

МЕХАНИЗМЫ ИММУНОРЕГУЛЯЦИИ И ТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЙ ИММУНИТЕТ ПРИ ПЕРЕСАДКАХ РОГОВИЦЫ

Нероев В.В., Балацкая Н.В., Ченцова Е.В., Шамхалова Х.М.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца»
Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Резюме. На сегодняшний день трансплантация роговицы (кератопластика) относится к наиболее частым операциям по пересадкам солидных тканей в мире, и, в отличие от последних, эта форма вмешательства нередко выполняется без применения тканевого типирования и системной иммуносупрессии.

Высокая частота прозрачного приживления роговичного трансплантата (до 90% случаев), при условии отсутствия факторов риска, обусловлена особыми механизмами иммунной привилегии в переднем отрезке глаза (функционально-структурном объединении роговицы и передней камеры (ПК)), реализуемой посредством локальной и системной иммунорегуляции: феномена иммунного отклонения, связанного с ПК глаза (ACAID), компонентов внутренней жидкой среды – водянистой влаги ПК, обладающих иммуносупрессорными свойствами – IL-1ra, TSP-1, TGF- β 2, регуляторных белков системы комплемента, α -MSH (альфа-меланоцит стимулирующего гормона), VIP (вазоактивного интестинального пептида), индоламин 2,3-диоксигеназы (IDO), кальцитонин-ген-связанного пептида (CGRP), соматостатина и др.

Помимо ACAID и компонентов ВПК, вклад в поддержание иммунной привилегии (имеющей чрезвычайно важное значение для успешного исхода кератопластики) вносят и другие механизмы, поддерживаемые, в частности, иммунологически активными мембраноассоциированными молекулами клеток эндотелия роговицы PDL-1 (лигандом программируемой клеточной гибели 1), а также sVEGFR-1, sVEGFR-2, sVEGFR-3, участвующими в поддержании аваскулярности роговичной ткани. Нарушение иммунной привилегии роговицы создает условия для активации распознавания, включения эффекторных механизмов трансплантационного иммунитета и в дальнейшем с большой вероятностью может привести к развитию реакции тканевой несовместимости и помутнению кератотрансплантата.

Отторжение трансплантата может быть локализовано в любом из клеточных слоев роговицы, включая эпителий, строму и эндотелий. Отторжение эндотелия относится к наиболее тяжелой для зрительных функций форме, что обусловлено невозможностью восстановления эндотелиальных клеток роговицы, накоплением в ней воды вследствие нарушения функций эндотелиоцитов. Отторжение трансплантата клинически характеризуется его отеком и наличием воспалительных клеток, как циркулирующих в передней камере, так и в виде преципитатов на эндотелиальных клетках трансплантата.

Адрес для переписки:

Балацкая Наталья Владимировна
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр глазных болезней имени Гельмгольца»
Министерства здравоохранения РФ
105062, Россия, Москва,
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19.
Тел.: 8 (916) 976-61-27.
E-mail: balnat07@rambler.ru

Address for correspondence:

Balatskaya Natalia V.
Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
105062, Russian Federation, Moscow,
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19.
Phone: 7 (916) 976-61-27.
E-mail: balnat07@rambler.ru

Образец цитирования:

В.В. Нероев, Н.В. Балацкая, Е.В. Ченцова,
Х.М. Шамхалова «Механизмы иммунорегуляции
и трансплантационный иммунитет при пересадках
роговицы» // Медицинская иммунология, 2020. Т. 22,
№ 1. С. 61-76.
doi: 10.15789/1563-0625-MOI-1768
© Нероев В.В. и соавт., 2020

For citation:

V.V. Neroev, N.V. Balatskaya, E.V. Chentsova,
Kh.M. Shamkhalova "Mechanisms of immune regulation and
transplantation immunity in corneal transplants", *Medical
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2020,
Vol. 22, no. 1, pp. 61-76.
doi: 10.15789/1563-0625-MOI-1768
DOI: 10.15789/1563-0625-MOI-1768

С повышенным риском отторжения трансплантата роговицы ассоциирован ряд факторов, включая: степень воспаления и/или васкуляризации трансплантационного ложа (места размещения донорской роговицы), повторная кератопластика, аллосенсибилизация (вследствие других пересадок солидных органов, в том числе костного мозга, переливания крови, беременности и т. д.), аллергические и системные заболевания.

В настоящем обзоре проанализированы и систематизированы данные литературы, посвященной исследованиям факторов иммунной привилегии роговицы и феномена ACAID, их роли в формировании аллотолерантности при трансплантации роговицы, выделены основные условия, необходимые для запуска реакции тканевой несовместимости, обсуждаются механизмы аллогенного распознавания и эффекторной стадии иммунного ответа, деструкции роговичного аллотрансплантата.

Ключевые слова: роговица, ACAID, аваскулярность, трансплантация, аллоимунитет, Treg-лимфоциты, толерантность, кератопластика высокого риска, отторжение трансплантата

MECHANISMS OF IMMUNE REGULATION AND TRANSPLANTATION IMMUNITY IN CORNEAL TRANSPLANTS

Neroev V.V., Balatskaya N.V., Chentsova E.V., Shamkhalova Kh.M.

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

Abstract. At the present time, corneal transplantation (keratoplasty) is one of the most frequent modes of solid tissue transplants in the world. Unlike other kinds of transplants, corneal grafting is often performed without tissue typing and systemic immunosuppression.

High frequency of transparent corneal engraftment (up to 90% of cases) in the absence of risk factors is due to special immunoprivileged area in the anterior eye segment (functionally, a structural aggregation of the cornea and anterior chamber, AC) accomplished by local and systemic immunoregulatory mechanisms, i.e., phenomenon of immune deviation associated with anterior chamber of the eye (ACAID), components of the internal liquid medium, a watery moisture with immunosuppressive properties, e.g., IL-1ra, TSP-1, TGF- β 2, regulatory complement proteins, α -MSH (alpha-melanocyte stimulating hormone), VIP (vasoactive intestinal peptide), indolamine 2,3-dioxygenase (IDO), calcitonin-gene-bound peptide (CGRP), somatostatin, etc.

In addition to ACAID and liquid AC components, a contribution to the maintenance of immune privilege which is extremely important for a successful outcome of keratoplasty, is provided by other mechanisms, in particular, immunologically active membrane-associated molecules of corneal endothelium, i.e., PDL-1 (Programmed death ligand 1), and sVEGFR-1, sVEGFR-2, sVEGFR-3 involved in maintaining avascularity of the corneal tissue. Disturbances of the immune privilege of the cornea promotes activation of immune recognition with switching the effector mechanisms of transplantation immunity, thus leading to subsequent development of the tissue incompatibility reaction and clouding of transplanted cornea.

Graft rejection can be localized in any of the corneal cell layers, including epithelium, stroma, and endothelium. Endothelial rejection causes the most severe affection of visual functions, due to the inability of local endothelial recovery, and water accumulation due to the endothelial dysfunction. Graft rejection is clinically characterized by edema and the presence of inflammatory cells, either circulating in the anterior chamber, or forming precipitates on the graft endothelial cells.

A number of factors are associated with an increased risk of corneal graft rejection, including the degree of inflammation and/or vascularization of the transplant bed i.e., location of the donor cornea, repeated keratoplasty, allosensitization due to other cellular transplants, including bone marrow, blood transfusions, pregnancy, etc., as well as allergic and systemic diseases.

This review article considers and systematizes the data from the literature concerning studies of the factors determining the immune privileged state of cornea, and the ACAID phenomenon, their role in development of allotolerance in corneal transplantation, highlights the main conditions required for triggering the tissue incompatibility reactions, discusses the mechanisms of allogeneic recognition and effector stage of the immune response, destruction of corneal allografts.

Keywords: cornea, ACAID, avascularity, transplantation, alloimmunity, Treg lymphocytes, tolerance, high risk keratoplasty, transplant rejection

Введение

Первая успешная пересадка роговицы (кератопластика) выполнена более 100 лет и на сегодняшний день занимает лидирующие позиции среди проводимых операций по трансплантации солидных тканей во всем мире, является наиболее востребованным хирургическим вмешательством в офтальмологии [26].

Ежегодно в мире выполняется около 100 000 пересадок роговицы, в России – 5000 трансплантаций, из которых на долю проводимых в Москве приходится около 2500 операций в год [1]. Значимый рост числа пересадок роговицы обусловлен рядом факторов [26].

Во-первых, в связи с ростом количества банков донорских тканей в развивающихся странах отмечается увеличение доступности трансплантатов роговицы.

Во-вторых, пересадка всей роговицы (сквозная кератопластика) постепенно замещается трансплантацией ее отдельных слоев (ламеллярная кератопластика), позволяющей значительно сократить частоту отторжения донорского материала, вследствие снижения аллоантигенной нагрузки [4].

Ключевым прогностическим фактором приживления трансплантата остается статус ложа реципиента, в которое размещают трансплантат роговицы. Показано, что 2-летняя выживаемость трансплантата после сквозной кератопластики при наличии невазуляризованного и невоспаленного ложа реципиента (пациенты группы «низкого риска») составляет около 90% [79].

У пациентов «группы высокого риска» с воспалительной этиологией поражения роговицы и после неоднократных кератопластик вероятность неблагоприятного исхода аллотрансплантации может достигать более 50%, несмотря на максимально возможную локальную и системную иммуносупрессивную терапию [60]. Эти результаты значительно хуже, чем при трансплантации почек, сердца или печени.

Считают, что высокая частота успешного приживления трансплантата роговицы, наблюдаемого у реципиентов с низким риском отторжения не зависит от совместимости по антигенам МНС донора и проведения системной иммуносупрессивной терапии [60].

