

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ПОПУЛЯЦИЙ ЛИМФОЦИТОВ И ФАКТОРА ТРАНСКРИПЦИИ NF-kB В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА НА ТРАНСПЛАНТАТ РОГОВИЦЫ

Комах Ю.А.¹, Борзенко С.А.¹, Купцова Д.Г.², Радыгина Т.В.², Петричук С.В.²

¹ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава РФ, Москва, e-mail: komakh@yandex.ru;

²ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава РФ, Москва

При проведении кератопластик частота возникновения отторжения трансплантата значительно возрастает. Содержание популяций лимфоцитов и активация ядерного транскрипционного фактора NF-kB играют ключевую роль в патогенезе развития отторжения трансплантата различных органов и тканей. Цель исследования: оценить информативность содержания популяций лимфоцитов и фактора транскрипции NF-kB при мониторинге реакций организма реципиентов на повторный трансплантат роговицы. Обследовано 97 пациентов после кератопластики. Иммунофенотипирование лимфоцитов проводили методом проточной цитометрии. Анализ уровня транслокации NF-kB в лимфоцитах выполняли методом проточной цитометрии с визуализацией (ImageStream Mark II – AMNIS). При помутнении трансплантата роговицы выявлено увеличение содержания CD8⁺T-клеток, NK-клеток, активированных T-лимфоцитов при снижении содержания T-хелперов. Выявлено достоверное увеличение содержания Tregs при одновременном увеличении Th17 и Th2-клеток. У пациентов с помутнением трансплантата роговицы выявлено увеличение уровня транслокации NF-kB в 1,7-2,5 раза в зависимости от популяции лимфоцитов по сравнению с группой пациентов с прозрачным приживлением. При проведении кератопластик увеличение содержания CD8⁺T-клеток, NK-клеток, Th17-лимфоцитов и регуляторных T-лимфоцитов при существенном повышении их функциональной активности по уровню транслокации NF-kB является иммунологическим предиктором неблагоприятного течения послеоперационного периода.

Ключевые слова: кератопластика, помутнение трансплантата, иммунофенотипирование, фактор транскрипции NF-kB.

IMMUNOLOGICAL MONITORING OF LYMPHOCYTE POPULATIONS AND TRANSCRIPTION FACTOR NF-kB IN PROGNOSTICATION OF ORGANISM REACTION ON CORNEAL TRANSPLANT

Komakh Y.A.¹, Borzenok S.A.¹, Kuptsova D.G.², Radygina T.V.², Petrichuk S.V.²

¹The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow, e-mail: komakh@yandex.ru;

²FSAI «Scientific Center of Children's Health» Moscow

When repeated corneal transplantations are performed, frequency of graft rejection increases significantly. Quantitative content of lymphocyte populations and activation of nuclear transcription factor NF-kB plays key role in pathogenesis of graft rejection of various organs and tissues. To evaluate the informative content of lymphocyte populations and NF-kB transcription factor in prognostication of organism reaction on corneal transplant. Study included 97 patients after rekeratoplasty. Immunophenotyping of lymphocytes was performed by flow cytometry. Analysis of the NF-kB translocation level in lymphocytes was performed by flow cytometry with visualization (ImageStream Mark II-AMNIS). In corneal graft opacity an increase in the content of CD8⁺T cells, NK cells and activated T lymphocytes was revealed, against the background of a decrease in the relative content of T-helpers. There was a significant increase in the relative and absolute number of Tregs in patients with graft opacity, while there was a simultaneous increase in Th17 and Th2-cells. Comparison of level of NF-kB translocation showed that patients with corneal graft opacity showed an increase in the level of NF-kB translocation by 1.7-2.5 times, depending on the lymphocyte population, compared with the group of patients with transparent corneal graft engraftment. During repeated corneal transplants, an increase in content of CD8⁺T cells, NK cells, Th17 lymphocytes and regulatory T lymphocytes with a significant increase in their functional activity in terms of the level of translocation of the transcription factor NF-kB are immunological predictors of an unfavorable course of the postoperative period.

Keywords: keratoplasty, graft failure, immunophenotyping, NF-kB transcription factor.

Реакция отторжения трансплантата роговицы, особенно при повторных пересадках роговицы, является сложным патофизиологическим процессом, изученным не полностью. Развитие экспериментальной иммунологии в последние годы привело к новому осмыслению реакции тканевой несовместимости при первичной и повторной кератопластиках. Известно, что прозрачное приживление роговичного трансплантата, при условии отсутствия факторов риска, обусловлено иммунной привилегией глаза (в частности, особым функционально-структурным взаимодействием роговицы и передней камеры глаза), реализуемой посредством локальных и системных механизмов [1].

Нарушение иммунной привилегии роговицы при повторных кератопластиках создает условия для включения механизмов трансплантационного иммунитета и является главным фактором риска развития реакции тканевой несовместимости. Взаимодействие между клетками реципиента, донора и иммунной системой запускает каскад реакций и механизмов, которые приводят к помутнению трансплантата роговицы. В связи с этим возрастает значение до- и послеоперационного мониторинга иммунной системы реципиента и выявление наиболее информативных иммунологических показателей для раннего выявления признаков возможного развития реакции отторжения трансплантата.

