

*Джумабаева Б.Т., Бирюкова Л.С., Капранов Н.М., Тихомиров Д.С., Туполева Т.А.,  
Давыдова Ю.О., Гальцева И.В.*

## ЧАСТОТА АКТИВАЦИИ ГЕРПЕС-ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, 125167, Москва, Россия

*У реципиентов почечного трансплантата на фоне иммуносупрессивной терапии в течение первого года после трансплантации наблюдается развитие вирусных инфекций, приводящих к дисфункции и потере трансплантата. В настоящей работе приведены результаты исследований субпопуляций Т-лимфоцитов у реципиентов почечного трансплантата до и после операции, а также у доноров крови (контрольная группа). Показано влияние отклонений в Т-клеточном звене иммунитета на развитие цитомегаловирусной (ЦМВ) и Эпштейна–Барр-вирусной (ВЭБ) инфекции в посттрансплантационном периоде. В исследование включено 19 реципиентов почечного трансплантата, медиана возраста 43 года, мужчин — 14, женщин — 5. Контрольную группу составили 20 здоровых доноров крови. Через месяц после трансплантации аллогенной почки (ТАП) на фоне индукционной (метилпреднизолон, базиликсимаб) и базисной (преднизолон, такролимус, микофенолата мофетил) иммуносупрессивной терапии, обнаружены маркеры репликации ЦМВ у 10 (53%) и ВЭБ у 7 (36,9%) пациентов. Профиль обнаруженных маркеров ЦМВ и/или ВЭБ в подавляющем большинстве случаев соответствовал реактивации эндогенного вируса. ЦМВ- и/или ВЭБ-инфекция после ТАП развивались у пациентов, у которых до ТАП была значительно снижена доля лимфоцитов, абсолютное количество наивных CD4+ и CD8+, эффекторных CD4+ клеток памяти, регуляторных Т-клеток (CD4+/CD25+/CD127–) по сравнению с контрольной группой. При ВЭБ-инфекции до ТАП определялось также достоверное снижение количества CD3+, абсолютного количества CD4+ и CD8+, увеличение доли центральных CD8+ клеток памяти по сравнению с контрольной группой. Таким образом, частота реактивации вирусной инфекции в первые месяцы после ТАП зависит не только от проводимой иммуносупрессивной терапии, но и от изменений субпопуляций Т-лимфоцитов до ТАП. Данные изменения могут быть учтены для профилактики возникновения вирусной инфекции после трансплантации почки.*

**Ключевые слова:** цитомегаловирус; вирус Эпштейна–Барр; трансплантация почки; субпопуляция Т-лимфоцитов; Т-регуляторные клетки.

**Для цитирования:** Джумабаева Б.Т., Бирюкова Л.С., Капранов Н.М., Тихомиров Д.С., Туполева Т.А., Давыдова Ю.О., Гальцева И.В. Частота активации герпес-вирусных инфекций у реципиентов почечного трансплантата. *Клиническая медицина*. 2022;100(2–3):119–125. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-2-3-119-125>

**Для корреспонденции:** Джумабаева Болдукиз Толгонбаевна — e-mail: [bola.blood@yandex.ru](mailto:bola.blood@yandex.ru)

*Dzhumabaeva B.T., Biryukova L.S., Kapranov N.M., Tikhomirov D.S., Tupoleva T.A.,  
Davydova Yu.O., Gal'tseva I.V.*

## FREQUENCY OF HERPES VIRUS INFECTIONS ACTIVATION IN RENAL GRAFT RECIPIENTS

National Research Center of Hematology, 125167, Moscow, Russia

*Immunosuppressive treatment during the first year after renal transplantation leads to viral infection development in recipients, and graft dysfunction up to its loss. This original article gives data on comparison of T-lymphocytes subsets in healthy blood donors and renal graft recipients before and one month after transplantation. The influence of T-cell immunity impairment on CMV- and EBV-infection emergence were evaluated. 19 renal graft recipients were included in the study (average age — 43, m/f ratio — 14/5). 20 healthy blood donors were used as controls. A month after transplantation during induction (Methylprednisolone and Basiliximab) and basis (Prednisolone, Tacrolimus, Mycophenolate mofetil) therapy 10 (53%) patients had markers of CMV replication and 7 (36.9%) patients had markers of EBV replication. The majority of CMV- and EBV-positive patients proved reactivation of endogenous CMV and EBV (not primary infection). All patients, subsequently positive for CMV and EBV, demonstrated T-cells subpopulations discount before transplantation, such as a decrease in the total number of lymphocytes and absolute number of naïve CD4+ and CD8+ cells, effector memory CD4+ cells, T-regulatory cells (CD4+/CD25+/CD127–) in comparison to the control group. EBV-positive patients also showed the reduction of CD3+, absolute number of CD4+ and CD8+, but central memory CD8+ cells increased in comparison to the control group. Viral reactivation rate during first month after renal transplantation depends not only on immunosuppressive regimen but on T-cells subsets disproportions before graft. These indicators could be taken into account for viral infection expectancy.*

**Key words:** cytomegalovirus; Epstein–Barr virus; kidney transplantation; T-lymphocyte subpopulation; T-regulatory cells.