Однако, несмотря на наличие благоприятных исходов, в ряде случаев отторжение трансплантата роговицы остается ведущей причиной неуспеха пересадки роговицы [21].

Отторжение трансплантата может быть локализовано в любом из клеточных слоев рого-

вицы, включая эпителий, строму и эндотелий. Отторжение эндотелия относится к наиболее тяжелой для зрительных функций форме, что обусловлено невозможностью восстановления эндотелиальных клеток роговицы и развитием ее отека вследствие нарушения функций. Отторжение трансплантата клинически характеризуется его отеком и наличием воспалительных клеток, как циркулирующих в передней камере, так и в виде преципитатов на эндотелиальных клетках трансплантата.

С повышенным риском отторжения трансплантата роговицы ассоциирован ряд факторов, включая: степень воспаления и/или васкуляризации трансплантационного ложа (места размещения донорской роговицы), повторная кератопластика, аллосенсибилизация (вследствие других пересадок солидных органов, в том числе костного мозга, переливания крови, беременности и т. д.), аллергические и системные заболевания [57]. В обзоре А. Amouzeга и соавт. приводятся сводные данные о факторах, ассоциированных с иммунной и ангиогенной привилегией роговицы (табл. 1) [3]. Детально данные факторы будут рассмотрены ниже.

Иммунная привилегия роговицы и ее влияние на трансплантационный иммунитет

Термин «иммунная привилегия» был впервые предложен Р. Medawar в конце 1940-х годов, после того как он обратил внимание на длительное выживание аллотрансплантатов кожи, помещенных в переднюю камеру глаза (ПК) [52]. Автор назвал обнаруженное им явление «иммунологической неосведомленностью» (immunological ignorance) – пассивным процессом изоляции чужеродных антигенов в ПК, которое объяснил отсутствием дренирующих лимфатических сосудов.

Позднее, в 1970-е годы, Kaplan H. и Streilein J. продемонстрировали, что феномен, описанный П. Медавара, по сути, является результатом активного и «девиантного» системного супрессивного иммунного ответа на антигены, помещенные в переднюю камеру глаза [46, 60].

Данное явление получило название иммунного отклонения, связанного с передней камерой глаза – ACAID (Anterior chamber-associated immune deviation) [73].

ACAID – форма иммунологической толерантности к антигенам, попадающим в переднюю камеру глаза, которая заключается в подавлении антиген-специфической реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) при одновременной стимуляции гуморального иммунитета с продукцией антител, не фиксирующих комплекс [72, 78].

ТАБЛИЦА 1. ФАКТОРЫ, ВОВЛЕЧЕННЫЕ В ИММУННУЮ И АНГИОГЕННУЮ ПРИВИЛЕГИЮ РОГОВИЦЫ*

TABLE 1. FACTORS INVOLVED IN IMMUNE AND ANGIOGENIC PRIVILEGE OF THE CORNEA*

Фактор Factor	Функция Function
Ангиостатин Angiostatin	Ингибирует пролиферацию сосудистых эндотелиальных клеток Inhibits vascular endothelial cell (VEC) proliferation
α -MSH	Подавляет продукцию $IFN\gamma$ Т-клетками, способствует развитию Tregs Suppresses $IFN\gamma$ production by T cells, promotes Treg development
CGRP	Подавляет продукцию NO макрофагами Suppresses NO production by macrophages
CRP	Ингибирует активацию системы комплемента Inhibits activation of the complement system
Эндостатин Endostatin	Способствует апоптозу сосудистых эндотелиальных клеток Promotes VEC apoptosis
Fas Ligand	Способствует апоптозу PMNs и Т-клеток Promotes apoptosis of PMNs and T cells
IDO	Способствует апоптозу Т-клеток, подавляет пролиферацию НК-клеток Promotes T cell apoptosis, suppresses NK cell proliferation
IL-1ra	Подавляет миграцию APC Suppresses APC migration
MIF	Подавляет НК-опосредованный цитолиз MHC класса I негативных клеток Inhibits NK cell-mediated cytolysis of MHC class I ⁻ cells
PDL-1	Способствует апоптозу Т-клеток, ингибирует пролиферацию Т-клеток и продукцию $IFN\gamma$ Promotes T cells apoptosis, inhibits T cells proliferation and $IFN\gamma$ production
PEDF	Подавляет экспрессию VEGF Suppresses VEGF expression
TGF- β	Подавляет НК-опосредованный цитолиз MHC класса I негативных клеток, подавляет активацию Т-клеток Inhibits NK cell-mediated cytolysis of MHC class I ⁻ cells, suppresses T cell activation
TRAIL	Способствует апоптозу Т-клеток и пролиферации Tregs Promotes T cell apoptosis and proliferation of Tregs
TSP-1	Подавляет созревание и миграцию APC и аллосенсибилизацию Т-клеток Inhibits APC maturation and migration, and T cell allosensitization
VEGFR-1	Подавляет митогенную активность VEGF-A в отношении VECs Inhibits the mitogenic activity of VEGF-A on VECs
VEGFR-2	Подавляет ангиогенную активность VEGF-C Inhibits the angiogenic activity of VEGF-C
VEGFR-3	Подавляет гемангиогенез и лимфангиогенез, маскируясь под несигнальные рецепторы VEGF-C и VEGF-D Inhibits hemangiogenesis and lymphangiogenesis, decoy nonsignaling receptor for VEGF-C and VEGF-D
VIP	Подавляет активацию и пролиферацию Т-клеток Suppresses T cell activation and proliferation

Примечание. * – воспроизведено из [3].

Note. *, reprinted from [3].

В эксперименте на грызунах было показано, что F4/80⁺ антигенпрезентирующие клетки глаза, захватывая антигены в передней камере, через Шлеммов канал попадают в кровоток и мигрируют в краевую зону селезенки, где взаимодействуют с CD4⁺Т-лимфоцитами, $\gamma\delta$ Т-клетками, В- и НК-клетками, приводя к образованию двух групп антиген-специфических регуляторных Т-клеток (Tregs): CD4⁺CD25⁺Tregs и CD8⁺Tregs [78].

Принципиальная схема ACAID представлена на рисунке 1.

При сквозной кератопластике ортотопические аллотрансплантаты (слой эндотелиальных клеток роговицы) находятся в прямом контакте с передней камерой, и было высказано предположение, что антигены роговицы попадают в ПК во время трансплантации и вызывают ACAID [55].

В дальнейшем оно было подтверждено экспериментами Sonoda Y. и Streilein J.W., которые в модели на мышях с длительно сохраняющимися ортотопическими аллотрансплантатами роговицы показали антиген-специфическое подавление ГЗТ, напоминавшее ACAID [70]. Косвенное подтверждение получено в работах, продемонстрировавших, что отмена ACAID спленэктомией приводила к значительному увеличению отторжения донорского роговичного трансплантата [56].

Известно, что для индукции ACAID, помимо $\alpha\beta$ Т-лимфоцитов, требуются по меньшей мере еще две другие субпопуляции Т-клеток: $\gamma\delta$ Т- и НКТ-лимфоциты. Интересно, что у мышей, лишенных какой-либо из вышеуказанных популяций клеток, происходит аннулирование ACAID и резкое усиление иммунного отторжения аллотрансплантатов роговицы [68, 69].

В эксперименте, посвященном влиянию ACAID на пересадку роговицы, было показано, что индукция ACAID при интраокулярном введении аллогенных лимфоцитов в переднюю камеру глаза перед кератопластикой приводит к значительному улучшению приживления трансплантата роговицы у крыс [66].

Помимо иммунологической толерантности, индуцируемой ACAID, вклад в поддержание иммунной привилегии (имеющей чрезвычайно важное значение для успешного исхода кератопластики) вносят и другие механизмы.

Клетки роговицы (эндотелиального, эпителиального слоев) конститутивно синтезируют ряд мембраносвязанных молекул, защищающих ее от факторов воспаления, в частности через прямой контакт с активированными лимфоцитами.

Лиганд программируемой гибели клетки 1 – PDL-1 (Programmed death ligand 1) – это проапоп-

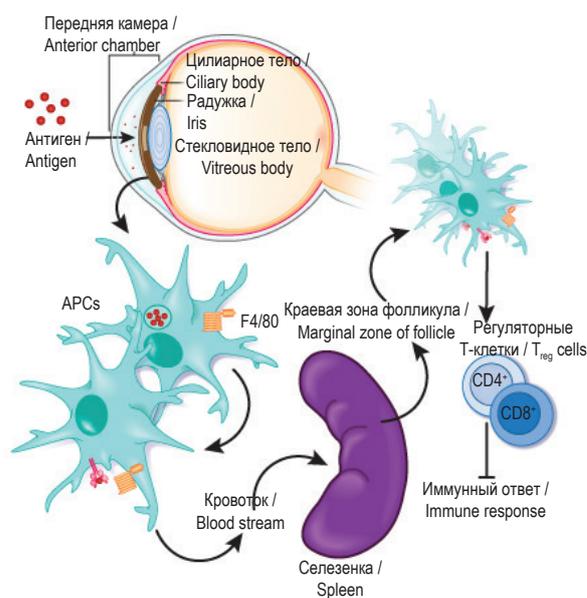


Рисунок 1. Схема ACAID

Примечание. Antigen – антиген, anterior chamber – передняя камера, ciliary body – цилиарное тело, iris – радужка, vitreous body – стекловидное тело, APCs – антигенпрезентирующие клетки, F4/80 – специфический маркер АПК, blood stream – кровоток, spleen – селезенка, marginal zone of follicle – краевая зона фолликула, T_{reg} cells – регуляторные Т-клетки, immune response – иммунный ответ. Воспроизведено с: https://mutagenetix.utsouthwestern.edu/phenotypic/phenotypic_rec.cfm?pk=116.

