁺CD25⁺ и CD3⁺CD4⁺CD25^{high}CD127^{low} у реципиентов почечного трансплантата с удовлетворительной ранней функцией донорского органа.

Материал и методы. Выполнена трансплантация почки у 197 реципиентов. Оценивали уровни CD3⁺CD4⁺CD25⁺ и CD3⁺CD4⁺CD25^{high}CD127^{low} на нулевые, первые, третьи, седьмые, 30 и 90 сутки после операции. Выделены группы реципиентов: ПФТ – с удовлетворительной первичной функцией трансплантата, ДФТ – с первичной дисфункцией трансплантата, ОПТ – с отторжением трансплантата в раннем послеоперационном периоде. Группа сравнения (ГС) – здоровые добровольцы.

Результаты. Выявлен значимый рост относительного и абсолютного уровней CD3⁺CD4⁺CD25^{high}CD127^{low} с 30 по 90 сутки после операции у реципиентов с первично функционирующим трансплантатом, в то время как показатели CD3⁺CD4⁺CD25⁺ у реципиентов исследуемых групп не имели значимых различий на протяжении всего исследования.

Выводы. Мониторинг CD3⁺CD4⁺CD25^{high}CD127^{low} может быть использован для выявления пациентов с высоким толерогенным потенциалом.

Ключевые слова. CD3⁺CD4⁺CD25⁺, CD3⁺CD4⁺CD25^{high}CD127^{low}, трансплантация почки.

Для цитирования: Зыблева, С. В. Особенности динамики CD4⁺CD25⁺ субпопуляций Т-лимфоцитов пациентов с удовлетворительной ранней функцией почечного трансплантата / С. В. Зыблева, С. Л. Зыблев // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2021. Т. 19, № 2. С. 176-181. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-2-176-181>.

Введение

Одна из главных задач трансплантологии – долгосрочная выживаемость трансплантата. Решение данной задачи, с одной стороны, достигается путем снижения случаев отторжения трансплантата, с другой – минимизацией токсического влияния иммуносупрессивных лекарственных средств. Изучение основных толерогенных механизмов (центральных и периферических), а также Т-клеток, играющих ключевую роль в механизмах отторжения трансплантата, привело к появлению разных стратегий, включая блокаду костимуляции Т-клеток, индукцию смешанного химеризма, истощение Т-клеток и индукцию толерантности, опосредованной регуляторными Т-клетками [1-4]. Одно из основных звеньев в иммунологическом ответе при трансплантации солидных органов – пролиферация активированных Т-лимфоцитов. Важным этапом в запуске иммунологических реакций, участвующих в отторжении донорского органа, является связывание интерлейкина-2 со своим рецептором. Активация Т-лимфоцитов сопровождается экспрессией на их поверхности альфа цепи (так называемой CD25) этого рецептора. Как известно, применение моноклональных антител к рецептору CD25 в трансплантологии способствует профилактике развития острого отторжения [5, 6].

Несмотря на то, что многие экспериментальные модели указывают на определенную роль Т-регуляторных лимфоцитов в индукции иммунологической толерантности, существует необходимость более детального изучения их функ-

ции и фенотипа для возможности оптимального применения разных механизмов индукции толерантности. Таким образом, определение новых информативных иммунологических маркеров развития иммунологической толерантности – одна из первоочередных задач трансплантационной иммунологии.

Цель – оценить показатели CD3⁺CD4⁺CD25⁺ и CD3⁺CD4⁺CD25^{high}CD127^{low} у реципиентов почечного трансплантата с удовлетворительной ранней функцией донорского органа.

Материал и методы

В ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», Гомель) обследованы 197 реципиентов почечного трансплантата. Исследование соответствовало критериям Хельсинкской декларации 1975 г., одобрено комитетом по этике ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» (протокол № 5 от 02.12.2013).

Мужчин в исследовании было 122 (61,9%), женщин – 75 (38,1%). Средний возраст составил 45,9±0,9 года [95% ДИ 44,1; 47,57]. Критерии включения пациентов в исследование: первичная почечная трансплантация; почечный трансплантат от донора со смертью мозга; индукционная терапия моноклональными анти-CD25-антителами; трехкомпонентная иммуносупрессивная терапия; отрицательный результат прямой перекрестной пробы (cross-match).

Были сформированы 3 группы. Группа 1 (ПФТ) – пациенты с удовлетворительной пер-

вичной функцией трансплантата (n=101), группа 2 (ДФТ) – пациенты с первичной дисфункцией трансплантата без эпизодов отторжения почечного трансплантата в посттрансплантационном периоде (n=82), группа 3 (ОПТ) – пациенты с первичной дисфункцией трансплантата и гистологически подтвержденным отторжением почечного трансплантата (n=14).