**For citation:** Dzhumabaeva B.T., Biryukova L.S., Kapranov N.M., Tikhomirov D.S., Tupoleva T.A., Davydova Yu.O., Gal'tseva I.V. Frequency of herpes virus infections activation in renal graft recipients. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(2–3):119–125. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-2-3-119-125>

**For correspondence:** Boldukyz T. Dzhumabaeva — e-mail: [bola.blood@yandex.ru](mailto:bola.blood@yandex.ru)

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

Несмотря на совершенствование сопроводительной терапии у реципиентов почечного трансплантата, инфекционные осложнения остаются одной из ведущих причин его отторжения, вплоть до смерти реципиентов в посттрансплантационном периоде. Чаще всего в качестве инфекционного агента выступает цитомегаловирус (ЦМВ) [1–4], реже — другие вирусы герпетической группы. На фоне иммуносупрессивной терапии происходит реактивация латентной ЦМВ-инфекции, носителем которой является сам реципиент. Вирус может быть передан реципиенту также с донорским органом. Реактивация вирусной инфекции может происходить за счет дисфункции Т-лимфоцитарного звена, обусловленной иммуносупрессивной терапией, но не исключается и вероятность непосредственного иммуномодулирующего действия самих вирусов [5–7]. Несмотря на многочисленные исследования, недостаточно ясно остается взаимосвязь изменений Т-клеточного иммунитета у пациентов до и после трансплантации аллогенной почки (ТАП) с развитием вирусной инфекции.

**Цель исследования:** определение взаимосвязи между распределением субпопуляций Т-лимфоцитов у пациентов перед трансплантацией почки и появлением маркеров герпес-вирусных инфекций в первые месяцы после трансплантации.

## Материалы и методы

В исследование включено 19 пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек (тХБП). Медиана возраста 43 года, мужчин 14, женщин 5. Контрольную группу составили 20 здоровых доноров крови. У всех пациентов до ТАП и через 1 мес. после ее проведения определяли наличие маркеров ЦМВ и вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ). Методом твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке крови больных определяли противовирусные иммуноглобулины различных классов: антитела острой фазы ЦМВ-инфекции (IgM) и ВЭБ-инфекции (IgM к вирусному капсидному антигену и IgG к раннему антигену ВЭБ), а также титр анамнестических антител к ЦМВ (IgG) и ВЭБ. В качестве анамнестических антител против ВЭБ исследовали IgG к ядерному антигену ВЭБ первого класса (IgG-EBNA-1). Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени определяли концентрацию ДНК ЦМВ и ДНК ВЭБ в биоптате артерии и вены трансплантата донора и в периферической крови и моче реципиента. У пациентов до и после ТАП, а также в контрольной группе методом проточной цитометрии (BD FACS Sauto II) рассчитывали относительное и абсолютное количество лимфоцитов, CD3+, CD4+, CD8+ клеток, наивных (NV), клеток центральной памяти (СМ), транзиторных клеток памяти (ТМ), эффекторных клеток памяти (ЕМ), терминальных эффекторных клеток (ТЕ) и регуляторных Т-клеток (CD4+/CD25+/CD127).

Индукционная иммуносупрессивная терапия включала: (1) солу-медрол (метилпреднизолон) 1000 мг и (2) моноклональное антитело, анти-CD25 — базиликсимаб 20 мг в 1-й и 4-й день после ТАП.

Базисная иммуносупрессивная терапия включала преднизолон 0,5 мг/кг, ингибиторы кальциневрина — такролимус по 0,2–0,3 мг/кг в сутки, микофенолата мофетил по 720 мг 2 раза в сутки.

Сравнение параметров между различными группами пациентов производили с помощью критерия Краскела–Уоллиса с поправкой на множественные сравнения, а динамику изменения параметров оценивали с помощью критерия Уилкоксона для парных сравнений. Значимыми признавались отличия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Через 1 мес. после ТАП на фоне иммуносупрессивной терапии маркеры репликации ЦМВ (вирусная ДНК) обнаружены у 10 (53%) из 19 реципиентов. Восемь из этих 10 пациентов были серопозитивны, то есть в их крови до и после трансплантации выявлены ЦМВ IgG.

У 2 реципиентов почечного трансплантата, в биоптате которых была обнаружена ДНК ЦМВ, спустя месяц после ТАП выявлена ДНК этого вируса. В этих случаях факт передачи инфекции от трансплантата требует доказательств молекулярными методами исследования.