После внедрения в офтальмотрансплантологию микрохирургической техники и появления различных способов краткосрочной и долгосрочной консервации донорских роговиц наиболее характерной причиной помутнения трансплантата роговицы стала иммунная реакция отторжения аллотрансплантата, развивающаяся у 2/3 пациентов группы риска [2]. Клиническими признаками реакции отторжения аллотрансплантата роговицы являются: эндотелиальные и эпителиальные линии отторжения, субэпителиальные инфильтраты, роговичные преципитаты и отек трансплантата роговицы. Среди основных предрасполагающих факторов реакции отторжения аллотрансплантата роговицы исследователи выделяют: васкуляризацию роговицы, воспалительный процесс, повторную и билатеральную сквозную кератопластику, вторичную глаукому, рецидивы первичных заболеваний роговицы.

Исследования последних лет в определении иммунных механизмов реакции отторжения трансплантата роговицы доказали, что эта реакция, как и при других формах трансплантации органов и тканей, является Т-клеточным иммунным процессом. Два фундаментальных клеточных эффекторных механизма вовлечены в реакцию отторжения трансплантата: фрагментарный некроз клеток роговичного трансплантата CD8⁺ лимфоцитами и реакция гиперчувствительности замедленного типа, обусловленная CD4⁺ Т-клетками [3].

Для иммунологического мониторинга важен выбор конкретных популяций Т-хелперов, таких как Th1, Th17-лимфоциты, регуляторные Т-лимфоциты, двойные негативные Т-клетки (CD4⁺CD8⁻), для которых уже была показана ведущая роль в отторжении трансплантата [4]. Информация о состоянии иммунного статуса не может быть выявлена вне динамического изучения, изменений про- и противовоспалительных показателей клеточного иммунитета, которые отражают процесс взаимодействия трансплантата и реципиента после трансплантации. Мониторинг клеток периферической крови в пред- и посттрансплантационном периоде позволяет выявить изменения в процессах развивающегося отторжения либо приживления трансплантата при генерализации иммунного ответа, что дает основание для длительного прогноза состояния реципиента и назначения ему соответствующей терапии.

Активация ядерного транскрипционного фактора NF-κB играет ключевую роль в патогенезе развития отторжения трансплантата различных органов и тканей за счет, в первую очередь, выработки провоспалительных цитокинов (TNF, IL-1 и др.) [5]. NF-κB – наиболее быстро реагирующий универсальный фактор транскрипции, который участвует в регуляции иммунного ответа на неблагоприятные внешние воздействия, повреждение, процессы воспаления и иммунных реакций. NF-κB находится в цитоплазме каждой клетки и при поступлении стимула отсоединяется от ингибирующей киназы (IκB) и транслоцируется в ядро, где вызывает экспрессию около 400 генов, кодирующих иммунный ответ, апоптоз и клеточный цикл. Поэтому прямо или косвенно NF-κB контролирует биологически важные функции клеток, в том числе процессы врожденного и адаптивного иммунитета при различных заболеваниях [5-7].

К активации NF-κB приводят такие стимулы, как ишемическое повреждение трансплантата, наличие антигенов пересаженных органов или тканей, а также влияние цитокинов, например TNF-α и IL-1 [8; 9]. В конечном итоге активация NF-κB запускает следующие патологические процессы, приводящие к отторжению пересаженного органа или ткани: активацию эндотелиальных клеток; активацию Т-лимфоцитов реципиента; созревание дендритных клеток (антиген-представляющих иммунных клеток).

Цель исследования. Оценить информативность содержания показателей популяций лимфоцитов и фактора транскрипции NF-κB при мониторинге реакции организма реципиентов на повторный трансплантат роговицы.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 97 пациентов после рекератопластики, из которых помутнение трансплантата роговицы наблюдалось у 47 пациентов (группа 1), у 50 пациентов

(группа 2) было прозрачное приживление. Возраст пациентов варьировал от 19 до 89 лет. Срок помутнение трансплантата изменялся от двух недель до 12 месяцев.

Иммунофенотипирование лимфоцитов проводили согласно стандартному протоколу методом проточной цитометрии (FC 500 BC, CytoFlex BC, США) с исследованием следующих популяций: CD3⁺ (Т-лимфоциты); CD3⁺CD4⁺ (Т-хелперы); CD3⁺CD8⁺ (цитотоксические Т-лимфоциты); CD3⁻CD19⁺ (В-лимфоциты); CD3⁻CD16⁺/CD56⁺ (NK-клетки); CD3⁺CD16⁺/CD56⁺ (NKT-клетки); CD3⁺HLA-DR⁺ (активированные Т-лимфоциты); CD4⁺CD25⁺CD127^{high} (активированные Т-хелперы – Tact); CD4⁺CD25⁺CD127^{low} (регуляторные Т-лимфоциты – Treg); CD4⁺CD161⁺CD3⁺ (Th17- лимфоциты – Th17), CD4⁺CD294⁺CD3⁺ (Th2-лимфоциты).