Figure 1. ACAID mechanism

Note. APCs, antigen-presenting cells; F4/80, macrophage-specific marker; T_{reg} cells, regulatory T cells. Reprinted from: https://mutagenetix.utsouthwestern.edu/phenotypic/phenotypic_rec.cfm?pk=116.

тотическая молекула, высокие уровни экспрессии которой наблюдают в эндотелии роговицы человека [40, 67]. Взаимодействие PDL-1 с рецептором PD-1 на поверхности Т-клеток приводит к ингибированию пролиферации Т-клеток, индукции апоптоза и ингибированию продукции IFN γ и, как следствие, лучшему приживлению трансплантата роговицы [67, 75, 89]. В недавних работах по экспериментальной кератопластике выявлены PDL-1-зависимые механизмы, способствующие выживанию донорской роговичной ткани. Так, истощение PDL-1 у реципиентов приводило к значительно более сильному непрямоу праймированию Т-клеток и быстрому отторжению трансплантата по сравнению с интактными животными [67]. Вместе с тем удаление PDL-1 из донорской ткани существенно не влияло на непрямоу аллогенное распознавание, но способствовало повышенной аллореактивной инфильтрации Т-клеток и отторжению трансплантата [67].

Антагонист рецептора интерлейкина-1 (IL-1ra) постоянно продуцируется и является постоянным компонентом ВПК здорового глаза, активно поддерживает АСАИД. В экспериментальной кератопластике были выделены два механизма, которые объяснили IL-1ra-зависимую блокировку аллоиммунитета и отторжения трансплантата через активное подавление сенсбилизации (праймирования аллодеструктивных клеток Th1) и/или формирование антиген-специфической толерантности (АСАИД) к донорским антигенам. Также было показано, что топическое введение IL-1ra стимулировало приживание донорских роговиц как в группе с низким, так и высоким риском его отторжения в эксперименте [84].

Тромбоспондин-1 (TSP-1) представляет собой гликопротеин, принадлежащий к семейству эволюционных высококонсервативных кальций-связывающих белков.

В глазу TSP-1 экспрессируется несколькими клеточными типами, а также обнаруживается во внутриглазных жидкостных средах ВПК и стекловидном теле. Известно, что этот белок поддерживает иммуносупрессирующие свойства ВПК, в частности через контроль продукции TGF- β 1 эпителием радужки, эндотелиальными клетками и АПК роговицы.

Более высокая частота отторжения трансплантата наблюдалась у null TSP-1 мышей по сравнению с животными дикого типа [63]. В ходе моделирования кератопластики в условиях воспаления было показано, что TSP-1, синтезируемый АПК, ингибирует созревание последних, регулирует миграцию в дренирующие лимфатические узлы и подавляет их способность к прямому праймированию Т-клеток [63, 65].

Клетки эпителия и эндотелия роговицы конститутивно экспрессируют проапоптотическую молекулу FasL (CD95L). Взаимодействие FasL с Fas (CD95) на поверхности мембран воспалительных клеток (нейтрофилов и эффекторных Т-клеток) приводит их к апоптотической гибели, способствуя выживанию донорской роговичной ткани [74].

Другим значимым трансмембранным белком, также конститутивно экспрессируемым клетками роговицы, является TRAIL (иначе Apo2L) – родственный фактору некроза опухоли лиганд, индуцирующий апоптоз (Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand) [50].

TRAIL вовлекается в процесс апоптоза активированных Т-клеток и стимулирует пролиферацию антиген-специфичных регуляторных Т-лимфоцитов [43].

Несмотря на отсутствие в доступной литературе данных о прямой ассоциации экспрессии TRAIL с выживанием роговичного трансплантата, в одной из работ было продемонстрировано, что трансфекция донорских мышинных роговиц аденовирусом, содержащим ген TRAIL, приводила к значимому улучшению приживания кератотрансплантата [43, 81].

Помимо описанных выше молекулярных факторов ВПК, во внутриглазной жидкости определяют ряд других растворимых иммунорегуляторных молекул, включая TGF- β 2, регуляторные белки системы комплемента, альфа-меланоцит стимулирующий гормон (α -MSH), вазоактивный интестинальный пептид (VIP), кальцитонин-ген-связанный пептид (CGRP), соматостатин, а также индоламин 2,3-диоксигеназу (IDO). Данные факторы участвуют в индукции толерантности иммунокомпетентных клеток, регуляции АПК, ингибировании комплемента и клеточного лизиса, опосредованного NK-клетками [20, 54, 62, 85].

Аваскулярность роговицы: лимфо- и ангиогенная привилегия

В связи с отсутствием в роговице кровеносных и лимфатических сосудов перемещение иммунных клеток между роговицей и системным кровотоком/лимфоидными органами ограничено. Данная «привилегия» поддерживается за счет экспрессии ряда антилимфо- и антиангиогенных факторов.

Эпителий роговицы продуцирует растворимую рецепторную форму sVEGFR-1, связывающий VEGF-A, таким образом, ингибируя митогенный эффект последнего в отношении клеток эндотелия сосудов. Так же и sVEGFR-3 (несигнальный), конститутивно экспрессируемый клетками эпителия роговицы, проявляет антиангиогенную активность в качестве рецептора-ловушки для VEGF-C и VEGF-D, тем самым подавляя рост не только кровеносных, но и лимфатических сосудов [34]. В ходе эксперимента в модели на мышах было показано, что введение sVEGFR-3 приводило к блокаде лимфангиогенеза через 2 недели после кератопластики и значительному увеличению выживаемости аллотрансплантата по сравнению с контрольной группой животных [29].

Эпителиальные клетки и строма роговицы также секретируют растворимую форму sVEGFR-2, которая блокирует VEGF-C и предотвращает лимфангиогенез, не влияя на рост кровеносных сосудов [2]. Показано, что у мышей, не способных экспрессировать sVEGFR-2 при рождении, развивались роговицы с обильной сетью лимфа-

тических сосудов при отсутствии роста кровеносной сети. Интракорнеальное введение растворимого VEGFR-2 ингибировало образование лимфатических сосудов у нормальных мышей и значительно увеличивало выживаемость аллотрансплантата роговицы, даже если в ложе роговичного трансплантата имелась плотная сеть кровеносных сосудов, индуцированная операционными швами [2].

Лимфогенез лишает ткань роговицы ее иммунной привилегии, предоставляя возможность миграции АПК к регионарному лимфатическому узлу, где они индуцируют активацию и клональную экспансию антиген-специфических Т-клеток.

Следует отметить, что в роговице экспрессируются и другие ангиогенные факторы, такие как: ангиостатин, ингибирующий пролиферацию и миграцию клеток эндотелия сосудов [31], эндостатин, блокирующий митогенную активность VEGF-A в отношении клеток эндотелия сосудов и стимулирующий их апоптоз [48], фактор пигментного эпителия PEDF (Pigment epithelium-derived factor), синтезируемый также клетками эндотелия роговицы, регулирующий экспрессию VEGF-A по принципу обратной связи [51], описанный выше TSP-1, способный ингибировать гемангиогенез/лимфангиогенез через индукцию апоптоза клеток эндотелия кровеносных сосудов и CD36-зависимой отрицательной регуляции VEGF-C [25].

Субконъюнктивальное введение эндостатина у мышей перед пересадкой роговицы ингибирует неоваскуляризацию трансплантата и инфильтрацию Т-клеток, что приводит к значимому улучшению приживления трансплантата [77].

Антиангиогенная активность отмечена также для PDL-1. Так, индуцированное наложением швов воспаление роговицы у мышей-нокаут по PDL-1 приводило к более значимому ангиогенному ответу и более высоким уровням экспрессии мембранных VEGFR-2 по сравнению с мышами дикого типа [44].

Изменения микроокружения роговицы вследствие обширной травмы, воспалительного деструктивного процесса с активацией лимфо- и ангиогенеза ведут к срыву основных регуляторных механизмов поддержания иммунной привилегии переднего отрезка глаза.

Все это является важным условием для включения распознавательных и эффекторных механизмов трансплантационного иммунитета при пересадках роговицы и в дальнейшем с большой вероятностью может привести к развитию реак-

ции тканевой несовместимости и помутнению кератотрансплантата.

Роль антигенов гистосовместимости в развитии аллоимунитета при трансплантации роговицы. МНС-типирование

Клетки всех слоев роговой оболочки, включая эпителиальные, клетки стромы и эндотелия, экспрессируют антигены МНС I класса. Молекулы МНС класса II в здоровой роговице экспрессируются только на ДК периферии, в то время как популяции дендритных и миелоидных клеток центральной зоны лишены этой экспрессии. Воспалительный стресс, как показывают исследования, способен активировать дендритные и эпителиальные клетки роговицы и стимулировать экспрессию МНС II класса в большинстве из них [20].

Известно, что в тактике клинической трансплантации солидных органов решающую роль играют два важных момента – подбор доноров максимально совместимых по генам HLA (МНС) и иммуносупрессия, однако указанные методы в практике пересадки роговицы применяются достаточно редко.

Несмотря на то, что еще в 70-х годах прошлого века был проведен целый ряд исследований эффективности HLA-типирования для профилактики развития отторжения роговичного трансплантата, единого мнения по данному вопросу в настоящее время нет. Результаты этих работ достаточно противоречивые: в некоторых из них представлены доказательства необходимости подбора совместимых доноров, особенно при кератопластике высокого риска [44], в других, как, например, в крупном рандомизированном исследовании эффективности HLA-типирования при пересадке роговицы CCTS (Collaborative corneal transplantation studies), не было показано существенной значимости этой процедуры [79].