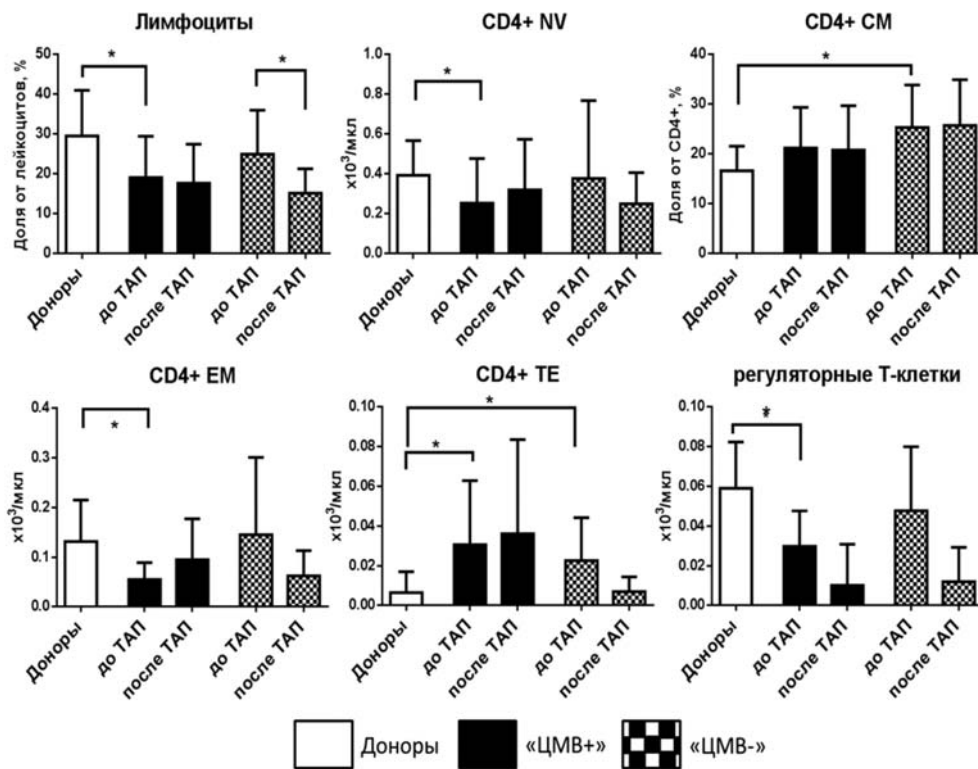
Первичная ЦМВ-инфекция после трансплантации выявлена у 2 пациентов, до ТАП антитела к вирусу у них не определялись.

При исследовании субпопуляций Т-лимфоцитов в группе пациентов, у которых маркеры ЦМВ-инфекции выявлены не были как до, так и после трансплантации, количество лимфоцитов, CD4+, CD8+, NV CD4+ и CD8+, ТМ и ЕМ CD4+ и CD8+, Т-рег клеток не отличалось от показателей контрольной группы. Однако в этой группе пациентов до трансплантации повышенными оказались доля СМ CD4+ и CD8+ и количество ТЕ CD4+ клеток по сравнению с контрольной группой, а после трансплантации наблюдалось значимое снижение доли лимфоцитов, абсолютного количества СМ CD8+ и ЕМ CD8+ (рис. 1, 2).

В группе пациентов, у которых после ТАП выявлены лабораторные маркеры ЦМВ-инфекции, доля лимфоцитов, абсолютное количество NV CD4+, количество NV CD8+, ЕМ CD4+, Т-рег до ТАП были ниже, а количество ТЕ CD4+ клеток выше, чем в контрольной группе. Также у этих больных через 1 мес. после ТАП на фоне иммуносупрессивной терапии и ЦМВ-инфекции определено снижение доли NV CD4+, Т-рег и повышение ЕМ CD4+ клеток при сравнении с аналогичными показателями до ТАП.

У 7 (36,9%) из 19 пациентов через 1 мес. после ТАП выявлены маркеры репликации ВЭБ. Из них до трансплантации ДНК ВЭБ была обнаружена в периферической крови у 1 больного, в крови и одновременно в биоптате трансплантата — у 1, в трансплантате — у 1. У 4 больных ДНК ВЭБ до ТАП не выявлялась, однако у них были выявлены IgG-EBNA-1, что с высокой вероятностью указывает на реактивацию эндогенного ВЭБ.

ДНК ВЭБ также была обнаружена в 4 биоптатах трансплантата. Однако у реципиентов этих трансплантатов через месяц лабораторные маркеры репликации ВЭБ



**Рис. 1.** Субпопуляции CD4+ клеток в группе с и без маркеров ЦМВ до и после трансплантации почки через 1 мес.

ТАП — трансплантация аллогенной почки; «ЦМВ+» — наличие, «ЦМВ-» — отсутствие ДНК цитомегаловируса; NV — наивные клетки; CM — центральные клетки памяти; EM — эффекторные клетки памяти; TE — терминальные эффекторные клетки; \* —  $p < 0,05$

выявлены не были, что требует дальнейшего динамического мониторинга.

При исследованиях Т-клеточного иммунитета в группе пациентов с отсутствием маркеров репликации ВЭБ до ТАП количество лимфоцитов, CD3+, CD4+, CD8+, NV CD4+, EM CD4+ и CD8+, TM CD4+ и CD8+, CM CD8+, T-reg статистически не отличалось от аналогичных показателей в контрольной группе, а доля CM CD4+, количество TE CD4+ и TE CD8+ были значимо выше, в то время как доля NV CD8+ была ниже по сравнению с контрольной группой (рис 3, 4). Через 1 мес. после ТАП у этих больных определено снижение количества CD8+, Treg и доли TE CD4+.

В группе пациентов с наличием маркеров репликации ВЭБ до ТАП количество TE CD4+, TM CD4+ и CD8+, TE CD8, EM CD8+ соответствовало контрольной группе, доля лимфоцитов, количество CD3+, абсолютное количество CD4+, CD8+, NV CD4+ и CD8+, EM CD4+, T-reg было достоверно ниже, а доля CM CD4+ и CD8+ достоверно выше, чем в контрольной группе (см. рис 3, 4). После ТАП через 1 мес. доля CD4+, количество Treg клеток были ниже и доля CD8+ клеток выше по отношению к показателям группы пациентов до ТАП.