Анализ уровня транслокации NF-κB в лимфоцитах проводили методом проточной цитометрии с визуализацией (ImageStream Mark II – AMNIS) с использованием наборов «Amnis NF-κB Translocation Kit». Для выделения клеточной популяции при оценке уровня транслокации NF-κB использовали моноклональные антитела производства Beckman Coulter: CD19-PE, CD4-PE, CD8-PE, CD (16/56)-PE, CD127-PE, CD161-PE, CD3- ECD, CD4-PB, CD25 PE-Cy7. Запись изображения клеток выполняли с 40-кратным увеличением при низкой скорости потока с использованием программного обеспечения INSPIRE®. Для анализа полученных данных применяли программное обеспечение IDEAS®. Степень транслокации NF-κB из цитоплазмы в ядро определяли с помощью коэффициента Similarity (Подобие), который подсчитывается в программе IDEAS® для каждой клетки и отражает степень колокализации NF-κB и 7-AAD. Статистическая обработка была выполнена с помощью пакета Statistica 13.0.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ относительного и абсолютного содержания основных популяций лимфоцитов у пациентов с помутнением трансплантата роговицы и с прозрачным приживлением выявил повышение абсолютного содержания цитотоксических Т-лимфоцитов, NK-клеток и активированных Т-лимфоцитов у пациентов с помутнением трансплантата (табл. 1). Относительное содержание Т-хелперов в этой группе снижается, что на фоне увеличения относительного содержания цитотоксических Т-лимфоцитов приводит к изменению соотношения CD4/CD8.

Таблица 1

Содержание основных популяций лимфоцитов у пациентов с помутнением трансплантата и с прозрачным приживлением трансплантата

Относительное и абсолютное содержание клеток в основных	Группа 1 - пациенты с	Группа 2 - пациенты с	Уровень достоверности
---------------------------------------------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

популяциях лимфоцитов	помутнением трансплантата (n=47)	прозрачным приживлением трансплантата (n=50)	(p)
В-лимфоциты, %	10,0 [6;13]	11,3 [7;16]	0,402
В-лимфоциты, абс.	235 [123;368]	232 [118;405]	0,906
Т-лимфоциты, %	73,3 [69;79]	74,7 [72;78]	0,706
Т-лимфоциты, абс.	1794 [1392;2277]	1660 [1287;1982]	0,410
Т-хелперы, %	45,7 [42; 48]	48,8 [46; 59]	0,002
Т-хелперы, абс.	1041 [890;1358]	1212 [803;1424]	0,524
Т-цитотоксические, %	26,7 [24;33]	22,1 [17;25]	0,001
Т-цитотоксические, абс.	556 [448;891]	467 [360;625]	0,002
CD4/ CD8	1,7 [1,3;2,1]	2,2 [1,9;3,2]	0,001
НК-клетки, %	16,4 [12;18]	14,9 [9;19]	0,363
НК-клетки, абс.	374 [255;500]	273 [185;409]	0,030
НКТ-клетки, %	2,9 [1,6;5,5]	2,8 [1,5;4,9]	0,733
НКТ-клетки, абс.	109 [31;146]	55 [33;135]	0,563
Активированные Т-лимфоциты, %	14,2 [8;19]	12,2 [9;17]	0,194
Активированные Т-лимфоциты, % CD3	17,9 [10;26]	13,4 [12;23]	0,070
Активированные Т-лимфоциты, абс.	315 [263;432]	249 [169;344]	0,031

Примечание: абсолютное значение представлено в кл/мкл.

Сравнение содержания малых популяций лимфоцитов выявило повышение относительного (% от CD4) и абсолютного содержания регуляторных Т-лимфоцитов, увеличение относительного содержания Th17-лимфоцитов (% от CD4) и относительного содержания Th2-клеток (% от ЛФ) у пациентов с помутнением трансплантата по сравнению с группой пациентов с прозрачным приживлением трансплантата (табл. 2).

Таблица 2

Содержание малых популяций лимфоцитов у пациентов с помутнением трансплантата и с прозрачным приживлением трансплантата

Относительное и абсолютное содержание клеток в малых популяциях лимфоцитов	Группа 1 - пациенты с помутнением трансплантата (n=47)	Группа 2 - пациенты с прозрачным приживлением трансплантата (n=50)	Уровень достоверности (p)
Регуляторные Т-лимфоциты, % ЛФ	3,2 [2,7;4,0]	3,3 [2,0;3,7]	0,204
Регуляторные Т-лимфоциты, % CD4	7,3 [6,5;8,4]	5,9 [3,7;7,4]	0,001
Регуляторные Т-лимфоциты, абс.	73,0 [65;113]	57,0 [45;94]	0,033
Активированные Т-хелперы, % ЛФ	10,4[7,2;13,8]	11,6 [8,9;19]	0,058
Активированные Т-хелперы, % CD4	25,4 [18; 32]	27,8 [16; 35]	0,248
Активированные Т-хелперы, абс.	287 [138;349]	286 [171;358]	0,470
Th17-лимфоциты, % ЛФ	12,4 [10,2;15,9]	13,3 [11,7;15,6]	0,536
Th17-лимфоциты, % CD4	32,3 [25,8;39,4]	28,4 [21,6;33,4]	0,003
Th17-лимфоциты, абс.	360 [224;467]	326 [221;403]	0,308
Th2-лимфоциты, % ЛФ	1,2 [0,7;1,6]	0,7 [0,5;1,2]	0,036
Th2-лимфоциты, % CD4	1,7 [1,1;2,2]	1,5 [0,9;2,0]	0,661
Th2-лимфоциты, абс.	24 [14;37]	18 [13;27]	0,089

При анализе срока отторжения у пациентов с неблагоприятным течением послеоперационного периода было получено, что чем выше содержание Th17-лимфоцитов до операции, тем раньше произойдет отторжение трансплантата (рис. 1).