По данным Reinhard T. и соавт., основными причинами неоднозначных результатов многоцентровых исследований, выполненных в прошлом, являются различные хирургические методы, отсутствие дифференциации в ситуациях кератопластики высокого риска и ошибки при HLA-типировании [61].

Эти же авторы провели собственное исследование эффективности подбора совместимых доноров по HLA I и II классов (A, B, DR) в однородной выборке из 398 пациентов при проникающей кератопластике низкого риска с использованием современных методов типирования (с соблюдением контроля качества), серологических для МНС I (локусы A и B) и молекулярно-генетических для МНС класса II (локус DR).

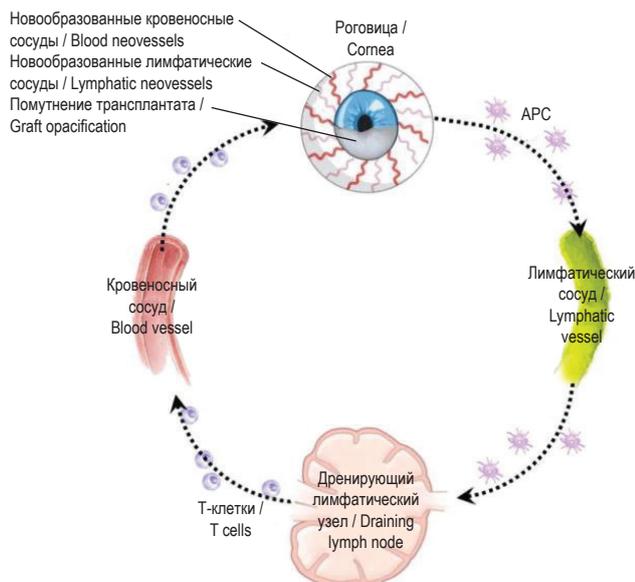


Рисунок 2. Механизм иммунного ответа на аллотрансплантат при кератопластике

Примечание. Cornea – роговица, APC – антигенпрезентирующие клетки, lymphatic vessel – лимфатический сосуд, draining lymph node – дренирующий лимфатический узел, T cells – Т-клетки, blood vessel – кровеносный сосуд, blood neovessels – новообразованные кровеносные сосуды, lymphatic neovessels – новообразованные лимфатические сосуды, graft opacification – помутнение трансплантата. Воспроизведено из [12].

Figure 2. Mechanism of alloimmune response in corneal transplantation

Note. APC, antigen-presenting cells. Reprinted from [12].

Было показано, что выживаемость трансплантата в чистом виде без отторжения в группе реципиентов, максимально совместимых с донором (имеющих число несоответствий 0-2), составила 91% и была статистически значимо выше по сравнению с таковой во II группе пациентов, где количество несоответствий по МНС локусам A/B/DR было в 2-3 раза больше [61].

Похожие результаты были получены в другом, практически аналогичном исследовании, но выполненном в условиях кератопластики высокого риска: здесь авторы также продемонстрировали статистически значимое, более длительное выживание роговичных трансплантатов у реципиентов с наименьшим количеством несоответствий по антигенам HLA-DR с донором [7].

Роль минорных антигенов гистосовместимости при проникающей кератопластике, в том числе и высокого риска, в эксперименте на грызунах была продемонстрирована в работах Streilein J. и соавт. [72].

Результаты анализа большого объема клинического материала, проведенного Bohringer D.,

показали, что при совпадении донорского материала по минорному HLA-A1/HY с реципиентом выживаемость трансплантата достигла в 88% случаев, что было значимо выше, чем в группе пациентов, несовместимых по этому антигену с донорами [10].

В целом, несмотря на достаточное количество данных, доказывающих, что определение доноров, совместимых по МНС II с реципиентом, может повысить выживаемость роговичного трансплантата у пациентов с высоким риском его отторжения, высокая стоимость процедуры типирования и отсутствие единого мнения о ее эффективности нуждаются в проведении больших рандомизированных клинических испытаний с применением современных молекулярно-биологических методов типирования.

Значимость прямого и непрямого механизмов аллогенного распознавания

Отторжение кератотрансплантата представляет собой сложный процесс, при котором изменения микроокружения роговицы, взаимодействие между клетками врожденной и приобретенной иммунной защиты приводят к разрушению донорской роговичной ткани.

Известно, что умеренное повышение экспрессии провоспалительных медиаторов и молекул адгезии является закономерным тканевым ответом на оперативное вмешательство при кератопластике даже в отсутствие факторов риска [32, 87].

Активное воспаление приводит к повышенной экспрессии белков МНС II класса и коstimулирующих молекул CD80 (B7-1), CD86 (B7-2) и CD40 на поверхности как инфильтрирующих (реципиента), так и резидентных (донора) АПК роговицы.

В таких условиях АПК роговицы донора, в норме не стимулирующие Т-клетки, становятся более активными в отношении презентации аллоантигенов и праймирования наивных Т-лимфоцитов в Th1-эффекторы, основные медиаторы острого отторжения трансплантата роговицы [35]. Помимо этого, индуцированный активным воспалительным процессом синтез молекул адгезии и хемоаттрактантных цитокинов способствует мобилизации АПК реципиента из перикорнеальной лимбальной сосудистой сети в сторону трансплантата роговицы [35].

Воспалительный процесс в роговице, в норме являющейся аваскулярной тканью, приводит к формированию новообразованных кровеносных и лимфатических сосудов [2, 28, 29], способствуя миграции АПК в дренирующие лимфатические узлы и праймированию Т-лимфоцитов [20].

Накопление провоспалительных цитокинов, активная экспрессия молекул адгезии ICAM-1, хемоаттрактантных медиаторов CCL-2, CCL-20 усиливают инфильтрацию роговичной ткани клетками врожденной иммунной системы, стимулирующих лимфангиогенез за счет продукции VEGF-C и VEGF-D [12]. На рисунке 2 представлен механизм аллоиммунного ответа при кератопластике [12].

VEGF-C, в свою очередь, как было показано, через взаимодействие с мембранным VEGFR-3, экспрессируемым АПК в процессе их созревания, стимулирует миграцию последних в лимфоидные органы [19]. Миграция АПК по афферентному пути также зависит от взаимодействия между рецептором CCR7 на их поверхности и лиганда CCL21, усиленно экспрессируемого клетками эндотелия лимфатических сосудов при воспалении [45].

Роль лимфатических сосудов для развития аллосенсибилизации подтверждается значимо более высокими показателями миграции АПК и большой частотой отторжения кератотрансплантата при наличии ложа с новообразованными сосудами, особенно лимфатическими, по сравнению с аваскулярными [6]. Более того, ограничение доступа АПК к дренирующим лимфатическим узлам после ипсилатеральной цервикальной лимфаденэктомии перед трансплантацией роговицы приводило к значимому улучшению приживления трансплантата у мышей. Данный факт подтверждает роль лимфатической системы в усилении аллосенсибилизации [86].

Аллосенсибилизация, или праймирование, Т-лимфоцитов происходит по двум основным механизмам. Прямой механизм аллосенсибилизации включает презентирование аллоантигенов Т-лимфоцитам реципиента (чаще всего CD8⁺), активно привлекаемым АП клетками донора (иначе называемыми лейкоцитами-«пассажирами») [42].

При непрямом пути резидентные АП клетки периферических слоев роговицы (трансплантационного ложа реципиента) презентуют донорские АГ в контексте собственных МНС Т-лимфоцитам в дренирующих лимфатических сосудах [42]. Ранее не прямой путь аллосенсибилизации рассматривали как основную, если не единственную, форму иммунного ответа на все трансплантаты роговицы [64]. Вместе с тем наличие в роговице популяций клеток костномозгового происхождения, экспрессирующих МНС класса II в условиях воспалительного процесса и функционально готовых к процессингу

и презентации антигена, позволило переосмыслить роль прямого прайминга Т-лимфоцитов при трансплантации роговицы [36].

Более того, накопленное достаточное количество данных позволило предположить, что соотношение прямого и непрямого пути аллогенного распознавания в значительной мере зависит от клеточного микроокружения ложа трансплантата [42]. При наличии невоспаленного ложа с минимальной экспрессией молекул МНС не прямой путь остается основным. Напротив, воспалительный процесс и высокий уровень экспрессии МНС, костимулирующих молекул антигенпрезентирующими клетками являются детерминирующими для развития прямого пути аллосенсибилизации [42].

Эффекторные иммунные клетки и механизмы деструкции роговичного трансплантата

CD4⁺Th1-клетки, продуцирующие IFN γ , принято рассматривать как преобладающие эффекторные клетки в развитии реакции тканевой несовместимости при пересадках роговицы [39], однако механизмы, с помощью которых Th1-клетки опосредуют отторжение трансплантата, не выяснены.

Показано, что аллореактивные CD4⁺T-клетки способны индуцировать апоптотическую гибель эндотелиальных клеток роговицы в эксперименте [15]. Вместе с тем блокировка пути Fas/FasL не приводила к ингибированию апоптоза клеток роговицы, опосредованного CD4 Т-лимфоцитами [39]. Высокие уровни экспрессии IFN γ и IL-2 в роговице при ее отторжении свидетельствовали о важной роли Th1-клеток при отторжении трансплантата роговицы, однако при введении анти-CD4 антител мышам в условиях экспериментальной кератопластики более чем в трети случаев наблюдали отторжение трансплантата; аналогичные результаты отмечены при пересадках роговицы мышам-нокаутам по CD4⁺: в этом случае реакция тканевой несовместимости развивалась у 45% животных. Эти данные указывают на существование независимых от CD4-механизмов, участвующих в отторжении трансплантата [82]. Кроме того, исследования, посвященные временной динамике отторжения кератотрансплантата у мышей-нокаут по IFN γ , демонстрировали, что реакция тканевой несовместимости развивалась только у 70% животных при МНС-несоответствии пары донор – реципиент и не отмечена ни в одном из случаев полного совпадения, что также может свидетельствовать о наличии других механизмов реакции отторжения трансплантата [82].