Таким образом, у реципиентов, у которых через месяц после ТАП выявлены маркеры ЦМВ и ВЭБ, до трансплантации отмечается достоверное снижение доли лимфоцитов, абсолютного количества NV CD4+ и CD8+, EM CD4+, T-reg (CD4+/CD25+/CD127-) клеток относительно контрольной группы. Кроме указанных изменений при ВЭБ-инфекции наблюдается значительное снижение количества CD3+, абсолютного количества CD4+ и CD8+, повышение доли CM CD8+ клеток по сравнению с контрольной группой.

## Обсуждение

Инфекционные осложнения после ТАП имеют атипичное течение, что затрудняет их своевременную диагностику и начало этиотропной терапии. Вирусная инфекция у этих пациентов на фоне иммуносупрессивной терапии протекает тяжело, вызывает дисфункцию трансплантата, а при несвоевременной диагностике и неадекватном лечении представляет реальную угрозу жизни реципиентов [2, 8, 9]. Частота инфекционных осложнений зависит прежде всего от препаратов, применяемых в качестве иммуносупрессивной терапии [10]. Согласно данным литературы, эпизоды инфекции в течение первых 6 мес. после трансплантации наблюдаются у 52% пациентов, получавших кортикостероиды и циклоспорин А или микофенолаты [2, 11]. Число пациентов, перенесших инфекцию, возрастает до 71–86%, если в качестве индукционной терапии были применены антитела к Т-лимфоцитам.

В настоящем исследовании через месяц после ТАП на фоне иммуносупрессивной терапии, включающей базиликсимаб — моноклональное антитело анти-CD25, такролимус — ингибитор кальциневрина, микофенолата мопетил, в 53% случаях обнаружена ДНК ЦМВ и в 36,9% — ДНК ВЭБ. В большинстве случаев наиболее вероятным сценарием развития герпетической инфекции является реактивация эндогенного вируса. В 4 случаях в биоптате трансплантата выявлена ДНК ВЭБ, но у реципиентов впоследствии маркеры вируса обнаружены не были. Возможно, в этих случаях имеет место реинфекция другим штаммом вируса и, следовательно, на развитие вирусной инфекции требуется больше времени, поскольку иммунитет нестерилен, что требует дальнейшего наблюдения.