Функция почечного трансплантата оценивалась по уровню креатинина крови на седьмые сутки после операции. При значении ниже 300 мкмоль/л функция считалась первичной, при показателе, равном или превышающем 300 мкмоль/л, а также при необходимости проведения диализа на первой неделе после трансплантации состояние классифицировалось как дисфункция почечного трансплантата [7].

Иммуносупрессивная терапия проводилась согласно клиническим протоколам трансплантации почки (Приложение 1 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.01.2010 № 6).

Определяли количество CD3⁺CD4⁺CD25⁺ (Т-хелперы активированные) и CD3⁺CD4⁺CD25^{high}CD127^{low} (Т-регуляторные) субпопуляций лимфоцитов перед операцией, на первые, третьи, седьмые, 30 и 90 сутки после операции. В качестве группы сравнения (ГС) участвовали 90 здоровых добровольцев.

Методика определения абсолютного количества CD3⁺CD4⁺CD25⁺ и CD3⁺CD4⁺CD25^{high}CD127^{low} субпопуляций лимфоцитов

Забор крови производили из локтевой вены в пробирки с антикоагулянтом (ЭДТА). Для определения экспрессии поверхностных маркеров CD3⁺CD4⁺CD25⁺ и CD3⁺CD4⁺CD25^{high}CD127^{low} субпопуляций лимфоцитов методом проточной цитометрии производили пробоподготовку по безотмывочной технологии. К 100 мкл крови добавляли моноклональные антитела CD4PC7, CD3FITC, CD127PE, CD25APC (Beckman Coulter, США) в объемах, рекомендуемых фирмой-производителем. Затем инкубировали 15 минут в темноте при комнатной температуре. Для лизиса эритроцитов применяли лизирующий раствор OptiLyse В. Пробы анализировали на проточном цитофлуориметре FACS CantoII (BD, США). Накапливали не менее 30000 событий. Популяцию Т-лимфоцитов определяли как CD3⁺ клетки, от которых производили гейтирование для определения активированных Т-хелперов с иммунофенотипом CD3⁺CD4⁺CD25⁺. По даблпозитивной популяции CD3⁺CD4⁺ Т-хелперов производилось гейтирование для выявления субпопуляции Т-регуляторных клеток с иммунофенотипом

CD3⁺CD4⁺CD25^{high}CD127^{low}. Для вычисления абсолютного содержания изучаемых субпопуляций использовали результаты общего анализа крови, выполнявшегося из данной пробирки в тот же день.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ Statistica 10,0. Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами, а количественных признаков – в формате медианы (интерквартильный размах) – Me [Q25; Q75]. Для сравнения значений использовался метод числовых характеристик (Mann-Whitney U Test) с оценкой распределения переменных. Результаты считали статистически значимыми при достигнутом уровне значимости менее 0,05.

Результаты и обсуждение

При анализе количественных различий субпопуляций CD3⁺CD4⁺CD25⁺ и CD3⁺CD4⁺CD25^{high}CD127^{low} получены следующие результаты (табл. 1 и 2).

Таблица 1. – Показатели CD3⁺CD4⁺CD25⁺ Т-лимфоцитов у реципиентов почечного трансплантата и группы сравнения (Me [Q25; Q75])

Table 1. – CD3⁺CD4⁺CD25⁺ indicators of T-lymphocytes in kidney transplant recipients and the comparison group (Me [Q25; Q75])

ГС		4,60 [3,00; 8,00] %		
		0,25 [0,07; 1,29] 10 ⁹ кл/л		
Сутки	Ед. изм.	ПФТ	ДФТ	ОПТ
0	%	5,60 4,00; 7,28	5,50 2,70; 6,30	4,50 2,60; 6,30
	10 ⁹ /л	0,07* 0,04; 0,12	0,08* 0,05; 0,12	0,06* 0,04; 0,08
1	%	1,06* 0,30; 1,70	0,90* 0,50; 2,20	1,10* 0,50; 3,50
	10 ⁹ /л	0,01* 0,00; 0,01	0,006* 0,003; 0,019	0,009* 0,002; 0,019
3	%	1,35* 0,65; 2,50	0,70* 0,30; 2,10	0,90* 0,40; 1,00
	10 ⁹ /л	0,01* 0,00; 0,04	0,004* 0,002; 0,02	0,005* 0,002; 0,01
7	%	0,80* 0,50; 1,50	0,70* 0,40; 1,35	0,70* 0,40; 1,40
	10 ⁹ /л	0,01* 0,01; 0,03	0,009* 0,004; 0,018	0,009* 0,003; 0,017
30	%	0,95* 0,30; 2,90	0,65* 0,30; 2,20	0,70* 0,25; 3,65
	10 ⁹ /л	0,01* 0,00; 0,04	0,012* 0,004; 0,049	0,012* 0,002; 0,028
90	%	5,43 3,79; 8,20	5,30 1,60; 7,40	3,90 3,40; 7,30
	10 ⁹ /л	0,08* 0,06; 0,13	0,08* 0,03; 0,13	0,08 0,047; 0,08