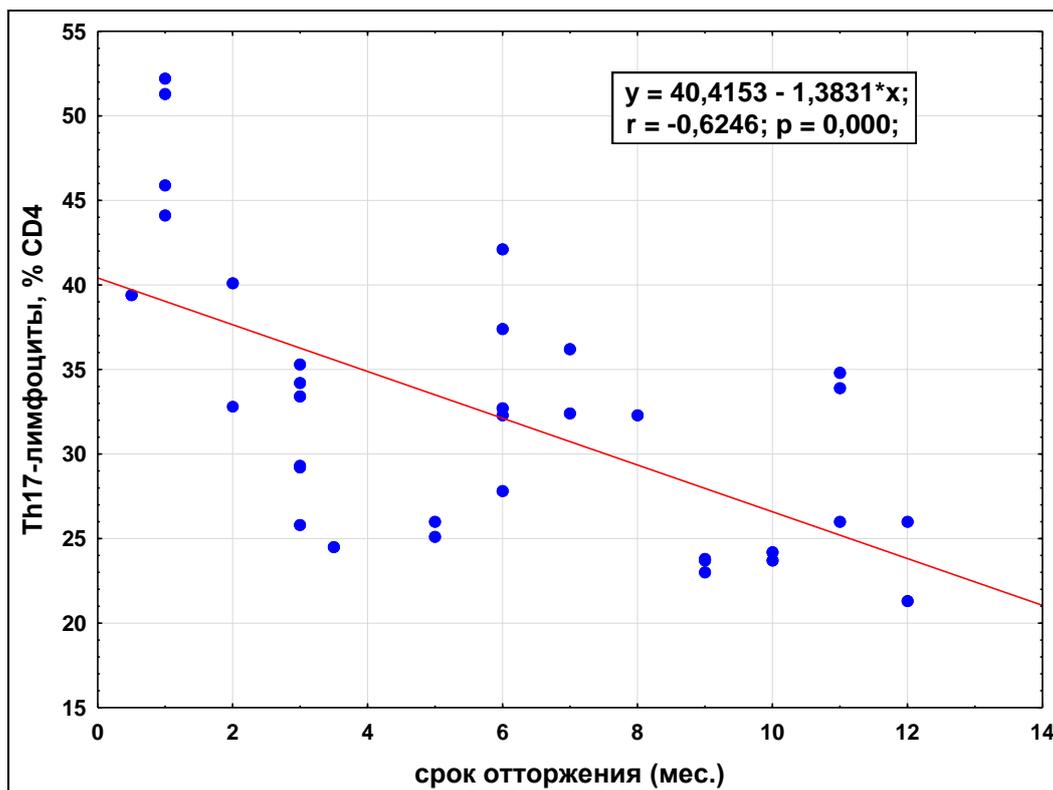


Рис. 1. Зависимость срока отторжения трансплантата от относительного содержания Th17-лимфоцитов (% CD4)

Совместный анализ содержания изученных малых популяций лимфоцитов методом множественной пошаговой регрессии показал, что для прогноза срока отторжения наиболее информативно определение содержания Th17-лимфоцитов и Th2-лимфоцитов ($R_{\text{мн}}=0,66$).

Если учитывать содержание основных и малых популяций лимфоцитов, а также возраст пациентов, то прогнозировать срок отторжения трансплантата можно более точно ($R_{\text{мн}}=0,86$; коэффициент определения составляет 75%) (табл. 3, рис. 2). Из полученного уравнения регрессии следует, например, что при увеличении абсолютного содержания Th17-лимфоцитов с 200 до 800 кл/мкл срок отторжения трансплантата сокращается на 8 месяцев, а при увеличении возраста пациента с 20 до 80 лет - на 5,5 месяцев.