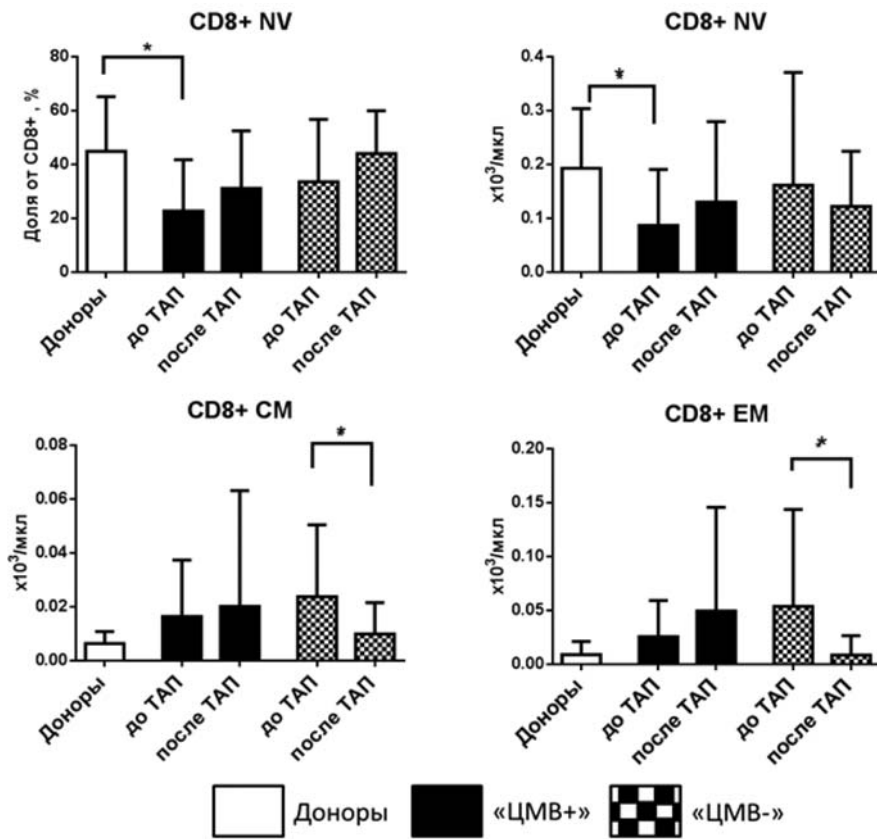


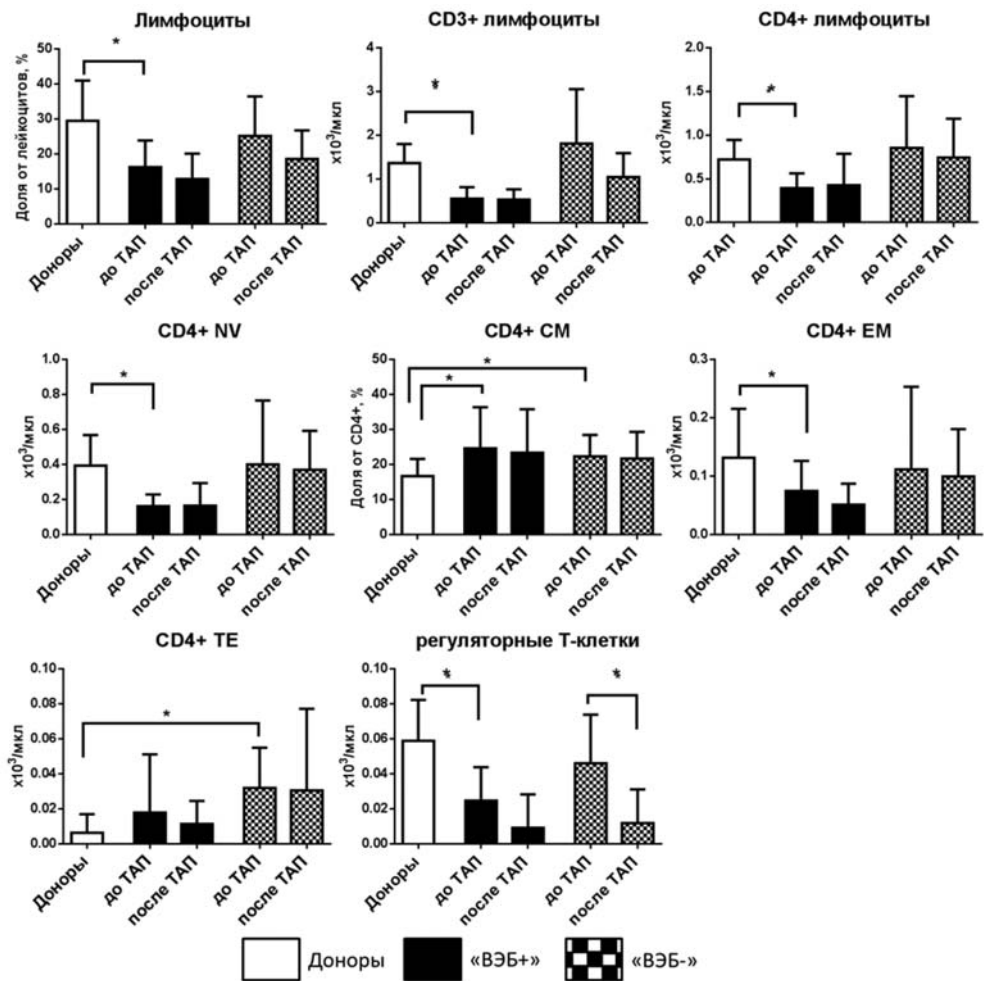
Рис. 2. Субпопуляции CD8+ клеток в группе с и без маркеров ЦМВ до и после трансплантации почки через 1 мес.

ТАП — трансплантация аллогенной почки; «ЦМВ+» — наличие, «ЦМВ-» — отсутствие ДНК цитомегаловируса; NV — наивные клетки; CM — центральные клетки памяти; EM — эффекторные клетки памяти; \* —  $p < 0,05$ .

**ДНК цитомегаловируса и вируса Эпштейна–Барр у реципиентов до и после трансплантации аллогенной почки**

Возраст	Пол	Диагноз	Наличие вирусной ДНК						
			в биоптате трансплантата донора		у реципиента почечного трансплантата				
			ЦМВ+	ВЭБ+	до ТАП		после ТАП		
					ЦМВ+	ВЭБ+	ЦМВ+	ВЭБ+	
34	Ж	ХБПт. Врожденная аномалия развития мочевыводящей системы	-	-	-	-	-	-	-
39	М	ХБПт	-	-	-	+	-	-	+
63	М	ХБПт	+	+	-	+	+	+	+
57	М	ХБПт	+	+	-	-	+	-	-
36	Ж	ХБПт	-	+	-	-	-	-	-
60	Ж	ХГН. ХБПт	-	+	-	-	-	+	-
38	М	ХГН. ХБПт	-	-	-	-	-	-	-
42	М	ХБПт	-	-	-	-	-	+	+
43	М	ХБПт	-	-	-	-	-	+	-
29	М	Фокально-сегментарный ГН. ХБПт	-	-	-	-	-	-	-
69	М	ХБПт	-	+	-	-	-	+	-
43	М	ХБПт	-	-	-	-	-	-	+
44	Ж	ХГН. ХБПт	-	-	-	-	-	+	+
25	Ж	ХБПт	-	-	-	-	-	+	-
39	М	ХГН — IgA-нефропатия ХБПт	-	-	-	-	-	+	-
36	М	ХБПт	-	+	-	-	-	-	+
40	М	ХБПт	-	-	-	-	-	-	-
51	М	Мочекаменная болезнь, ХБПт	-	-	-	-	-	-	-
62	М	ТИН, ХБПт	-	-	-	-	-	+	+
Всего			2	6	0	2	10	7	

Примечание: ТАП — трансплантация аллогенной почки; Ж — женщина; М — мужчина; ХБПт — хроническая болезнь почек, терминальная стадия; ХГН — хронический гломерулонефрит; ТАП — трансплантация аллогенной почки; ТИН — тубулотерстициальный нефрит; «+» — наличие ДНК цитомегаловируса (ЦМВ+) и ДНК вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ+); «-» — отсутствие вирусной ДНК.