Примечания – * – p<0,05 относительно показателей ГС; # – p<0,05 относительно показателей группы ПФТ; ^ – p<0,05 относительно показателей группы ДФТ. § – p<0,05 относительно показателей группы ОПТ

Notes – * – p<0,05 compared to CG indicators; # – p<0,05 compared to PGF indicators; ^ – p<0,05 compared to PGD indicators. § – p<0,05 compared to TR indicators

Таблица 2. – Показатели CD3⁺CD4⁺CD25⁺CD127^{low} Т-лимфоцитов у реципиентов почечного трансплантата и группы сравнения (Me [Q25; Q75])

Table 2. – CD3⁺CD4⁺CD25⁺CD127^{low} indicators of T-lymphocytes in kidney transplant recipients and the comparison group (Me [Q25; Q75])

ГС	Ед. изм.	5,10 [4,0; 6,60]%		
		0,05 [0,04; 0,07]10 ⁹ /л		
Сутки		ПФТ	ДФТ	ОПТ
0	%	3,70 [^] 2,86; 4,00	5,50 [#] 4,00; 6,60	3,20 2,75; 7,20
	10 ⁹ /л	0,03 [^] 0,02; 0,04	0,05 [#] 0,03; 0,06	0,03 [*] 0,023; 0,05
1	%	0,65 [*] 0,20; 1,02	0,60 [*] 0,10; 0,70	0,70 [*] 0,10; 1,15
	10 ⁹ /л	0,001 [*] 0,001; 0,003	0,001 [*] 0,00; 0,001	0,001 [*] 0,00; 0,002
3	%	0,50 [*] 0,20; 0,80	0,60 [*] 0,20; 0,80	0,50 [*] 0,20; 0,68
	10 ⁹ /л	0,002 [*] 0,00; 0,005	0,002 [*] 0,001; 0,005	0,001 [*] 0,00; 0,003
7	%	0,20 [*] 0,10; 0,40	0,15 [*] 0,10; 0,30	0,20 [*] 0,10; 0,30
	10 ⁹ /л	0,002 [^] 0,001; 0,003	0,001 [#] 0,001; 0,003	0,001 [*] 0,00; 0,002
30	%	0,20 [*] 0,00; 0,50	0,25 [*] 0,10; 0,70	0,20 [*] 0,05; 0,85
	10 ⁹ /л	0,001 [*] 0,00; 0,002	0,001 [*] 0,001; 0,003	0,001 [*] 0,00; 0,001
90	%	4,04 3,52; 5,40	3,55 [*] 1,50; 5,30	3,00 [*] 0,50; 5,90
	10 ⁹ /л	0,05 0,03; 0,06	0,03 [*] 0,02; 0,06	0,026 [^] 0,001; 0,06

Примечания – * – $p < 0,05$ относительно показателей ГС; # – $p < 0,05$ относительно показателей группы ПФТ; ^ – $p < 0,05$ относительно показателей группы ДФТ; § – $p < 0,05$ относительно показателей группы ОПТ

Notes – * – $p < 0,05$ compared to CG indicators; # – $p < 0,05$ compared to PGF indicators; ^ – $p < 0,05$ compared to PGD indicators; § – $p < 0,05$ compared to TR indicators

Из таблицы видно, что у пациентов до проведения трансплантации почки значимых различий относительного количества субпопуляции CD3⁺CD4⁺CD25⁺ Т-лимфоцитов с группой сравнения не выявлено (Mann-Whitney U Test $p_{\text{ОПФТ/ГС}}=0,849$, $p_{\text{ДФТ/ГС}}=0,779$, $p_{\text{ОПТ/ГС}}=0,864$).

Все пациенты из обследуемых групп получали индукционную терапию моноклональными анти-CD25-антителами, в связи с чем уже на первые сутки после операции относительное и абсолютное количество CD25-позитивных лимфоцитов значительно снизилось во всех группах (Mann-Whitney U Test $p_{\text{ПФТ/ГС}} < 0,0001$, $p_{\text{ДФТ/ГС}} < 0,0001$, $p_{\text{ОПТ/ГС}} = 0,009$), сохранялось на трети (Mann-Whitney U Test $p_{\text{ПФТ/ГС}} = 0,019$, $p_{\text{ДФТ/ГС}} < 0,0001$, $p_{\text{ОПТ/ГС}} = 0,001$), седьмые (Mann-Whitney U Test $p_{\text{ПФТ/ГС}} = 0,001$,

$p_{\text{ДФТ/ГС}} < 0,0001$, $p_{\text{ОПТ/ГС}} < 0,0001$) и 30 сутки (Mann-Whitney U Test $p_{\text{ОПФТ/ГС}} = 0,009$, $p_{\text{ДФТ/ГС}} < 0,0001$, $p_{\text{ОПТ/ГС}} = 0,003$).

