

С. А. Красуцкая¹, Д. Ю. Ефимов², М. А. Фролова², Г. В. Жук², С. В. Коротков²,
А. М. Дзядзько², А. Е. Щерба², О. О. Руммо²

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ТЛР-РЕЦЕПТОРОВ В РАЗВИТИИ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СОЛИДНЫХ ОРГАНОВ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
РНПЦ трансплантации органов и тканей на базе
УЗ «9-я городская клиническая больница»²

ТЛР-рецепторы экспрессированы на многих клетках организма и являются компонентом врожденного иммунного ответа, в то же время они связующее звено между врожденной и приобретенной иммунными системами. Данные рецепторы участвуют не только в защите организма от инфекционных агентов, но и активируются при клеточном повреждении другой этиологии. Всё это имеет значение при трансплантации органов и тканей, в результате чего донорский орган подвержен ишемически-реперфузионному повреждению, иммунологическому конфликту и инфекционным осложнениям. В данной статье проанализированы основные патогенетические механизмы участия ТЛР-рецепторов в развитии различных осложнений после трансплантации солидных органов. Очерчены возможные перспективы дальнейших научных исследований данных рецепторов в качестве генетических предикторов неблагоприятного исхода после трансплантации.

Ключевые слова: ТЛР-рецепторы, генетические предикторы, трансплантация органов.

S. A. Krasutskaya, D. Y. Efimov, M. A. Frolova, H. V. Zhuk, S. V. Korotkov, A. M. Dzyadzko,
A. E. Shcherba, O. O. Rummo

TLR-RECEPTORS ROLE IN PATHOGENESIS OF THE COMPLICATIONS AFTER SOLID ORGAN TRANSPLANTATION

Toll-like receptors (TLR) are expressed on many cells of the body and are a component of the innate immune response and at the same time - the link between the innate and adaptive immune systems. These receptors are involved not only in protecting the body from infectious agents? But also are activated by cellular damage particles. TLR signaling is now recognized to play an important role in many aspects of transplantation biology in various organs, including rejection and tolerance, ischemia/reperfusion injury (IRI), and infections after transplantation. This review provides an update on recent data outlining the important role of TLRs in different pathogenetic mechanisms in the development of various complications after solid organ transplantation.

Key words: TLR-receptors, genetic predictors, solid organ transplantation.

Толл-подобные рецепторы (Toll-like receptor, ТЛР) представляют собой семейство паттерн-распознающих рецепторов (Pattern Recognize Receptor). Свое название ТЛР рецепторы получили вследствие функционального сходства с белком Toll, найденного у дрозофилы. Одной из главных функций данного белка у плодовых мушек является обеспечение неспецифической резистентности, в частности, антифунгального иммунитета [1, 2, 3]. На данный момент известно о наличии 13 типов ТЛР-рецепторов у млекопитающих, из них 10 функциональных типов

рецепторов (ТЛР-1 – ТЛР-10) были широко изучены у человека [4]. ТЛР-рецепторы присутствуют на клетках периферической иммунной системы (антиген-презентирующих клетках (АПК), моноциты, нейтрофилы, эозинофилы, Т- и В-лимфоциты, естественные киллеры и т.д.) и на клетках внутренних органов (печени, селезенки, эпителиальных клетках бронхолегочной, гастроинтестинальной и урогенитальной систем, на эпителии роговицы и конъюнктивы и др.).

ТЛР-рецепторы могут быть как внеклеточными, так и внутриклеточными структурами. Внеклеточные

рецепторы в большинстве своем распознают бактериальные молекулярные частицы, внутриклеточные – преимущественно продукты вирусного происхождения. Определенные виды TLR рецепторов работают в паре: TLR-1 с TLR-2, TLR-2 с TLR-6. При появлении лиганда, с которым эти рецепторы могут связываться, происходит полимеризация парных рецепторов и образуется гетеродимерная молекула, впоследствии инициирующая внутриклеточный каскад биохимических реакций.

После активации рецептора TLR происходит передача сигнала от рецептора к генетическому аппарату клетки через специальные молекулы-адаптеры. К таким адаптерным молекулам относятся миелоидный фактор дифференцировки 88 (Myeloid Differentiation Factor 88, MyD88), молекулы TRIF, TRAM и TIRAP. Основной молекулой-адаптером для рецепторов TLR, за исключением TLR-3, является MyD88, которая инициирует транскрипционный фактор NF-κB (Nucleus Factor κB) и IRF-7 (Interferon Regulator Factor 7). NF-κB активирует гены, которые кодируют фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), интерлейкин-1β (ИЛ), ИЛ-6, а фактор IRF-7 – гены интерферона-α (ИФ-α) и ИФ-β, что в последующем приводит к синтезу соответствующих медиаторов иммунного ответа. Рецептор TLR-3 взаимодействует с адаптером TRIF, который инициирует транскрипционный фактор IRF-3, активирующий в свою очередь гены ИФ-β и молекулы M1C-A и M1C-B. Со всеми четырьмя молекулами-адаптерами – MyD88, TRIF, TIRAP и TRAM - связывается рецептор TLR-4, что позволяет при их активации синтезировать все вышеперечисленные провоспалительные цитокины [5].