**Рис. 3.** Субпопуляции CD4+ лимфоцитов в группе с и без маркеров ВЭБ до и после трансплантации почки через 1 мес.

ТАП — трансплантация аллогенной почки; «ВЭБ+» — наличие, «ВЭБ-» — отсутствие ДНК вируса Эпштейна–Барр; NV — наивные клетки; CM — центральные клетки памяти; EM — эффекторные клетки памяти; TE — терминальные эффекторные клетки; \* —  $p < 0,05$ .

Известно, что ВЭБ тропен к В-лимфоцитам [12, 13], и при его высоком титре у пациентов определяются быстрый рост и увеличение числа клеток экспрессирующих CD27 (В-клетки памяти) [14, 15]. Однако существуют единичные исследования, указывающие на способность ВЭБ к персистенции в Т-лимфоцитах и NK-клетках [16]. По данным некоторых авторов, у больных с ВЭБ-ассоциированной лимфомой более 20% ВЭБ-положительные клетки имели не-В, не-Т и немонаоцитарный фенотип. [17]. Эти работы указывают на то, что потенциал ВЭБ до конца не изучен, что делает исследование его влияния на Т- и В-клеточный иммунитет при трансплантации почки особенно актуальным.

У всех пациентов, включенных в исследование, была тХБП, им проводился программный гемодиализ длительностью от 1 года до 5–7 лет. При исследовании субпопуляции Т-лимфоцитов до ТАП определены значительные изменения в группе, где наблюдалась вирусная инфекция в первый месяц после ТАП. ЦМВ- и ВЭБ-инфекция после ТАП развивалась у реципиентов, у которых до операции было обнаружено достоверное снижение доли лимфоцитов, абсолютного количества наивных CD4+ и CD8+ клеток, эффекторных CD4+ клеток памяти, регуляторных Т-клеток относительно контрольной группы. При наличии маркеров ВЭБ выявлено также значительное снижение количества CD3+, CD4+

и CD8+, повышение доли CD8+ клеток центральной памяти по сравнению с контрольной группой.

Обращает на себя внимание изменение T-reg (CD4+/CD25+/CD127-) клеток до начала иммуносупрессивной терапии и дальнейшее их снижение после введения моноклонального антитела анти-CD25. Механизм снижения T-reg до ТАП неясен. Известна важная роль Treg-клеток в развитии иммунной толерантности после трансплантации органов, обусловленной балансом между Treg и эффекторными клетками [18, 19]. Иммуносупрессивное действие Treg-клетки осуществляют посредством модуляции антиген-представляющих клеток (АПК) [20–22], синтезом противовоспалительных цитокинов [23–26], индукцией апоптоза в клетках-мишенях [27, 28], а также нарушением метаболических путей [29, 30].

### Заключение

У реципиентов в первые месяцы после трансплантации почки на фоне иммуносупрессивной терапии маркеры ЦМВ-инфекции выявляются несколько чаще, чем ВЭБ-инфекции. Профиль маркеров чаще соответствует реактивации эндогенного вируса.

Развитие ЦМВ- и ВЭБ-инфекции наблюдалось у реципиентов, чьи показатели Т-клеточного иммунитета были снижены до ТАП, а именно имело место снижение количества наивных CD4+ и CD8 лимфоцитов,