Через 3 месяца уровень относительного количества CD25-экспрессирующих лимфоцитов во всех группах восстановился к 90 суткам и от группы сравнения не отличался (Mann-Whitney U Test $p_{\text{ОПФТ/ГС}} = 0,417$, $p_{\text{ДФТ/ГС}} = 0,389$, $p_{\text{ОПТ/ГС}} = 0,968$).

Абсолютное количество субпопуляции CD3⁺CD4⁺CD25⁺ Т-лимфоцитов было значимо ниже во всех группах реципиентов почечного трансплантата относительно группы сравнения весь период посттрансплантационного наблюдения (Mann-Whitney U Test $p_{1,3,7,30,90\text{ПФТ/ДФТ/ОПТ/ГС}} < 0,001$). Следует отметить, что в сравниваемых группах реципиентов почечного трансплантата не выявлено значимых различий уровня CD3⁺CD4⁺CD25⁺ Т-лимфоцитов на протяжении трех месяцев наблюдения.

На дооперационном этапе количество CD3⁺CD4⁺CD25⁺CD127^{low} Т-лимфоцитов в группах ПФТ, ДФТ и ОПТ различно с группой здоровых лиц не выявлено (Mann-Whitney U Test $p_{\text{ОПФТ/ГС}} = 0,101$, $p_{\text{ДФТ/ГС}} = 0,656$, $p_{\text{ОПТ/ГС}} = 0,352$) (табл. 2). И хотя количество CD3⁺CD4⁺CD25⁺CD127^{low} клеток до трансплантации практически равно CD3⁺CD4⁺CD25⁺, а с первых суток мы видим значимое снижение обеих субпопуляций, снижение CD3⁺CD4⁺CD25⁺CD127^{low} Т-регуляторных клеток в ранний послеоперационный период более выраженное.

Отмечено также снижение с первых суток количества регуляторных Т-лимфоцитов в результате проведенной индукционной иммуно-

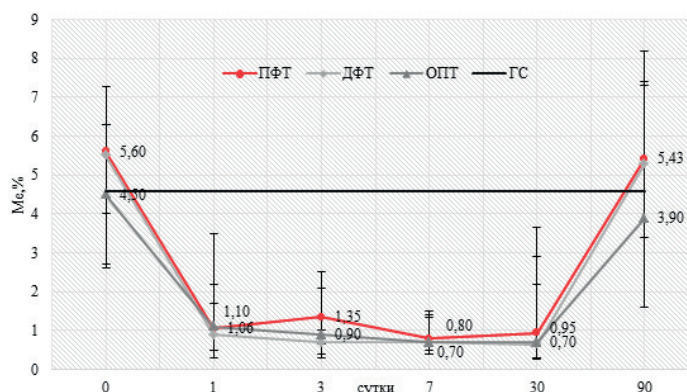


Рисунок 1. – Динамика относительного количества CD3⁺CD4⁺CD25⁺ Т-лимфоцитов у реципиентов почечного трансплантата и группы сравнения
Figure 1. – Dynamics of the relative number of CD3⁺CD4⁺CD25⁺ T-lymphocytes in kidney transplant recipients and the comparison group

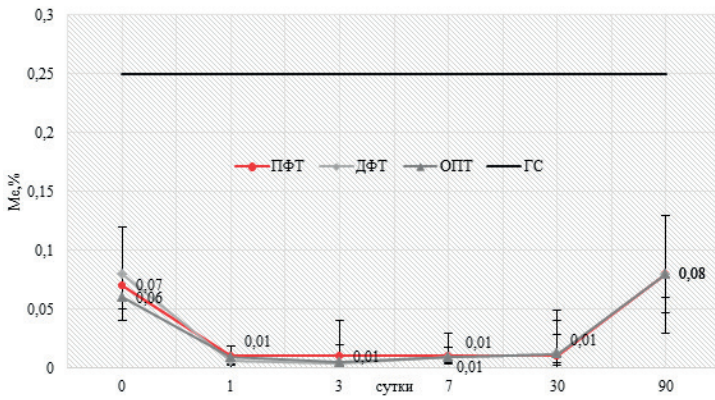


Рисунок 2. – Динамика абсолютного количества $CD3^+CD4^+CD25^+$ Т-лимфоцитов у реципиентов почечного трансплантата и группы сравнения

Figure 2. – Dynamics of the absolute number of $CD3^+CD4^+CD25^+$ T-lymphocytes in kidney transplant recipients and the comparison group