Таблица 3

Уравнение регрессии для определения срока отторжения трансплантата (мес.) по содержанию основных и малых популяций лимфоцитов

Параметр	Регрессионный коэффициент	Стандартная ошибка коэф. регрессии	t-критерий	P
Свободный член	14,14	2,120	7,17	0,0000

Возраст, лет	-0,092	0,022	-4,13	0,0002
T-хелперы, абс.	0,013	0,001	8,68	0,0000
T-цитотоксические, абс.	-0,009	0,002	-4,27	0,0001
CD4/ CD8	-5,78	1,077	-5,37	0,0000
Th2-лимфоциты, % CD4	-0,104	0,019	-5,55	0,0000
Th17-лимфоциты, % CD4	-0,012	0,002	-4,92	0,0000

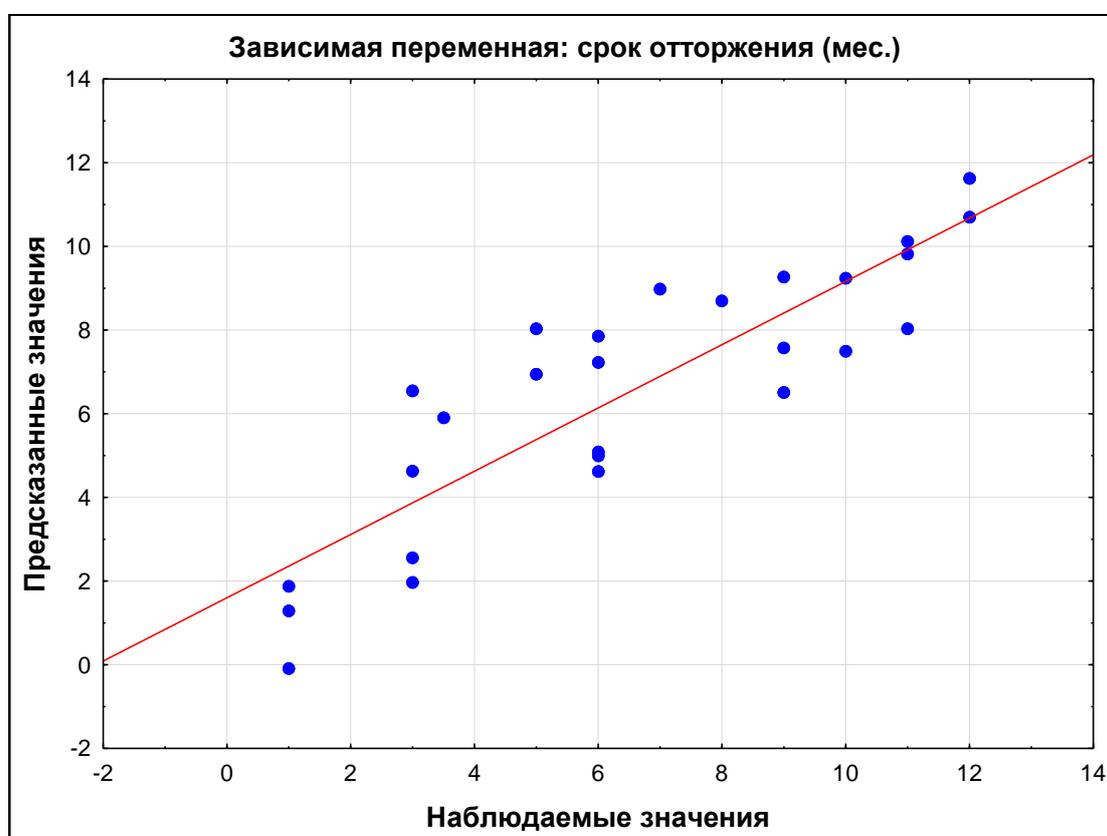


Рис. 2. Зависимость срока отторжения трансплантата (мес.) от содержания основных и малых популяций лимфоцитов и возраста

Кроме оценки количественного содержания популяций лимфоцитов у пациентов после рекератоластики для характеристики функциональной активности клеток определяли активность транскрипционного фактора NF- κ B в популяциях клеток. Анализ относительного количества клеток с транслокацией NF- κ B в разных популяциях лимфоцитов у всех обследованных пациентов показал, что наибольшие значения данного показателя выявлены в

В-лимфоцитах – Med 62,0 [39;75]%. Процент клеток с транслокацией NF-kB в В-лимфоцитах достоверно превышает уровень этого показателя в НК-клетках (Med 38,3 [30;55]%; $p=0,025$), в Т-хелперах (Med 22,6 [15; 29]%; $p=0,001$) и в цитотоксических Т-лимфоцитах (Med 19,2 [12;28]%; $p=0,001$). Кроме того, активность NF-kB в НК-клетках превышает активность в популяциях Т-лимфоцитах ($p=0,001$), а активность Т-хелперов превышает активность цитотоксических Т-лимфоцитов ($p=0,025$).

У пациентов группы 1 выявлено увеличение уровня транслокации NF-kB по сравнению с группой 2: в Т-хелперах (26,5[17;29]% против 12,2[11;21]; $p=0,003$), в цитотоксических Т-лимфоцитах (24,0[17;28]% против 11,5[7;15]%; $p=0,006$), в НК-клетках (45,0[34;53]% против 18,2[16;39]%; $p=0,014$), в Th17 лимфоцитах (23,9[18;31]% против 14,3[12;21]%; $p=0,002$), в регуляторных Т-клетках (30,4[21;34]% против 17,4[16;22]%; $p=0,012$) и в активированных Т-хелперах (21,9[18;28]% против 11,4[11;17]%; $p=0,002$) (рис. 3, 4).