TLR-рецепторы играют большую роль в запуске врожденного иммунного ответа, а также является важным связующим звеном между врожденным и приобретенным иммунитетом человека. Данные рецепторы распознают как патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (pathogen-associated molecular patterns, ПАМП), так и молекулярные паттерны ассоциированные с повреждением (damage-associated molecular patterns, ДАМП). ПАМП являются чужеродными организму молекулами инфекционного происхождения, представленные бактериальными липопротеинами и липотейхоевой кислотой, липополисахаридами клеточной стенки, белком флагеллином, одно- и двуцепочечной молекулой РНК бактерии, молекулой вирусной ДНК, протозойным белком профилином и другими структурами [6, 7, 8]. ДАМП представляют собой эндогенные молекулы, появляющиеся при повреждении клеток или их гибели, и включают в себя такие молекулы как гиалуронан, белки S100, белки теплового шока 60 и 70, негистоновый ядерный белок HMGB-1. Все вышеперечисленные молекулы являются лигандами для рецепторов TLR, и при их связывании происходит активация клетки, на которой данные рецепторы экспрессированы,

и в большинстве случаев это АПК. При активации АПК происходит ускорение её созревания, увеличение продукции воспалительных медиаторов, включая провоспалительные цитокины, ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α, ИФ-1, трансформирующий фактор роста-β. Всё это приводит к появлению очага воспаления, в который, вследствие синтеза активированной АПК ряда хемокинов, устремляется большое количество макрофагов и нейтрофилов, а также незрелые Т-лимфоциты, которые и являются звеном приобретенного иммунного ответа. Другой функцией TLR рецепторов является то, что их активация способствует повышению уровня экспрессии ко-стимуляторных молекул типа CD80/CD86 на АПК, которые при взаимодействии с ко-стимуляторной молекулой CD28 Т-лимфоцитов приводят к снижению порога активации Т-клеток, увеличению экспрессии ИЛ-2, усилению пролиферации Т-лимфоцитов и повышению их устойчивости к апоптозу. В итоге, в зависимости от того, антигены какого класса главного комплекса гистосовместимости (МНС), I или II, экспрессированы на АПК, будет происходить презентация антигена Т-хелперам (CD4+) или Т-киллерам (CD8+) и дальнейшее формирование ответа приобретенной иммунной системы.

Описанные аспекты отражают роль TLR рецепторов в запуске иммунологических реакций, а также место данных рецепторов во взаимодействии системы врожденного и приобретенного иммунного ответа.

Роль TLR рецепторов в иммунологическом конфликте донорского трансплантата и организмом реципиента

В настоящее время известно, что активация рецепторов TLR играет важную роль при трансплантации солидных органов, в частности, в развитии отторжения и толерантности, ишемически-реперфузионном повреждении (ИРП) и инфекционных осложнений после трансплантации. После трансплантации рецепторы TLR-2 и TLR-4 стимулируются ПАМП бактериального или вирусного происхождения, в результате нахождения инфекции в организме донора или реципиента, либо вследствие развития инфекционных осложнений на фоне иммуносупрессивной терапии [9]. Также рецепторы активируются посредством появления ДАМП, которые появляются вследствие повреждения клеток во время смерти мозга донора, холодовой консервации, и последующей реперфузии графта (ишемически-реперфузионное повреждение) [10, 11, 12]. Результатом активации TLR-рецепторов, как было описано раньше, является созревание АПК, синтез провоспалительных цитокинов, хемокинов и ИФ, презентация антигенов и активация аллореактивных Т-клеток, уменьшение толерантности иммунной системы реципиента по отношению к трансплантату, что в конечном итоге приводит в последующем к развитию отторжения графта.

Было показано, что с увеличением экспрессии рецепторов TLR-2 и TLR-4 увеличивается частота посттрансплантационных осложнений. Так, острое отторжение и хроническая нефропатия графта были ассоциированы с увеличением количества TLR-рецепторов в почечном трансплантате [13]. Также была найдена взаимосвязь между эндотелиальной дисфункцией трансплантата сердца и увеличением экспрессии данных рецепторов [14]. Была выдвинута гипотеза о взаимосвязи между острым отторжением трансплантатов печени и экспрессией рецепторов TLR-2 и 4 [15, 16].