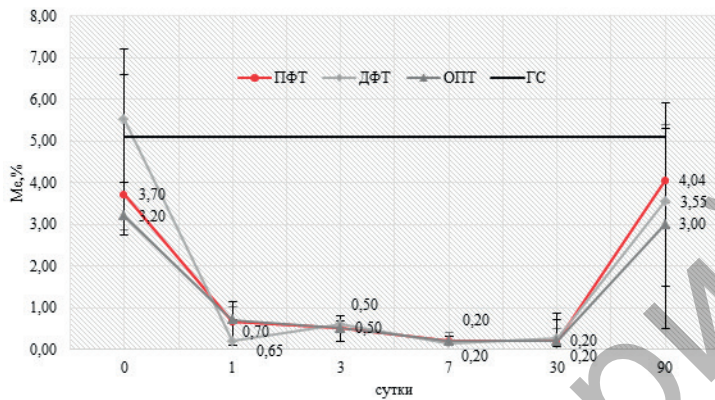


Рисунок 3. – Динамика относительного количества $CD3^+CD4^+CD25^{high}CD127^{low}$ Т-лимфоцитов у реципиентов почечного трансплантата и группы сравнения

Figure 3. – Dynamics of the relative number of $CD3^+CD4^+CD25^{high}CD127^{low}$ T-lymphocytes in kidney transplant recipients and the comparison group

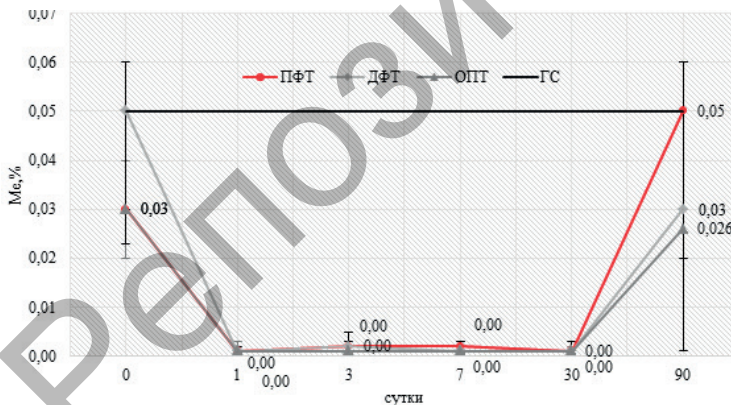


Рисунок 4. – Динамика абсолютного количества $CD3^+CD4^+CD25^{high}CD127^{low}$ Т-лимфоцитов у реципиентов почечного трансплантата и группы сравнения

Figure 4. – Dynamics of the absolute number of $CD3^+CD4^+CD25^{high}CD127^{low}$ T-lymphocytes in kidney transplant recipients and the comparison group

супрессивной терапии (Mann-Whitney U Test $p_{ПФТ/ГСотн} < 0,0001$, $p_{ДФТ/ГСотн} < 0,0001$, $p_{ОПТ/ГСотн} < 0,0001$, $p_{ПФТ/ДФТотн} < 0,0001$, $p_{ДФТ/ОПТотн} < 0,0001$, $p_{ОПТ/ПФТотн} < 0,0001$).

$p_{ГСотн} < 0,0001$, $p_{ДФТ/ГСотн} = 0,001$, $p_{ПФТ/ГСотн} < 0,0001$, $p_{ДФТ/ГСотн} < 0,0001$, $p_{ОПТ/ГСотн} < 0,0001$, $p_{ПФТ/ГСотн} = 0,001$, $p_{ДФТ/ГСотн} < 0,0001$, $p_{ОПТ/ГСотн} = 0,001$.

Через 3 месяца количество данной субпопуляции восстановилось, но сохранялось ниже референтных значений в группах ДФТ и ОПТ (Mann-Whitney U Test $p_{ПФТ/ГСотн} = 0,884$, $p_{ДФТ/ГСотн} = 0,007$, $p_{ОПТ/ГСотн} = 0,020$, $p_{ПФТ/ДФТотн} = 0,040$, $p_{ПФТ/ОПТотн} = 0,030$, $p_{ДФТ/ОПТотн} = 0,824$).

При сравнении абсолютных уровней регуляторных лимфоцитов в группах ПФТ, ДФТ и ОПТ выявлено, что у пациентов в группах с ранней дисфункцией почечного трансплантата количество $CD3^+CD4^+CD25^{high}CD127^{low}$ Т-лимфоцитов значительно ниже, чем в группе сравнения, на 90 сутки наблюдения (Mann-Whitney U Test $p_{ПФТ/ГСабс} = 0,949$, $p_{ДФТ/ГСабс} = 0,026$, $p_{ОПТ/ГСабс} = 0,012$). В группе реципиентов с первичной удовлетворительной функцией трансплантата показатели данных клеток были значимо выше с 30 суток до трех месяцев наблюдения по сравнению с уровнем у реципиентов с дисфункцией донорского органа.