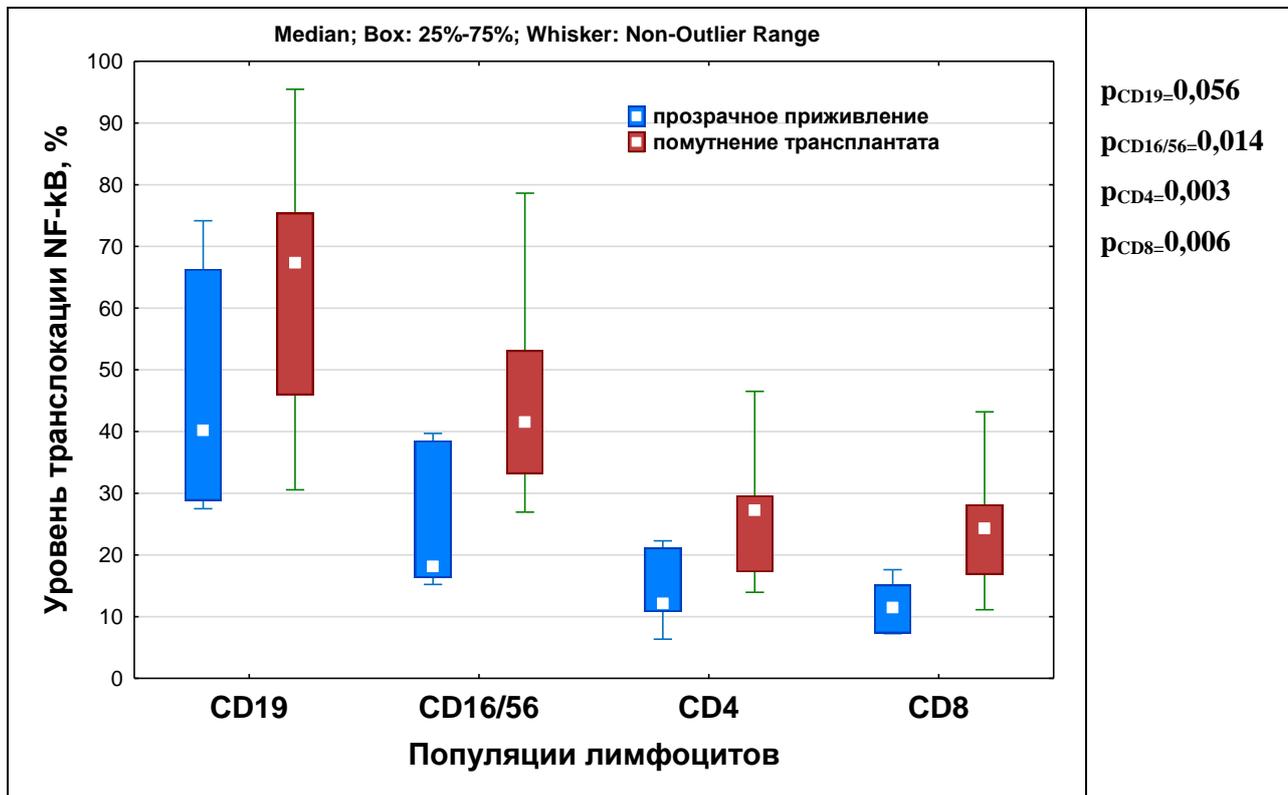


Рис. 3. Относительное содержание клеток с транслокацией NF-kB (%) в основных популяциях лимфоцитов у пациентов с помутнением трансплантата роговицы и у пациентов с прозрачным приживлением трансплантата роговицы. Уровень достоверности (p) различий между группами для популяций

Анализ малых популяций показал, что у реципиентов с отторжением трансплантата относительное содержание клеток с транслокацией NF-kB в 1,7 раза выше для популяции

Th17-лимфоцитов, в 1,8 раза выше для регуляторных Т-клеток и в 1,9 раза выше для активированных Т-хелперов по сравнению с группой пациентов с прозрачным приживлением трансплантата (рис. 4).