Было выявлено, что при травматической смерти мозга у мышей происходит активация врожденного иммунитета с участием TLR-рецепторов и их реактивность и экспрессия на дендритах и макрофагах повышалась, что приводило к увеличению уровней провоспалительных цитокинов в плазме и органах [17]. Смерть мозга и церебральное повреждение приводили к ухудшению жизнеспособности органов, снижению функции после трансплантации и к плохому прогнозу в отношении сохранения и выживаемости трансплантата [18, 19].

Немаловажная роль в развитии иммунного ответа врожденной системы принадлежит моноцитам. В исследованиях была показана связь между экспрессией рецепторов TLR-2 и TLR-4 на циркулирующих моноцитах и эпизодами острого отторжения трансплантата. Развитие отторжения не происходило до тех пор, пока в периферической крови не появлялись активированные моноциты, а дисфункция трансплантата происходила при инфильтрации моноцитами, даже без видимой инфильтрации Т-клетками. А в свою очередь передача сигнала именно через TLR-рецепторы может быть первым шагом в активации моноцитов, которые вносят свой вклад в развитие отторжения [15].

Учитывая известные данные, можно сделать вывод, что активация рецепторов TLR через различные механизмы влияет на развитие отторжения трансплантата и на его выживаемость.

Роль TLR-рецепторов в патогенезе ишемически-реперфузионного повреждения трансплантата

Важную роль в процессе отторжения трансплантата имеет Т-клеточное распознавание аллоантигенов, однако и другие компоненты иммунной системы вносят вклад в разрушение пересаженных органов и тканей. Факторами, изменяющими характер иммунного ответа, являются: степень гистосовместимости донора и реципиента, иммунный статус реципиента на момент трансплантации, ишемически-реперфузионное повреждение.

В основе ИРП лежит ишемия тканей, вызванная гипоперфузией органа, потерей крови и гипотензией

вследствие его эксплантации, помещения в холодный консервирующий раствор и нахождения его в таких условиях до пересадки. Усугубляется ситуация достаточно продолжительным временем, необходимым для проведения операции трансплантации органа. После возобновления кровотока донорский орган не сразу получает кровоснабжение на таком же уровне, как орган, не подвергнутый ишемии. Реперфузия ишемизированного органа приводит к цитолизу клеток, в результате чего появляются циркулирующие ДАМП, в последующем приводящие к активации дендритных клеток в трансплантате через стимуляцию рецепторов TLR. После встречи ДАМП с рецепторами TLR запускается каскад реакций, направленных на образование провоспалительных цитокинов и хемокинов, и дальнейшее вовлечение приобретенной иммунной системы, что в целом приводит к развитию воспаления, повреждения клеток трансплантата и последующей их гибели. Было показано, что степень экспрессии рецепторов TLR влияет на выраженность ИРП.

Некоторые авторы пришли к выводу, что ключевую роль в ИРП имеет активация рецепторов TLR и последующая инициация фактора IRF3 [20, 21]. Было установлено, что при наличии дефектных TLR-рецепторов и транскрипционного фактора NF-κB мыши были защищены от ИРП, и отмечалась выработка низких уровней провоспалительных цитокинов (макрофагальный воспалительный белок-1α, ФНО-α и ИЛ-6) в ответ на ишемию, хотя функция нейтрофилов при этом сохранялась неизменной [22]. Но при наличии дефектной молекулы-адаптера MyD88 у мышей повреждение клеток развивалось, и был сделан вывод, что ИРП развивается через MyD88-независимый IRF3 путь [11, 23]. Такие результаты были показаны у мышей на моделях трансплантатов печени, сердца, почки, легких и кожи [24, 25].

Во время тканевого повреждения в печени при ИРП появляется один из важных ДАМП – аденозин трифосфат, который также вносит вклад в активацию иммунного ответа при ИРП. Фермент эктонуклеозидтрифосфат дифосфогидролазы 1 (CD39) вызывает быстрый гидролиз аденозина трифосфата. CD39 экспрессирован на дендритных клетках печени, и было показано, что CD39 способствует супрессии TLR-4-опосредованному воспалительному ответу на стимуляцию ДАМП, образующихся при ИРП. Так, у мышей с заблокированным геном CD39, перенесших ортотопическую трансплантацию печени, которая подверглась длительной холодовой ишемии, развивалось более выраженное воспалительное повреждение, вызванное активацией TLR-4 рецепторов, по сравнению с мышами, без заблокированного гена CD39 [26]. Экспрессия CD39 на дендритных клетках печени выше, чем на дендритных клетках периферической крови, из чего можно сделать вывод о важной роли CD39 в ограничении воспаления в печеночном трансплантате при ИРП.