Большой интерес представляет вклад регуляторных Т-клеток в поддержание выживаемости трансплантата почки. О роли Т-регуляторных лимфоцитов в индукции иммунологической толерантности указывалось во многих литературных источниках [6, 8-10]. Однако некоторые исследования показали, что Т-регуляторные лимфоциты принимают участие в отторжении трансплантата [11]. В исследованиях К. J. Wood с соавторами отмечено, что регуляторные Т-лимфоциты, как правило, обнаруживаются в лимфоидной ткани реципиента и в области трансплантата при развитии иммунологической толерантности [12, 13]. Таким образом, авторы предположили, что регуляторные лимфоциты в обеих указанных локализациях могут предупреждать инициализацию иммунной реакции против трансплантата. Данные клетки были представлены как специализированные Т-лимфоциты, способные подавлять иммунный ответ на собственные и чужеродные антигены. Однако проведенные исследования показали, что определение транскрипционного фактора FoxP3 и рецептора CD127 используется для дифференцировки функциональных особенностей CD25-позитивных лимфоцитов [14-16].

Так, по результатам нашего исследования выявлен значимый рост относительного и абсолютного уровней $CD3^+CD4^+CD25^{high}CD127^{low}$ Т-лимфоцитов с 30 по 90 сутки послеоперационного периода у реципиентов почечного

трансплантата с первично функционирующим трансплантатом (Wilcoxon Matched Pairs Test $p_{30,90ПФТотн} < 0,0001$, $p_{30,90ПФТабс} < 0,0001$) с преобладанием показателей по сравнению с уровнем в группах с дисфункцией донорского органа. В то время как показатели CD3⁺CD4⁺CD25⁺ Т-лимфоцитов у реципиентов исследуемых групп не имели значимых различий на протяжении всего исследования.

Выводы

1. Ранняя удовлетворительная функция почечного трансплантата характеризуется значимым ростом относительного и абсолютного уровней

Литература

1. Lymphocyte Activation Markers in Pediatric Kidney Transplant Recipients / F. I. Fadel [et al.] // *Int. J. Biomed. Sci.* – 2015. – Vol. 11 (3). – P. 121-130.
2. Achieving donor-specific hyporesponsiveness is associated with FOXP3+ regulatory T cell recruitment in human renal allograft infiltrates / O. Bestard [et al.] // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 179, № 7. – P. 4901-4909. – doi: 10.4049/jimmunol.179.7.4901.
3. Long-term outcome and alloantibody production in a non-myceloablative regimen for induction of renal allograft tolerance / T. Kawai [et al.] // *Transplantation.* – 1999. – Vol. 68, № 11. – P. 1767-1775. – doi: 10.1097/00007890-199912150-00022.
4. Are we ready for the use of foxp3(+) regulatory T cells for immunodiagnosis and immunotherapy in kidney transplantation? / F. Salcido-Ochoa [et al.] // *J. Transplant.* – 2012. – Vol. 2012. – Art. ID 397952. – doi: 10.1155/2012/397952.
5. Ponticelli, C. Basiliximab: efficacy and safety evaluation in kidney transplantation / C. Ponticelli // *Expert Opin. Drug Saf.* – 2014. – Vol. 13, № 3. – P. 373-381. – doi: 10.1517/14740338.2014.861816.
6. Impact of Basiliximab on regulatory T-cells early after kidney transplantation: down-regulation of CD25 by receptor modulation / F. W. R. Vondran [et al.] // *Transpl. Int.* – 2010. – Vol. 23, № 5. – P. 514-523. – doi: 10.1111/j.1432-2277.2009.01013.x.
7. Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin Is an Early and Accurate Biomarker of Graft Function and Tissue Regeneration in Kidney Transplantation from Extended Criteria Donors / V. Cantaluppi [et al.] // *PLoS ONE.* – 2015. – Vol. 10, № 6. – P. e0129279. – doi: 10.1371/journal.pone.0129279.
8. Regulatory T cells and transplantation tolerance / S. Jiang [et al.] // *Hum. Immunol.* – 2006. – Vol. 67, № 10. – P. 765-776. – doi: 10.1016/j.humimm.2006.07.013.
9. Sakaguchi, S. Naturally arising Foxp3-expressing CD25⁺CD4⁺ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self / S. Sakaguchi // *Nat. Immunol.* – 2005. – Vol. 6, № 4. – P. 345-352. – doi: 10.1038/ni1178.
10. Kang, S. M. CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in transplantation: progress, challenges and prospects / S. M. Kang, Q. Tang, J. A. Bluestone // *Am. J. Transplant.* – 2007. – Vol. 7, № 6. – P. 1457-1463. – doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.01829.x.
11. Cobbold, S. P. Regulatory Cells and Transplantation Tolerance / S. P. Cobbold, H. Waldmann // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* – 2013. – Vol. 3, № 6. – P. a015545. – doi: 10.1101/cshperspect.a015545.
12. Wood, K. J. Regulatory T cells in transplantation tolerance / K. J. Wood, S. Sakaguchi // *Nat. Rev. Immunol.* – 2003. – Vol. 3, № 3. – P. 199-210. – doi: 10.1038/nri1027.