В течение длительного времени считалось, что «отклонение» вектора поляризации в сторону развития Th2-аллоиммунного ответа способствует приживлению аллотрансплантата роговицы.

Этому способствовали исследования Yamada и соавт., которые показывали, что «девиация» аллоиммунного ответа в сторону Th2-фенотипа улучшала приживление ортотопического трансплантата роговицы у мышей в условиях экспериментальной кератопластики высокого риска [83].

Однако другие работы представили более высокую частоту отторжения трансплантата роговицы у пациентов с atopическим (аллергическим) конъюнктивитом, при котором также происходит активация Th2-иммунного ответа [8].

Также показано, что отторжение трансплантата роговицы у мышей-нокаутов по $IFN\gamma$ характеризуется наличием эозинофильных инфильтратов роговицы и потенцируется Th2 [37].

Несмотря на то, что существует общее мнение о том, что Th1-клетки являются главными эффекторами острого отторжения роговичного трансплантата, очевидно, что деплеция $CD4^+$ Т-клеток и $IFN\gamma$ не приводит к полному подавлению аллореактивности, что, в свою очередь, свидетельствует о наличии других эффекторных путей, включающих, в частности, Th2-клетки [8].

Роль Th17-лимфоцитов, вовлеченных в патогенез ряда аутоиммунных заболеваний (в том числе и органа зрения) [13, 27], хорошо известна также в трансплантационной иммунологии, в частности, доказано участие этих клеток в отторжении трансплантатов при пересадках солидных органов, а также в реакции «трансплантат против хозяина» [47].

На моделях ортотопической трансплантации роговицы у мышей показано, что Th17-клетки вовлекаются на ранних стадиях развития реакции тканевой несовместимости, в то время как Th1-клетки, продуцирующие $IFN\gamma$, в основном подключаются на более поздних сроках и имеют решающее значение при окончательном отторжении роговичного трансплантата [18, 47].

Предполагают, что пролимфоангиогенная активность Th17/IL-17, продемонстрированная в модели аутоиммунного воспалительного заболевания глазной поверхности на мышах [14], препятствует выживанию трансплантата при ортотопической пересадке роговицы.

Вместе с тем у 90% мышей-нокаутов по IL-17 и животных, которым вводили анти-IL-17 антитела, отмечено отторжение аллотрансплантата роговицы [18, 22].

Интересно, что дефицит IL-17 замедляет развитие отторжения и стимулирует экспрессию цитокинов Th2-типа, IL-4, IL-5 и IL-13 [18].

Эти данные, наряду с наблюдениями за частотой отторжения трансплантата роговицы у мышей, нокаутированных по $IFN\gamma$, свидетельствуют, что выключение Th1- и Th17-путей приводит к смещению в сторону Th2-опосредованного иммунного ответа, способного играть отрицательную роль в выживании донорской ткани [18, 22].

В одной из работ было показано, что IL-17 стимулирует образование $CD4^+CD25^+FoxP3^+$ антиген-специфических регуляторных Т-клеток в трансплантатах роговицы и необходим для проявления их иммуносупрессивной функции в отношении эффекторных $CD4^+$ Т-клеток [23].

Исследования, посвященные изучению роли $CD8^+$ цитотоксических Т-лимфоцитов в отторжении трансплантата, представили также противоречивые результаты.

Так, в одних работах показана роль аллоспецифических $CD8^+$ Т-клеток при высоком риске отторжения трансплантата, в то время как другие авторы сообщают, что отторжение донорской ткани происходило неизменно как в группе мышей с дефицитом перфорина, так и у животных с деплецией $CD8^+$ Т-лимфоцитов [59].

В целом результаты показывают, что ответ $CD8^+$ Т-клеток не является абсолютно необходимым для реакции отторжения роговичного трансплантата.

Несмотря на праймирование $CD8^+$ Т-клеток, последние, по данным Boisgerault F., не способны привести к отторжению аллогенной роговичной ткани [11].

Считают, что в развитие реакции тканевой несовместимости при трансплантации роговицы вовлечены также $CD4^+CD8^-$ лимфоциты, или двойные негативные Т-клетки [58]. Так, адаптивный перенос $CD4^+CD8^-$ клеток SCID мышам приводил к развитию острой реакции отторжения роговичного трансплантата [58]. Однако точная роль двойных негативных Т-лимфоцитов в отторжении трансплантата остается неясной.

Регуляторные иммунные клетки: индукция аллогенной толерантности и приживление трансплантата роговицы

Одной из основных задач трансплантационной иммунологии является индукция донор-специфической толерантности, которая устраняет необходимость в иммуносупрессивной терапии и способствует выживанию трансплантата. Потенциальными кандидатами для индукции аллотолерантности при пересадке роговицы могут выступать толерогенные антиген-специ-

фичные регуляторные Т-лимфоциты (Tregs) и дендритные клетки (ДК) [38].

Показано, что нечувствительные к матурации (созреванию) толерогенные дендритные клетки, экспрессирующие пониженные уровни МНС II и костимулирующих молекул, участвуют в подавлении аллоиммунитета и способствуют выживанию трансплантатов солидных органов [53, 90].

Исследования с использованием мышинной модели сквозной кератопластики показали, что введение донорских толерогенных ДК реципиенту перед пересадкой роговицы повышает количество FoxP3^{hi}Tregs лимфоцитов и значительно улучшает приживление трансплантата [80].

Результаты недавнего исследования показывают, что потенциальный эффект толерогенных ДК-клеток на приживление трансплантата роговицы опосредован активной пролиферацией экспрессирующих CTLA-4 Tregs [88].

В связи с тем, что толерогенные ДК стимулируют аллотолерантность посредством увеличения количества Tregs, большинство исследований сосредоточены на модификации функции этой субпопуляции для обеспечения приживления трансплантата [33].

Целый ряд работ представил убедительные доказательства способности аллоспецифических Tregs подавлять гиперчувствительность замедленного типа и повышать выживаемость трансплантатов роговицы в условиях экспериментальной кератопластики [24, 33]. Образование и экспансия Tregs в трансплантате роговицы осуществляются посредством активации экспрессируемого в роговичной ткани GITRL-лиганда, связывающего индуцированный глюкокортикоидами рецептор фактора некроза опухоли (glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor ligand) [40]. Исследования функции Tregs показали, что осуществляемая Treg супрессия эффекторных Т-клеток зависит от контакта и опосредуется мембраносвязанными GITRL и CTLA-4 [24]. Экспрессия указанных молекул, а также FoxP3 на Tregs регулируется IL-17, необходимым для образования этих клеток; применение анти-IL-17 антител в 90% случаев приводило к отторжению трансплантата роговицы [24].

Результаты работ, посвященных особенностям выживания трансплантатов солидных органов (почек) продемонстрировали, что их успешное приживление ассоциировалось со значимым повышением количества Tregs как в материале донора, так и в дренирующих лимфатических узлах [9].

В аналогичном исследовании Chauhan S., выполненном в условиях экспериментальной ке-

ратопластики, не было отмечено значимых различий между группами животных с успешным приживлением трансплантата и отторжением донорского материала, однако выявлены более высокие уровни экспрессии FoxP3 в Tregs дренирующих лимфатических узлов при благополучных исходах пересадок роговицы, значимо отличающиеся от таковых у реципиентов при развитии реакции отторжения трансплантата [17].

В этой же работе был сделан очень важный вывод, подтвержденный в дальнейшем Arvey A., о том, что функциональная активность Tregs связана с выживанием аллотрансплантата и зависит от экспрессии ими FoxP3: FoxP3^{hi}Tregs более склонны к подавлению пролиферации Т-клеток и образованию регуляторных иммуносупрессивных факторов роста IL-10 и TGF-β [5, 17].

При детальном исследовании взаимодействия Tregs и АПК при пересадках роговицы было обнаружено, что в случаях успешного приживления донорского материала Tregs локализовались в тесной близости к АПК паракортикальной зоны дренирующих лимфатических узлов и демонстрировали высокий уровень экспрессии CCR7 (CCR7^{hi}Tregs), напротив, при отторжении трансплантата эти клетки отличались пониженной экспрессией CCR7 и находились в меньшем контакте с АПК [16].

CCR7^{hi}Tregs обладают более значимым ингибиторным эффектом в отношении пролиферации Т-клеток, отличаются способностью к повышенной секреции иммуносупрессорных цитокинов. Стимуляция Tregs с помощью CCL21 в эксперименте *in vitro*, как было показано Chauhan и соавт., приводит к положительной регуляции экспрессии CCR7 и улучшает хоминг-эффект Tregs в дренирующие лимфатические узлы, что значительно улучшает приживление трансплантата роговицы [16].

В недавнем исследовании при кератопластике в эксперименте Tahvildari и соавт. обнаружено, что дисфункцию Treg можно предотвратить при системном введении небольших доз IL-2. Так, инъекции низких доз IL-2 мышам с высоким риском отторжения трансплантата приводили к экспансии и повышению функциональной активности Tregs, снижению лейкоцитарной инфильтрации аллогенной роговицы и значительному улучшению ее приживления [76].