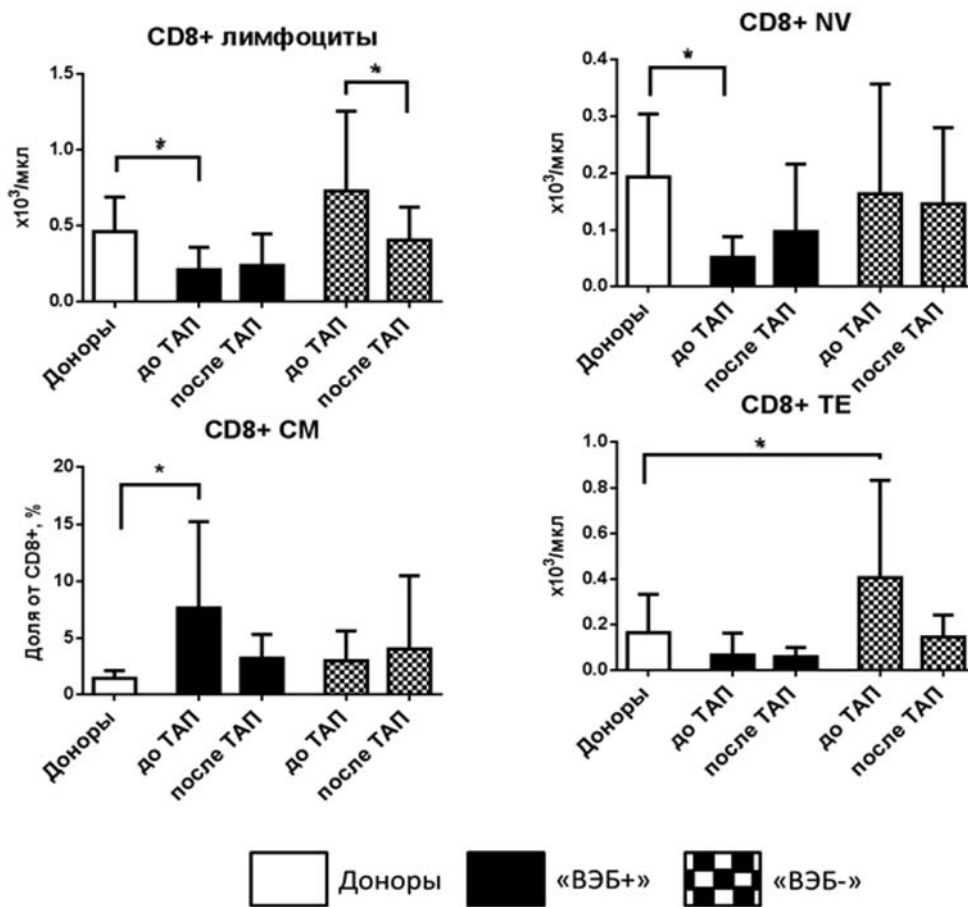


Рис. 4. Субпопуляции CD8+ лимфоцитов в группе с и без маркеров ВЭБ до и после трансплантации почки через 1 мес.

ТАП — трансплантация аллогенной почки; «ВЭБ+» — наличие, «ВЭБ-» — отсутствие ДНК вируса Эпштейна-Барр; NV — наивные клетки; CM — центральные клетки памяти; TE — терминальные эффекторные клетки; \* —  $p < 0,05$

эффекторных CD4+ клеток памяти и Т-регуляторных клеток. Развитие ВЭБ-инфекции дополнительно сопровождалось снижением количества CD3+, CD4+, CD8+ клеток и повышением доли CM CD4+ и CD8+. Низкое количество Т-рег клеток (CD4+/CD25+/CD127-) до ТАП и дальнейшее снижение после трансплантации на фоне иммуносупрессивной терапии требует дальнейшего динамического исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gorjainov V.A., Kaabak M.M., Babenko N.N., Agureeva L.I., Morozova M.M. et al. Влияние цитомегаловируса на результаты трансплантации почек. *Клиническая медицина*. 2015;11:44–47. [Gorjainov V.A., Kaabak M.M., Babenko N.N., Agureeva L.I., Morozova M.M. et al. Effect of cytomegalovirus on the results of kidney transplantation. *Clinical medicine. [Klinicheskaya medicina]*. 2015;11:44–47. (In Russian)]
- Инфекции в трансплантологии. Под ред. С.В. Готье. М., Триада, 2010. [Infections in transplantology. Ed. S.V. Got'e. M., Triada, 2010. (In Russian)]
- Садовский Д.Н., Калачик О.В., Юнис Н., Лавринюк Р.П., Амвросьева Т.В., Гринкевич П.И. и др. Цитомегаловирусная инфекция при трансплантации почки. *Медицинский журнал*. 2012;4:85–88. [Sadovskij D.N., Kalachik O.V., Yunis N., Lavrinyuk R.P., Amvros'eva T.V., Grinkevich P.I. et al. Cytomegalovirus infection in kidney transplantation. *Medical Journal. [Medicinskiy zhurnal]*. 2012;4:85–88 (In Russian)]
- Razonable R.R. Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation. *Am. J. Transplant.* 2013;13:93–106.
- Lee S., Affandi J.S., Irish A.B., Price P. Cytomegalovirus infection alters phenotypes of different  $\gamma\delta$  T-cell subsets in renal transplant recipients with long-term stable graft function. *J. Med. Virol.* 2017;89(8):1442–1452. DOI: 10.1002/jmv.24784
- Makwana N., Foley B., Fernandez S., Lee S., Irish A., Pircher H., Price P. CMV drives the expansion of highly functional memory T cells expressing NK-cell receptors in renal transplant recipients. *Eur. J. Immunol.* 2017;47(8):1324–1334. DOI: 10.1002/eji.201747018
- Páez-Vega A., Poyato A., Rodriguez-Benot A., Guirado L., Fortún J., Len O. et al. Analysis of spontaneous resolution of cytomegalovirus replication after transplantation in CMV-seropositive patients with pretransplant CD8+IFNG+ response. *Antiviral. Res.* 2018;155:97–105. DOI: 10.1016/j.antiviral.2018.05.006
- Tanné C., Roy P., Frobert É., Duncan A., Laurent A., Cochat P. Cytomegalovirus infection in the first year after pediatric kidney transplantation. *Nephrol. Ther.* 2018;S1769–7255(18)30116–0. DOI: 10.1016/j.nephro.2018.04.003
- Fernández-Ruiz M., Giménez E., Vinuesa V., Ruiz-Merlo T., Parra P., Amat P., Montejo M. et al. Regular monitoring of cytomegalovirus-specific cell-mediated immunity in intermediate-risk kidney transplant recipients: predictive value of the immediate post-transplant assessment. *Clin. Microbiol. Infect.* 2018;25:S1198–743X(18)30441-5. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.05.010
- Matz M., Fabritius K., Liu J., Lorkowski C., Brakemeier S., Unterwalder N. et al. Conversion to Belatacept based regimen does not change T-cell phenotype and function in renal transplantation. *Transpl. Immunol.* 2015;33(3):176–84. DOI: 10.1016/j.trim.2015.10.002
- Jamil B., Nicholls K., Becker G.J., Walker R.G. Impact of acute rejection therapy on infections and malignancies in renal transplant recipients. 1999;68(10):1597–603.
- Gottschalk S., Rooney C.M., Heslop H.E. Post-transplant lymphoproliferative disorders. *Ann. Rev. Med.* 2005;56:29–44. DOI: 1146/annurev.med.56.082103.104727
- Rasche L., Kapp M., Einsele H., Mielke S. EBV-induced post transplant lymphoproliferative disorders: a persisting challenge in allogene-