CD3⁺CD4⁺CD25^{high} CD127^{low}, начиная с 30 суток послеоперационного периода. В этой группе пациентов наблюдается рост данных клеток на протяжении трех месяцев.

2. Уровень CD3⁺CD4⁺ CD25⁺ Т-лимфоцитов на протяжении трех месяцев после операции значимо не различался у реципиентов исследуемых групп.

3. Мониторинг CD3⁺ CD4⁺CD25^{high} CD127^{low} лимфоцитов может быть использован для выявления пациентов с высоким толерогенным потенциалом.

13. Graca, L. Identification of regulatory T cells in tolerated allografts / L. Graca, S. P. Cobbold, H. Waldmann // *J. Exp. Med.* – 2002. – Vol. 195, № 12. – P. 1641-1646. – doi: 10.1084/jem.20012097.
14. Fontenot, J. D. Foxp3 programs the development and function of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells / J. D. Fontenot, M. A. Gavin, A. Y. Rudensky // *Nat. Immunol.* – 2003. – Vol. 4, № 4. – P. 330-336. – doi: 10.1038/ni904.
15. Expression of interleukin (IL)-2 and IL-7 receptors discriminates between human regulatory and activated T cells / N. Seddiki [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2006. – Vol. 203, № 7. – P. 1693-1700. – doi: 10.1084/jem.20060468.
16. CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4⁺ T reg cells / W. Liu [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2006. – Vol. 203, № 7. – P. 1701-1711. – doi: 10.1084/jem.20060772.

References

1. Fadel FI, Elghoroury EA, Elshamaa MF, Bazaraa HM, Salah DM, Kassem NMA, Ibrahim MH, El-Saaid GS, Nasr SA, Koura HM. Lymphocyte Activation Markers in Pediatric Kidney Transplant Recipients. *Int. J. Biomed. Sci.* 2015;11(3):121-130.
2. Bestard O, Cruzado JM, Mestre M, Caldés A, Bas J, Carrera M, Torras J, Rama I, Moreso F, Serón D, Grinyó JM. Achieving donor-specific hyporesponsiveness is associated with FOXP3+ regulatory T cell recruitment in human renal allograft infiltrates. *J. Immunol.* 2007;179(7):4901-4909. doi: 10.4049/jimmunol.179.7.4901.
3. Kawai T, Poncelet A, Sachs DH, Mauiyyedi S, Boskovic S, Wee SL, Ko DS, Bartholomew A, Kimikawa M, Hong HZ, Abrahamian G, Colvin RB, Cosimi AB. Long-term outcome and alloantibody production in a non-myceloablative regimen for induction of renal allograft tolerance. *Transplantation.* 1999;68(11):1767-1775. doi: 10.1097/00007890-199912150-00022.
4. Salcido-Ochoa F, Yusof N, Hue SS-S, Haase D, Kee T, Rotzschke O. Are we ready for the use of foxp3(+) regulatory T cells for immunodiagnosis and immunotherapy in kidney transplantation? *J. Transplant.* 2012;2012:397952. doi: 10.1155/2012/397952.
5. Ponticelli C. Basiliximab: efficacy and safety evaluation in kidney transplantation. *Expert Opin. Drug Saf.* 2014;13(3):373-381. doi: 10.1517/14740338.2014.861816.
6. Vondran FWR, Timrott K, Tross J, Kollrich S, Schwarz A, Lehner F, Klempnauer J, Becker T, Schwinzer R. Impact of Basiliximab on regulatory T-cells early after kidney transplantation: down-regulation of CD25 by receptor modulation. *Transpl. Int.* 2010;23(5):514-523. doi: 10.1111/j.1432-2277.2009.01013.x.
7. Cantaluppi V, Dellepiane S, Tamagnone M, Medica D, Figliolini F, Messina M, Manzione AM, Gai M, Tognarelli G, Ranghino A, Dolla C, Ferrario S, Tetta