Новым концептуальным взглядом в современной иммунологии, привлекающим в последнее время повышенное внимание, является состояние функциональной нестабильности Tregs, или «пластичности Tregs», в условиях воспалительного микроокружения. Показано, что при

наличии воспаления экспрессия FoxP3 в Tregs нестабильна, а сами клетки приобретают (демонстрируют) фенотип патогенной эффекторной Т-клетки памяти и продуцируют IFN γ , и некоторыми исследователями называются “exTregs” (от англ. exhibit — демонстрировать) [49, 91].

Так, Foulsham W. и соавт. провели исследование патологической конверсии Tregs в условиях экспериментальной кератопластики высокого риска с использованием трансгенных мышей FoxP3 — lineage [30]. Результаты показали, что воспалительный процесс в глазу (обычно имеющий место при трансплантации высокого риска) приводил к потере экспрессии FoxP3 этой регуляторной субпопуляцией лимфоцитов с изменением их в exTregs, фенотипически идентичные эффекторным Th1-клеткам, играющим одну из ключевых ролей в отторжении трансплантата.

Несмотря на то, что феномен патологической конверсии Tregs в настоящее время известен и описан, например при ревматоидном артрите [49], эти данные являются новыми для понимания роли и места exTregs в механизмах нарушения иммунной привилегии глаза и развитии реакции тканевой несовместимости при пересадках роговицы (особенно кератопластике высокого риска).

Заключение

Развитие реакции отторжения трансплантата при пересадке роговицы остается сложным биологическим процессом, включающим взаимодействие между клетками донора, реципиента и лимфососудистой системой.

Благодаря активно развивающейся экспериментальной офтальмоиммунологии, в последние годы произошло значительное накопление знаний в области патофизиологии реакции тканевой несовместимости при трансплантации роговицы.

Показано, что прозрачное приживление донорской роговичной ткани, при условии отсутствия факторов риска, обусловлено иммунной привилегией глаза (в частности, особым функционально-структурным взаимодействием роговицы и передней камеры (ПК)), реализуемой посредством локальных и системных механизмов, как феномен иммунного отклонения, связанный с ПК глаза (ACAID); иммуносупрессорные компоненты ее внутренней жидкой среды — водянистой влаги (ВПК); мембраноассоциированные иммунологически активные молекулы клеток эндотелия роговицы, а также факторы, участвующие в поддержании аваскулярности роговичной ткани.

Нарушение иммунной привилегии глаза создает условия для активации распознавания, включения эффекторных механизмов трансплантационного иммунитета и является главным фактором риска развития реакции тканевой несовместимости и помутнения кератотрансплантата.

Эти исследования дали направления на разработку новых терапевтических решений, среди которых перспективными представляются подходы, затрагивающие афферентное и эфферентное звено иммунитета локально, на молекулярном уровне, без вовлечения системного иммунного ответа.

Список литературы / References

1. Кильдюшов Е.М., Золоторевский А.В., Доронина О.А., Агафонова А.А. Перспективы развития кератопластики в Москве // Офтальмология, 2013. Т. 10, № 2. С. 5-7. [Kildyushov E.M., Zolotarevsky A.V., Doronina O.A., Agafonova A.A. Development prospects of keratoplasty in Moscow. *Oftalmologiya = Ophthalmology*, 2013, Vol. 10, no. 2, pp. 5-7. (In Russ.)]
2. Albuquerque R.J., Hayashi T., Cho W.G., Kleinman M.E., Dridi S., Takeda A., Baffi J.Z., Yamada K., Kaneko H., Green M.G., Chappell J., Wilting J., Weich H.A., Yamagami S., Amano S., Mizuki N., Alexander J.S., Peterson M.L., Brekken R.A., Hirashima M., Capoor S., Usui T., Ambati B.K., Ambati J. Alternatively spliced vascular endothelial growth factor receptor-2 is an essential endogenous inhibitor of lymphatic vessel growth. *Nat. Med.*, 2009, Vol. 15, pp. 1023-1030.
3. Amouzegar A., Chauhan S.K., Dana R. Alloimmunity and Tolerance in corneal transplantation. *J. Immunol.*, 2016, Vol. 196, no. 10, pp. 3983-3991.
4. Anshu A., Price M.O., Price F.W., Jr. Risk of corneal transplant rejection significantly reduced with Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Ophthalmology*, 2012, Vol. 119, no. 3, pp. 536-540.
5. Arvey A., van der Veeken J., Samstein R.M., Feng Y., Stamatoyannopoulos J.A., Rudensky A.Y. Inflammation-induced repression of chromatin bound by the transcription factor Foxp3 in regulatory T cells. *Nat. Immunol.*, 2014, Vol. 15, no. 6, pp. 580-587.

6. Bachmann B.O., Bock F., Wiegand S.J., Maruyama K., Dana M.R., Kruse F.E., Luetjen-Drecoll E., Cursiefen C. Promotion of graft survival by vascular endothelial growth factor a neutralization after high-risk corneal transplantation. *Arch. Ophthalmol.*, 2008, Vol. 126, no. 1, pp. 71-77.
7. Bartels M.C., Doxiadis I.I., Colen T.P., Beekhuis W.H. Long-term outcome in high-risk corneal transplantation and the influence of HLA-A and HLA-B matching. *Cornea*, 2003, Vol. 22, no. 6, pp. 552-556.
8. Beauregard C., Stevens C., Mayhew E., Niederkorn J.Y. Cutting edge: atopy promotes Th2 responses to alloantigens and increases the incidence and tempo of corneal allograft rejection. *J. Immunol.*, 2005, Vol. 174, no. 11, pp. 6577-6581.
9. Bestard O., Cruzado J.M., Rama I., Torras J., Goma M., Seron D., Moreso F., Gil-Vernet S., Grinyo J.M. Presence of FoxP3⁺ regulatory T Cells predicts outcome of subclinical rejection of renal allografts. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2008, Vol. 19, no. 10, pp. 2020-2026.
10. Bohringer D., Spierings E., Enczmann J., Bohringer S., Sundmacher R., Goulmy E., Reinhard T. Matching of the minor histocompatibility antigen HLA-A1/H-Y may improve prognosis in corneal transplantation. *Transplantation*, 2006, Vol. 82, no. 8, pp. 1037-1041.
11. Boisgerault F., Liu Y., Anosova N., Ehrlich E., Dana M.R., Benichou G. Role of CD4⁺ and CD8⁺ T cells in allorecognition: lessons from corneal transplantation. *J. Immunol.*, 2001, Vol. 167, no. 4, pp. 1891-1899.
12. Chauhan S.K., Dohlman T.H., Dana R. Corneal lymphatics: Role in ocular inflammation as inducer and responder of adaptive immunity. *J. Clin. Cell. Immunol.*, 2014, Vol. 5, pii: 1000256. doi: 10.4172/2155-9899.1000256.
13. Chauhan S.K., El Annan J., Ecoiffier T., Goyal S., Zhang Q., Saban D.R., Dana R. Autoimmunity in dry eye is due to resistance of Th17 to Treg suppression. *J. Immunol.*, 2009, Vol. 182, no. 3, pp. 1247-1252.
14. Chauhan S.K., Jin Y., Goyal S., Lee H.S., Fuchsluger T.A., Lee H.K., Dana R. A novel pro-lymphangiogenic function for Th17/IL-17. *Blood*, 2011, Vol. 118, no. 17, pp. 4630-4634.
15. Chauhan S.K., Jurkunas U., Funaki T., Dastjerdi M., Dana R. Quantification of allospecific and nonspecific corneal endothelial cell damage after corneal transplantation. *Eye (Lond.)*, 2015, Vol. 29, no. 1, pp. 136-144.
16. Chauhan S.K., Saban D.R., Dohlman T.H., Dana R. CCL-21 conditioned regulatory T cells induce allotolerance through enhanced homing to lymphoid tissue. *J. Immunol.*, 2014, Vol. 192, no. 2, pp. 817-823.
17. Chauhan S.K., Saban D.R., Lee H.K., Dana R. Levels of Foxp3 in regulatory T cells reflect their functional status in transplantation. *J. Immunol.*, 2009, Vol. 182, no. 1, pp. 148-153.
18. Chen H., Wang W., Xie H., Xu X., Wu J., Jiang Z., Zhang M., Zhou L., Zheng S. A pathogenic role of IL-17 at the early stage of corneal allograft rejection. *Transpl. Immunol.*, 2009, Vol. 21, no. 3, pp. 155-161.
19. Chen L., Hamrah P., Cursiefen C., Zhang Q., Pytowski B., Streilein J.W., Dana M.R. Vascular endothelial growth factor receptor-3 mediates induction of corneal alloimmunity. *Nat. Med.*, 2004, Vol. 10, no. 8, pp. 813-815.
20. Chong E.M., Dana M.R. Graft failure IV. Immunologic mechanisms of corneal transplant rejection. *Int. Ophthalmol.*, 2008, Vol. 28, no. 3, pp. 209-222.
21. Coster D.J., Williams K.A. The impact of corneal allograft rejection on the long-term outcome of corneal transplantation. *Am. J. Ophthalmol.*, 2005, Vol. 140, no. 6, pp. 1112-1122.
22. Cunnusamy K., Chen P.W., Niederkorn J.Y. IL-17 promotes immune privilege of corneal allografts. *J. Immunol.*, 2010, Vol. 185, no. 8, pp. 4651-4658.
23. Cunnusamy K., Chen P.W., Niederkorn J.Y. IL-17A-dependent CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells promote immune privilege of corneal allografts. *J. Immunol.*, 2011, Vol. 186, no. 12, pp. 6737-6745.
24. Cunnusamy K., Paunicka K., Reyes N., Yang W., Chen P.W., Niederkorn J.Y. Two different regulatory T cell populations that promote corneal allograft survival. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2010, Vol. 51, no. 12, pp. 6566-6574.
25. Cursiefen C., Maruyama K., Bock F., Saban D., Sadrai Z., Lawler J., Dana R., Masli S. Thrombospondin 1 inhibits inflammatory lymphangiogenesis by CD36 ligation on monocytes. *J. Exp. Med.*, 2011, Vol. 208, no. 5, pp. 1083-1092.
26. Dana M.R., Qian Y., Hamrah P. Twenty-five-year panorama of corneal immunology: emerging concepts in the immunopathogenesis of microbial keratitis, peripheral ulcerative keratitis, and corneal transplant rejection. *Cornea*, 2000, Vol. 19, no. 5, pp. 625-643.
27. Dohlman T.H., Chauhan S.K., Kodati S., Hua J., Chen Y., Omoto M., Sadrai Z., Dana R. The CCR6/CCL20 axis mediates Th17 cell migration to the ocular surface in dry eye disease. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2013, Vol. 54, no. 6, pp. 4081-4091.
28. Dohlman T.H., Omoto M., Hua J., Stevenson W., Lee S.M., Chauhan S.K., Dana R. VEGF-trap aflibercept significantly improves long-term graft survival in high-risk corneal transplantation. *Transplantation*, 2015, Vol. 99, no. 4, pp. 678-686.
29. Emami-Naeini P., Dohlman T.H., Omoto M., Hattori T., Chen Y., Lee H.S., Chauhan S.K., Dana R. Soluble vascular endothelial growth factor receptor-3 suppresses allosensitization and promotes corneal allograft survival. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 2014, Vol. 252, no. 11, pp. 1755-1762.
30. Foulsham W., Marmalidou A., Amouzegar A., Coco G., Chen Y., Dana R. The function of regulatory T cells at the ocular surface: Review. *Ocul. Surf.*, 2017, Vol. 15, no. 4, pp. 652-659.