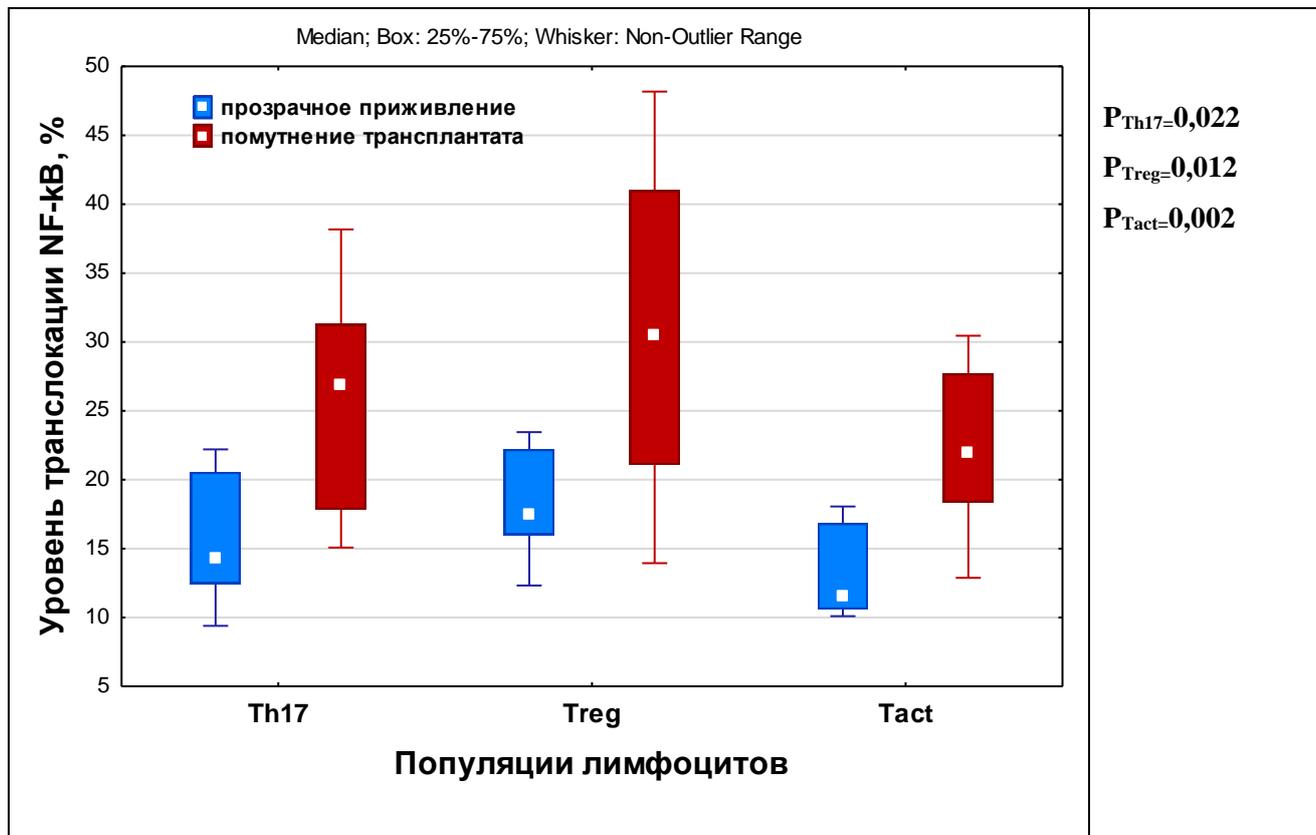


Рис. 4. Относительное содержание клеток с транслокацией NF-kB (%) в популяциях лимфоцитов у пациентов с помутнением трансплантата роговицы и у пациентов с прозрачным приживлением трансплантата роговицы. Уровень достоверности (p) различий между группами для популяций

Анализ взаимосвязи между уровнем транслокации NF-kB в популяциях лимфоцитов и содержанием клеток показал, что процент клеток с транслокацией NF-kB в популяции не связан с количеством клеток в ней, за исключением В-лимфоцитов. Для этой популяции выявлено, что чем меньше относительное содержание клеток, тем выше процент активированных клеток с транслокацией NF-kB ($R=-0,31$).

Заклучение

Анализ иммунологических показателей у реципиентов с помутнением трансплантата роговицы до повторной трансплантации показал, что у пациентов с неблагоприятным течением послеоперационного периода при помутнении трансплантата выявлено увеличение содержания CD8⁺ Т-клеток, NK-клеток и активированных Т-лимфоцитов (CD3⁺HLA-DR⁺) на фоне снижения относительного содержания Т-хелперов, что приводит к изменению соотношения CD4/CD8. При анализе содержания малых популяций лимфоцитов интересно

отметить достоверное повышение относительного (% от CD4) и абсолютного количества регуляторных Т-лимфоцитов ($CD4^+CD25^+CD127^{low}$) у пациентов с помутнением трансплантата при одновременном увеличении Th17-лимфоцитов и Th2-клеток. Таким образом, при увеличении Th17-лимфоцитов – ключевых эффекторных клеток трансплантационного воспаления – количество регуляторных Т-лимфоцитов в циркуляции также увеличивается у пациентов с помутнением трансплантата, что отражает реакцию иммунной системы на воспаление за счет большего количества иммуносупрессорных клеток. Ранее нами было показано, что в группе реципиентов с отторжением трансплантата содержание Th17-лимфоцитов было повышенным на момент трансплантации роговицы и оставалось повышенным в течение всего срока наблюдения до отторжения трансплантата по сравнению с группой пациентов с прозрачным приживлением трансплантата [11].

Фактор транскрипции NF-κB регулирует врожденные и адаптивные иммунные реакции и служит основным медиатором воспалительных реакций [6; 7]. NF-κB индуцирует экспрессию различных провоспалительных генов, включая гены, кодирующие цитокины и хемокины. Нерегулируемая активация NF-κB способствует патогенным процессам различных воспалительных заболеваний и играет ключевую роль в патогенезе развития отторжения трансплантатов различных органов и тканей [5]. Внедрение в последние годы методов проточной цитометрии с визуализацией позволило количественно оценить степень активации NF-κB в клеточных популяциях при трансплантации, при этом показано, что уровень транслокации NF-κB в Т-лимфоцитах может быть использован для мониторинга терапевтической иммуносупрессии после трансплантации [12]. Комплексное исследование содержания популяций лимфоцитов и их функциональной активности (уровень активации NF-κB) является перспективным направлением в оценке посттрансплантационного иммунитета.