- neic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(2):163–7. DOI: 10.1038/bmt.2013.96
14. Burns D.M., Tierney R., Shannon-Lowe C., Croudace J., Inman C., Abbotts B. et al. Memory B-cell reconstitution following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is an EBV-associated transformation event. 2015;126(25):2665–2675. DOI: 10.1182/blood-2015-08-665000
15. Klein U., Rajewsky K., Küppers R. Human immunoglobulin (Ig) M+IgD+ peripheral blood B cells expressing the CD27 cell surface antigen carry somatically mutated variable region genes: CD27 as a general marker for somatically mutated (memory) B cells. *J. Exp. Med.* 1998;188(9):1679–1689.
16. Fox CP, Shannon-Lowe C., Rowe M. Deciphering the role of Epstein-Barr virus in the pathogenesis of T and NK cell lymphoproliferations. 2011;2:8. DOI: 10.1186/2042-4280-2-8
17. Calattini S., Sereti I., Scheinberg P., Kimura H., Childs R.W., Cohen J.I. Detection of EBV genomes in plasmablasts/plasma cells and non-B cells in the blood of most patients with EBV lymphoproliferative disorders by using Immuno-FISH. 2010;116(22):4546–59. DOI: 10.1182/blood-2010-05-285452
18. Bouvy A.P., Klepper M., Kho M.M., Boer K., Betjes M.G., Weimar W., Baan C.C. The impact of induction therapy on the homeostasis and function of regulatory T cells in kidney transplant patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014;29(8):1587–97. DOI: 10.1093/ndt/gfu079
19. Safinia N., Scotta C., Vaikunthanathan T., Lechler., Lombardi G. Regulatory T cells: serious contenders in the promise for immunological tolerance in transplantation. *Front Immunol.* 2015;6:438. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00438
20. Read S., Malmstrom 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. *J. Exp. Med.* 2000;192(2):295–302. DOI: 10.1084/jem.192.2.295
21. Qureshi O.S., Zheng Y., Nakamura K., Attridge K., Manzotti C., Schmidt E.M. et al. Trans-endocytosis of CD80 and CD86: a molecular basis for the cell-extrinsic function of CTLA-4. *Science.* 2011;332(6029):600–3. DOI: 10.1126/science.1202947
22. Takahashi T., Tagami T., Yamazaki S., Uede T., Shimizu J., Sakaguchi N. et al. Immunologic self-tolerance maintained by CD25(+) CD4(+) regulatory T cells constitutively expressing cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4. *J. Exp. Med.* 2000;192(2):303–10. DOI: 10.1084/jem.192.2.303
23. Fahlen L., Read S., Gorelik L., Hurst S.D., Coffman R.L., Flavell R.A. et al. T cells that cannot respond to TGF-beta escape control by CD4(+)CD25(+) regulatory T cells. *J. Exp. Med.* 2005;201(5):737–46. DOI: 10.1084/jem.20040685
24. Powrie F., Carlino J., Leach M.W., Mauze S., Coffman R.L. A critical role for transforming growth factor-beta but not interleukin 4 in the suppression of T helper type 1-mediated colitis by CD45RB(low) CD4+ T cells. *J. Exp. Med.* 1996;183(6):2669–74. DOI: 10.1084/jem.183.6.2669
25. Hara M., Kingsley C.I., Niimi M., Read S., Turvey S.E., Bushell A.R. et al. IL-10 is required for regulatory T cells to mediate tolerance to alloantigens in vivo. *J. Immunol.* 2001;166(6):3789–96. DOI: 10.4049/jimmunol.166.6.3789
26. Collison L.W., Workman C.J., Kuo T.T., Boyd K., Wang Y., Vignali K.M. et al. The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function. *Nature.* 2007;450(7169):566–9. DOI: 10.1038/nature06306
27. Gondek D.C., Lu L.F., Quezada S.A., Sakaguchi S., Noelle R.J. Cutting edge: contact-mediated suppression by CD4+CD25+ regulatory cells involves a granzyme B-dependent, perforin-independent mechanism. *J. Immunol.* 2005;174(4):1783–6. DOI: 10.4049/jimmunol.174.4.1783
28. Grossman W.J., Verbsky J.W., Tollefsen B.L., Kemper C., Atkinson J.P., Ley T.J. Differential expression of granzymes A and B in human cytotoxic lymphocyte subsets and T regulatory cells. *Blood.* 2004;104(9):2840–8. DOI: 10.1182/blood-2004-03-0859
29. Deaglio S., Dwyer K.M., Gao W., Friedman D., Usheva A., Erat A. et al. Adenosine generation catalyzed by CD39 and CD73 expressed on regulatory T cells mediates immune suppression. *J. Exp. Med.* 2007;204(6):1257–65. DOI: 10.1084/jem.20062512
30. Wood K.J., Sakaguchi S. Regulatory T cells in transplantation tolerance. *Nat. Rev. Immunol.* 2003;3(3):199–210. DOI: 10.1038/nri1027

Поступила 05.12.2021

**Информация об авторах/Information about the authors**

Джумабаева Болдурыз Толгонбаевна (Dzhumabaeva Boldukyz T.) — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения полиорганной патологии и гемодиализа НИИЦ гематологии