31. Gabison E., Chang J.H., Hernandez-Quintela E., Javier J., Lu P.C., Ye H., Kure T., Kato T., Azar D.T. Anti-angiogenic role of angiostatin during corneal wound healing. *Exp. Eye Res.*, 2004, Vol. 78, no. 3, pp. 579-589.
32. Grimaldo S., Yuen D., Ecoiffier T., Chen L. Very late antigen-1 mediates corneal lymphangiogenesis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2011, Vol. 52, no. 7, pp. 4808-4812.
33. Guo X., Jie Y., Ren D., Zeng H., Zhang Y., He Y., Pan Z. *In vitro*-expanded CD4(+)CD25(high)Foxp3(+) regulatory T cells controls corneal allograft rejection. *Hum. Immunol.*, 2012, Vol. 73, no. 11, pp. 1061-1067.
34. Hajrasouliha A.R., Funaki T., Sadrai Z., Hattori T., Chauhan S.K., Dana R. Vascular endothelial growth factor-C promotes alloimmunity by amplifying antigen-presenting cell maturation and lymphangiogenesis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2012, Vol. 53, no. 3, pp. 1244-1250.
35. Hamrah P., Liu Y., Zhang Q., Dana M.R. Alterations in corneal stromal dendritic cell phenotype and distribution in inflammation. *Arch. Ophthalmol.*, 2003, Vol. 121, no. 8, pp. 1132-1140.
36. Hamrah P., Zhang Q., Liu Y., Dana M.R. Novel characterization of MHC class II-negative population of resident corneal Langerhans cell-type dendritic cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2002, Vol. 43, no. 3, pp. 639-646.
37. Hargrave S.L., Hay C., Mellon J., Mayhew E., Niederkorn J.Y. Fate of MHC-matched corneal allografts in Th1-deficient hosts. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2004, Vol. 45, no. 4, pp. 1188-1193.
38. Hattori T., Saban D.R., Emami-Naeini P., Chauhan S.K., Funaki T., Ueno H., Dana R. Donor-derived, tolerogenic dendritic cells suppress immune rejection in the indirect allosensitization-dominant setting of corneal transplantation. *J. Leukoc. Biol.*, 2012, Vol. 91, no. 4, pp. 621-627.
39. Hegde S., Beauregard C., Mayhew E., Niederkorn J.Y. CD4(+) T-cell-mediated mechanisms of corneal allograft rejection: role of Fas-induced apoptosis. *Transplantation*, 2005, Vol. 79, no. 1, pp. 23-31.
40. Hori J., Taniguchi H., Wang M., Oshima M., Azuma M. GITR ligand-mediated local expansion of regulatory T cells and immune privilege of corneal allografts. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2010, Vol. 51, no. 12, pp. 6556-6565.
41. Hori J., Wang M., Miyashita M., Tanemoto K., Takahashi H., Takemori T., Okumura K., Yagita H., Azuma M. B7-H1-induced apoptosis as a mechanism of immune privilege of corneal allografts. *J. Immunol.*, 2006, Vol. 177, no. 9, pp. 5928-5935.
42. Huq S., Liu Y., Benichou G., Dana M.R. Relevance of the direct pathway of sensitization in corneal transplantation is dictated by the graft bed microenvironment. *J. Immunol.*, 2004, Vol. 173, no. 7, pp. 4464-4469.
43. Ikeda T., Hirata S., Fukushima S., Matsunaga Y., Ito T., Uchino M., Nishimura Y., Senju S. Dual effects of TRAIL in suppression of autoimmunity: the inhibition of Th1 cells and the promotion of regulatory T cells. *J. Immunol.*, 2010, Vol. 185, no. 9, pp. 5259-5267.
44. Jin Y., Chauhan S.K., El Annan J., Sage P.T., Sharpe A.H., Dana R. A novel function for programmed death ligand-1 regulation of angiogenesis. *Am. J. Pathol.*, 2011, Vol. 178, no. 4, pp. 1922-1929.
45. Johnson L.A., Jackson D.G. Inflammation-induced secretion of CCL21 in lymphatic endothelium is a key regulator of integrin-mediated dendritic cell transmigration. *Int. Immunol.*, 2010, Vol. 22, no. 10, pp. 839-849.
46. Kaplan H.J., Streilein J.W. Immune response to immunization via the anterior chamber of the eye. II. An analysis of F1 lymphocyte-induced immune deviation. *J. Immunol.*, 1978, Vol. 120, no. 3, pp. 689-693.
47. 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, no. 4, pp. 945-952.
48. Kim Y.M., Hwang S., Pyun B.J., Kim T.Y., Lee S.T., Gho Y.S., Kwon Y.G. Endostatin blocks vascular endothelial growth factor-mediated signaling via direct interaction with KDR/Flk-1. *J. Biol. Chem.*, 2002, Vol. 277, no. 31, pp. 27872-27879.
49. Komatsu N., Okamoto K., Sawa S., Nakashima T., Oh-hora M., Kodama T., Tanaka S., Bluestone J.A., Takayanagi H. Pathogenic conversion of Foxp3⁺ T cells into TH17 cells in autoimmune arthritis. *Nat. Med.*, 2014, Vol. 20, no. 1, pp. 62-68.
50. Lee H.O., Herndon J.M., Barreiro R., Griffith T.S., Ferguson T.A. TRAIL: a mechanism of tumor surveillance in an immune privileged site. *J. Immunol.*, 2002, Vol. 169, no. 9, pp. 4739-4744.
51. Matsui T., Nishino Y., Maeda S., Yamagishi S. PEDF-derived peptide inhibits corneal angiogenesis by suppressing VEGF expression. *Microvasc. Res.*, 2012, Vol. 84, no. 1, pp. 105-108.
52. Medawar P.B. Immunity to homologous grafted skin; the fate of skin homografts transplanted to the brain, to subcutaneous tissue, and to the anterior chamber of the eye. *Br. J. Exp. Pathol.*, 1948, Vol. 29, no. 1, pp. 58-69.
53. Min W.P., Gorczynski R., Huang X.Y., Kushida M., Kim P., Obataki M., Lei J., Suri R.M., Cattral M.S. Dendritic cells genetically engineered to express Fas ligand induce donor-specific hyporesponsiveness and prolong allograft survival. *J. Immunol.*, 2000, Vol. 164, no. 1, pp. 161-167.
54. Namba K., Kitaichi N., Nishida T., Taylor A.W. Induction of regulatory T cells by the immunomodulating cytokines alpha-melanocyte-stimulating hormone and transforming growth factor-beta2. *J. Leukoc. Biol.*, 2002, Vol. 72, no. 5, pp. 946-952.
55. Niederkorn J.Y. Anterior chamber-associated immune deviation and its impact on corneal allograft survival. *Curr. Opin. Organ Transplant.*, 2006, Vol. 11, no. 4, pp. 360-365.
56. Niederkorn J.Y. The immune privilege of corneal grafts. *J. Leukoc. Biol.*, 2003, Vol. 74, no. 2, pp. 167-171.