Исследование основных популяций лимфоцитов показало, что наибольшие значения уровня транслокации NF-κB наблюдаются в В-лимфоцитах и в НК-клетках и активность NF-κB в этих популяциях превышает активность данного фактора транскрипции в популяциях Т-лимфоцитов. У пациентов при помутнении трансплантата роговицы по сравнению с пациентами с прозрачным приживлением выявляется достоверное увеличение количества клеток с транслокацией NF-κB (активированных клеток) во всех популяциях лимфоцитов, за исключением В-лимфоцитов, наиболее выраженное в НК-клетках. Получено также, что у реципиентов с помутнением трансплантата в Th17-лимфоцитах, в регуляторных Т-клетках и в активированных Т-хелперах происходит существенное увеличение клеток с транслокацией NF-κB по сравнению с группой пациентов с прозрачным приживлением трансплантата. Интересно отметить, что активность NF-κB не коррелирует с содержанием клеток для

популяций Т-лимфоцитов и NK-клеток и обратно зависит от количества В-лимфоцитов. Вероятно, это связано с тем, что активность NF-κB - более быстро меняющаяся характеристика клеток, чем их количественное содержание.

В связи с тем что увеличение активности NF-κB предшествует отторжению трансплантата [9], можно полагать, что уровень транслокации NF-κB в NK-клетках, а также в малых популяциях (Th17, Treg) можно использовать для мониторинга состояния пациентов после рекератопластики.

При проведении повторных трансплантаций роговицы увеличение содержания CD8⁺ Т-клеток, NK-клеток, Th17-лимфоцитов и регуляторных Т-лимфоцитов при существенном повышении их функциональной активности по уровню транслокации фактора транскрипции NF-κB является иммунологическим предиктором неблагоприятного течения послеоперационного периода. Метод оценки уровня транслокации NF-κB в популяциях информативен в прогнозе отторжения трансплантата роговицы после рекератопластики.

Список литературы

1. Нероев В.В., Балацкая Н.В., Ченцова Е.В., Шамхалова Х.М. Механизмы иммунорегуляции и трансплантационный иммунитет при пересадках роговицы // Медицинская иммунология. 2020. Т. 22. № 1. С. 61-76. DOI: 10.15789/1563-0625-MOI-1768.
2. Труфанов С.В., Суббот А.М., Маложен С.А., Саловарова Е.П., Крахмалева Д.А. Факторы риска, клинические проявления, методы профилактики и лечения реакции отторжения трансплантата роговицы // Вестник офтальмологии. 2016. Т. 132. № 6. С. 108-116.
3. Amouzegar A., Chauhan S.K., Dana R. Alloimmunity and tolerance in corneal transplantation. J. Immunol. 2016. Vol. 196. № 10. P.3983-3991.
4. Онищенко Н.А., Башкина Л.В., Никольская А.О., Артамонов С.Д. Информационная значимость мониторинга популяций CD4⁺ Т-лимфоцитов в диагностике и прогнозировании реакции организма на трансплантат // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2013. Т. XV. № 4. С. 112-125.
5. Кунцевич Н.В. Роль нуклеарного фактора транскрипции NF-κB в развитии отторжения трансплантата // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2010. Т. XII. № 1. С. 72-77.
6. Liu T., Zhang L., Joo D., Sun S.C. NF-κB signaling in inflammation. Signal Transduct. Target Ther. 2017. 2. pii 17023. DOI: 10.1038/sigtrans.2017.23.
7. Sun S.C., Chang J.H., Jin J. Regulation of nuclear factor-κB in autoimmunity. Trends in immunology. 2013. Vol. 34 (6). P. 282–289. DOI: 10.1016/j.it.2013.01.004.

8. Yue Y., Stone S., Lin W. Role of nuclear factor κ B in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Neural Regen Res.* 2018. Vol. 13 (9). P. 1507-1515. DOI: 10.4103/1673-5374.237109.
9. Troulfas G., Geller D.A. NF- κ B in transplantation: friend or foe? *Transplant Infection disease.* 2001. Vol. 3. Is. 4. P. 212-219.
10. Serasanambati M., Chilakapati S.R. Function of Nuclear Factor Kappa B (NF- κ B) in Human Diseases—A Review. *South Indian Journal of Biological Sciences.* 2016. Vol. 2. P. 368-387. DOI: 10.22205/sijbs/2016 /v2/i4/103443.
11. Комах Ю.А., Борзенко С.А., Петричук С.В., Самохина И.В. Реакция отторжения трансплантата роговицы: клинико-anamнестические и иммунологические критерии диагностики // *Российский иммунологический журнал.* 2017. Т. 11 (20). № 4. С. 714-716.
12. Sommerwerck U., Lindemann M., Kleibrink B.E. Rabis T., Weinreich G., Kamler M., Teshler H., Horn P.A., Rebmann V. NF- κ B location in T-cells is promising to monitor immunosuppression after lung transplantation. *European Respiratory Journal.* 2014. Vol. 44 (58). P. 3309.