- C, Segoloni GP, Camussi G, Biancone L. Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin Is an Early and Accurate Biomarker of Graft Function and Tissue Regeneration in Kidney Transplantation from Extended Criteria Donors. *PLoS One*. 2015;10(6):e0129279. doi: 10.1371/journal.pone.0129279.
8. Jiang S, Lechler RI, He X-S, Huang J-F. Regulatory T cells and transplantation tolerance. *Hum. Immunol.* 2006;67(10):765-776. doi: 10.1016/j.humimm.2006.07.013.
 9. Sakaguchi S. Naturally arising Foxp3-expressing CD25⁺CD4⁺ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self. *Nat. Immunol.* 2005;6(4):345-352. doi: 10.1038/ni1178.
 10. Kang SM, Tang Q, Bluestone JA. CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in transplantation: progress, challenges and prospects. *Am. J. Transplant.* 2007;7(6):1457-1463. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.01829.x.
 11. Cobbold SP, Waldmann H. Regulatory Cells and Transplantation Tolerance. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2013;3(6):a015545. doi: 10.1101/cshperspect.a015545.
 12. Wood KJ, Sakaguchi S. Regulatory T cells in transplantation tolerance. *Nat. Rev. Immunol.* 2003;3(3):199-210. doi: 10.1038/nri1027.
 13. Graca L, Cobbold SP, Waldmann H. Identification of regulatory T cells in tolerated allografts. *J. Exp. Med.* 2002;195(12):1641-1646. doi: 10.1084/jem.20012097.
 14. Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. Foxp3 programs the development and function of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells. *Nat. Immunol.* 2003;4(4):330-336. doi: 10.1038/ni904.
 15. Seddiki N, Santner-Nanan B, Martinson J, Zaunders J, Sasson S, Landay A, Solomon M, Selby W, Alexander SI, Nanan R, Kelleher A, de St Groth BF. Expression of interleukin (IL)-2 and IL-7 receptors discriminates between human regulatory and activated T cells. *J. Exp. Med.* 2006;203(7):1693-1700. doi: 10.1084/jem.20060468.
 16. Liu W, Putnam AL, Xu-Yu Z, Szot GL, Lee MR, Zhu S, Gottlieb PA, Kapranov P, Gingeras TR, de St Groth BF, Clayberger C, Soper DM, Ziegler SF, Bluestone JA. CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4⁺ T reg cells. *J. Exp. Med.* 2006;203(7):1701-1711. doi: 10.1084/jem.20060772.

SPECIFIC FEATURES OF THE DYNAMICS OF CD4⁺CD25⁺ SUBPOPULATIONS OF T-LYMPHOCYTES IN PATIENTS WITH SATISFACTORY EARLY RENAL ALLOGRAFT FUNCTION

S. V. Zybleva, S. L. Zyblev

Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

Background. Experimental models indicate a certain role of T-regulatory lymphocytes in the induction of immunological tolerance. However, it is necessary to study their function and phenotype in more detail for the purposes of applying the mechanisms of tolerance induction.

Objective. To assess the dynamics of CD3⁺CD4⁺CD25⁺ and CD3⁺CD4⁺CD25^{high}CD127^{low} indicators in renal transplant recipients with satisfactory early allograft function.

Material and Methods. Kidney transplantation was performed in 197 recipients. We assessed CD3⁺CD4⁺CD25⁺ and CD3⁺CD4⁺CD25^{high}CD127^{low} level before the transplantation and on the 1st, 3rd, 7th, 30th and 90th days after the transplantation. The following groups of recipients were identified: PGF – those with satisfactory primary graft function, PGD – those with primary graft dysfunction, TR – those with transplant rejection in the early postoperative period. The comparison group (CG) consisted of healthy volunteers.

Results. A significant increase in the relative and absolute level of CD3⁺CD4⁺CD25^{high}CD127^{low} from day 30 to 90 after surgery was revealed in recipients with a primary functioning graft. At the same time, CD3⁺CD4⁺CD25⁺ indicators in the recipients of the studied groups did not have significant differences throughout the study.

Conclusions. CD3⁺CD4⁺CD25^{high}CD127^{low} monitoring can be used to identify patients with high tolerogenic potential.

Keywords. CD3⁺CD4⁺CD25⁺, CD3⁺CD4⁺CD25^{high}CD127^{low}, kidney transplantation.

For citation: Zybleva SV, Zyblev SL. Specific features of the dynamics of CD4⁺CD25⁺ subpopulations of T-lymphocytes in patients with satisfactory early renal allograft function. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2021;19(2):176-181. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-2-176-181>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.
Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Об авторах / About the authors

*Зыблева Светлана Валерьевна / Zybleva Svetlana, e-mail: zyb-svetlana@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-3061-5324
Зыблев Сергей Леонидович / Zyblev Sergey, e-mail: s.zyblev@yandex.by, ORCID: 0000-0002-0968-6630

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 10.11.2020

Принята к публикации / Accepted for publication: 18.03.2021