57. Niederkorn J.Y., Chen P.W., Mellon J., Stevens C., Mayhew E. Allergic airway hyperreactivity increases the risk for corneal allograft rejection. *Am. J. Transplant.*, 2009, Vol. 9, no. 5, pp. 1017-1026.
58. Niederkorn J.Y., Stevens C., Mellon J., Mayhew E. CD4⁺ T-cell-independent rejection of corneal allografts. *Transplantation*, 2006, Vol. 81, no. 8, pp. 1171-1178.
59. Niederkorn J.Y., Stevens C., Mellon J., Mayhew E. Differential roles of CD8⁺ and CD8⁻ T lymphocytes in corneal allograft rejection in 'high-risk' hosts. *Am. J. Transplant.*, 2006, Vol. 6, no. 4, pp. 705-713.
60. Niederkorn J.Y. High risk corneal allografts and why they lose their immune privilege. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 2010, Vol. 10, no. 5, pp. 493-497.
61. Reinhard T., Böhringer D., Enczmann J., Kögler G., Mayweg S., Wernet P., Sundmacher R. HLA class I and II matching improves prognosis in penetrating normal-risk keratoplasty. *Dev. Ophthalmol.*, 2003, Vol. 36, pp. 42-49.
62. Ryu Y.H., Kim J.C. Expression of indoleamine 2,3-dioxygenase in human corneal cells as a local immunosuppressive factor. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2007, Vol. 48, no. 9, pp. 4148-4152.
63. Saban D.R., Bock F., Chauhan S.K., Masli S., Dana R. Thrombospondin-1 derived from APCs regulates their capacity for allosensitization. *J. Immunol.*, 2010, Vol. 185, no. 8, pp. 4691-4697.
64. Sano Y., Streilein J.W., Ksander B.R. Detection of minor alloantigen-specific cytotoxic T cells after rejection of murine orthotopic corneal allografts: evidence that graft antigens are recognized exclusively via the "indirect pathway". *Transplantation*, 1999, Vol. 68, no. 7, pp. 963-970.
65. Schöllhorn L., Bock F., Cursiefen C. Thrombospondin-1 as a regulator of corneal inflammation and lymphangiogenesis: Effects on dry eye disease and corneal graft immunology. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.*, 2015, Vol. 31, no. 7, pp. 376-385.
66. She S.C., Steahly L.P., Moticka E.J. Intracameral injection of allogeneic lymphocytes enhances corneal graft survival. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1990, Vol. 31, no. 10, pp. 1950-1956.
67. Shen L., Jin Y., Freeman G.J., Sharpe A.H., Dana M.R. The function of donor versus recipient programmed death-ligand 1 in corneal allograft survival. *J. Immunol.*, 2007, Vol. 179, no. 6, pp. 3672-3679.
68. Skelsey M.E., Mellon J., Niederkorn J.Y. Gamma delta T cells are needed for ocular immune privilege and corneal graft survival. *J. Immunol.*, 2001, Vol. 166, no. 7, pp. 4327-4333.
69. Sonoda K.H., Taniguchi M., Stein-Streilein J. Long-term survival of corneal allografts is dependent on intact CD1d-reactive NKT cells. *J. Immunol.*, 2002, Vol. 168, no. 4, pp. 2028-2034.
70. Sonoda Y., Streilein J.W. Impaired cell-mediated immunity in mice bearing healthy orthotopic corneal allografts. *J. Immunol.*, 1993, Vol. 150, no. 5, pp. 1727-1734.
71. Streilein J.W. Ocular immune privilege: therapeutic opportunities from an experiment of nature. *Nat. Rev. Immunol.*, 2003, Vol. 3, no. 11, pp. 879-889.
72. Streilein J.W., Arancibia-Caracamo C., Osawa H. The role of minor histocompatibility alloantigens in penetrating keratoplasty. *Dev. Ophthalmol.*, 2003, Vol. 36, pp. 74-88.
73. Streilein J.W., Niederkorn J.Y. Induction of anterior chamber-associated immune deviation requires an intact, functional spleen. *J. Exp. Med.*, 1981, Vol. 153, no. 5, pp. 1058-1067.
74. Stuart P.M., Yin X., Plambeck S., Pan F., Ferguson T.A. The role of Fas ligand as an effector molecule in corneal graft rejection. *Eur. J. Immunol.*, 2005, Vol. 35, no. 9, pp. 2591-2597.
75. Sugita S., Usui Y., Horie S., Futagami Y., Yamada Y., Ma J., Kezuka T., Hamada H., Usui T., Mochizuki M., Yamagami S. Human corneal endothelial cells expressing programmed death-ligand 1 (PD-L1) suppress PD-1⁺ T helper 1 cells by a contact-dependent mechanism. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2009, Vol. 50, no. 1, pp. 263-272.
76. Tähvildari M., Omoto M., Chen Y., Emami-Naeini P., Inomata T., Dohlman T.H., Kaye A.E., Chauhan S.K., Dana R. *In vivo* expansion of regulatory T cells by low-dose interleukin-2 treatment increases allograft survival in corneal transplantation. *Transplantation*, 2016, Vol. 100, no. 3, pp. 525-532.
77. Tan Y., Cruz-Guilloty F., Medina-Mendez C.A., Cutrufello N.J., Martinez R.E., Urbietta M., Wilson D., Li Y., Perez V.L. Immunological disruption of antiangiogenic signals by recruited allospecific T cells leads to corneal allograft rejection. *J. Immunol.*, 2012, Vol. 188, no. 12, pp. 5962-5969.
78. Taylor A.W. Ocular immune privilege. *Eye (Lond.)*, 2009, Vol. 23, no. 10, pp. 1885-1889.
79. The collaborative corneal transplantation studies (CCTS). Effectiveness of histocompatibility matching in high-risk corneal transplantation. The Collaborative Corneal Transplantation Studies Research Group. *Arch. Ophthalmol.*, 1992, Vol. 110, no. 10, pp. 1392-1403.
80. Turnquist H.R., Raimondi G., Zahorchak A.F., Fischer R.T., Wang Z., Thomson A.W. Rapamycin-conditioned dendritic cells are poor stimulators of allogeneic CD4⁺ T cells, but enrich for antigen-specific Foxp3⁺ T regulatory cells and promote organ transplant tolerance. *J. Immunol.*, 2007, Vol. 178, no. 11, pp. 7018-7031.
81. Xie L., Shi W., Guo P. Roles of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand in corneal transplantation. *Transplantation*, 2003, Vol. 76, no. 11, pp. 1556-1559.
82. Yamada J., Hamuro J., Fukushima A., Ohteki T., Terai K., Iwakura Y., Yagita H., Kinoshita S. MHC-matched corneal allograft rejection in an IFN-gamma/IL-17-independent manner in C57BL/6 mice. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2009, Vol. 50, no. 5, pp. 2139-2146.

83. Yamada J., Yoshida M., Taylor A.W., Streilein J.W. Mice with Th2-biased immune systems accept orthotopic corneal allografts placed in "high risk" eyes. *J. Immunol.*, 1999, Vol. 162, no. 9, pp. 5247-5255.
84. Yamada J., Zhu S.N., Streilein J.W., Dana M.R. Interleukin-1 receptor antagonist therapy and induction of anterior chamber-associated immune deviation-type tolerance after corneal transplantation. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2000, Vol. 41, no. 13, pp. 4203-4208.
85. Yamada Y., Sugita S., Horie S., Yamagami S., Mochizuki M. Mechanisms of immune suppression for CD8⁺ T cells by human corneal endothelial cells via membrane-bound TGF beta. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2010, Vol. 51, no. 5, pp. 2548-2557.
86. Yamagami S., Dana M.R., Tsuru T. Draining lymph nodes play an essential role in alloimmunity generated in response to high-risk corneal transplantation. *Cornea*, 2002, Vol. 21, no. 4, pp. 405-409.
87. Yamagami S., Hamrah P., Zhang Q., Liu Y., Huq S., Dana M.R. Early ocular chemokine gene expression and leukocyte infiltration after high-risk corneal transplantation. *Mol. Vis.*, 2005, Vol. 11, pp. 632-640.
88. Yan F., Cai L., Hui Y., Chen S., Meng H., Huang Z. Tolerogenic dendritic cells suppress murine corneal allograft rejection by modulating CD28/CTLA-4 expression on regulatory T cells. *Cell Biol. Int.*, 2014, Vol. 38, no. 7, pp. 835-848.
89. Yang W., Li H., Chen P.W., Alizadeh H., He Y., Hogan R.N., Niederkorn J.Y. PD-L1 expression on human ocular cells and its possible role in regulating immune-mediated ocular inflammation. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2009, Vol. 50, no. 1, pp. 273-280.
90. Zhang X., Li M., Lian D., Zheng X., Zhang Z.X., Ichim T.E., Xia X., Huang X., Vladau C., Suzuki M., Garcia B., Jevnikar A.M., Min W.P. Generation of therapeutic dendritic cells and regulatory T cells for preventing allogeneic cardiac graft rejection. *Clin. Immunol.*, 2008, Vol. 127, no. 3, pp. 313-321.
91. Zhou X., Bailey-Bucktrout S.L., Jeker L.T., Penaranda C., Martinez-Llordella M., Ashby M., Nakayama M., Rosenthal W., Bluestone J.A. Instability of the transcription factor Foxp3 leads to the generation of pathogenic memory T cells *in vivo*. *Nat. Immunol.*, 2009, Vol. 10, no. 9, pp. 1000-1007.

Авторы:

Нероев В.В. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Балацкая Н.В. — к.б.н., ведущий научный сотрудник, руководитель отдела иммунологии и вирусологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Ченцова Е.В. — д.м.н., профессор, руководитель отдела травматологии и реконструктивной хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Шамхалова Х.М. — аспирант отдела иммунологии и вирусологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Authors:

Neroev V.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Director, Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

Balatskaya N.V., PhD (Biology), Leading Research Associate, Head, Department of Immunology and Virology, Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

Chentsova E.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Traumatology and Reconstructive Surgery, Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

Shamkhalova Kh.M., Postgraduate Student, Department of Immunology and Virology, Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

Поступила 22.05.2019

Отправлена на доработку 24.05.2019

Принята к печати 14.11.2019

Received 22.05.2019

Revision received 24.05.2019

Accepted 14.11.2019