В печени TLR-рецепторы экспрессированы как на клетках иммунной системы, так и на неиммунокомпетентных клетках. Данный факт был доказан в исследовании, в котором печень мышей, с заблокированными генами рецепторов TLR-4, и мышей из контрольной группы были подвергнуты тепловой ишемии. Воспалительный ответ и повреждение клеток печени оценивались по лабораторным показателям и подтверждалось морфологически. Уровень воспаления был намного выше в группе контроля, чем у мышей, с заблокированными генами рецепторов TLR-4 на паренхиматозных и миелоидных клетках. Но при сравнении контрольной группы и мышей, с заблокированным геном рецепторов TLR-4 в дендритных клетках, оказалось, что повреждение гепатоцитов было значительно выше во второй группе. Был сделан вывод, что снижение экспрессии рецепторов TLR-4 на паренхиматозных клетках печени и миелоидных клетках способствует уменьшению риска развития ИРП, в то время как экспрессия TLR-4 на дендритных клетках может иметь протективный эффект в отношении ИРП печени [27].

Ассоциация между полиморфизмом генов рецепторов TLR-4 и риском отторжения трансплантата

Было предпринято множество попыток выявить генетические предикторы неблагоприятного прогноза в отношении отторжения, инфекционных осложнений и выживания в целом после трансплантации солидных органов. Было сделано предположение, что полиморфизм определенных единичных нуклеотидных последовательностей (ЕНП) гена TLR-4 ассоциирован с развитием острого отторжения трансплантата. Большинство научных работ направлено на выявление связи генотипа реципиента и исхода трансплантата, но также на прогноз влияния и генетические варианты донора. В исследованиях, посвященных изучению полиморфизма рецепторов TLR и дисфункции почечного трансплантата, было показано, что и у реципиентов, и у доноров, имеющих аллель С/С в ЕНП рецептора TLR-4 rs10759932, вероятность отторжения почечного трансплантата была значительно меньше, чем при других вариантах данной ЕНП, что может говорить о потенциальной защитной роли аллели С/С [28,29]. В других исследованиях выявлено, что при полиморфизме ЕНП rs4986790 и rs4986791 наблюдается снижение секреции ФНО- α , и, как следствие, происходит снижение риска отторжения почечного трансплантата [13, 30]. Вероятность острого отторжения значительно уменьшается в том случае, когда донор является гетерозиготным по обоим вариантам [31].

При изучении ассоциации полиморфизма TLR-4 рецептора и отторжения легких также была выявлена взаимосвязь: у реципиентов, которые являлись

гетерозиготами по ЕНП Asp299Gly или Thr399Ile рецептора TLR-4, частота отторжения была значительно меньше, чем при других вариантах данных ЕНП [32].

При исследовании полиморфизма ЕНП TLR-4 рецепторов rs11536865 и rs5030717 у доноров печени со смертью мозга европеоидной и негроидной расы и rs913930 только у европеоидной расы были отмечены следующие закономерности. Риск острого отторжения увеличивался в присутствии минорной аллели во всех ЕНП гена TLR-4 доноров и реципиентов. У представителей европеоидной расы вероятность отторжения повышалась с увеличением числа минорных аллелей в ЕНП rs913930, но в целом, ассоциация полиморфизма данной ЕНП с риском отторжения была низкой по сравнению с другими вариантами. Была выявлена значительная взаимосвязь между полиморфизмом ЕНП rs11536865 и rs5030717 и высокой вероятностью повреждения печеночного трансплантата. Выживаемость графта среди реципиентов с печенью от доноров европеоидной расы была значительно ниже при генотипе донора Т/Т по сравнению с генотипом С/С. При изучении полиморфизма ЕНП rs4986790 и rs7986791 ассоциация с повреждением печеночного трансплантата не была найдена [33]. Был сделан вывод, что возможным механизмом развития ассоциации между полиморфизмом ЕНП рецепторов TLR-4 и повреждением трансплантата является увеличение экспрессии TLR-4 рецепторов и увеличение стабильности мРНК в ответ на активирование TLR-4 рецепторов, которое в последующем приводит к инициации антиген-независимого иммунного ответа, повреждению донорского органа и, в конечном итоге, его утрате [33].

Таким образом, TLR-рецепторы экспрессированы на многих клетках организма и являются компонентом врожденного иммунного ответа, в то же время они связующее звено между врожденной и приобретенной иммунными системами. Данные рецепторы участвуют не только в защите организма от инфекционных агентов, но и активируются при клеточном повреждении другой этиологии. Всё это имеет значение при трансплантации органов и тканей, в результате которого донорский орган подвержен ИРП, иммунному конфликту и инфекционным осложнениям вследствие иммуносупрессии. Было выявлено, что экспрессия TLR рецепторов влияет на запуск и активность иммунного ответа при ишемически-реперфузионном повреждении органа, также как и на развитие острого отторжения. Показана взаимосвязь между наличием полиморфизма рецепторов TLR и прогнозом выживаемости трансплантированного органа. Анализ и дальнейшее изучение полиморфизма рецепторов TLR-4 в качестве генетических предикторов неблагоприятного исхода после трансплантации может позволить в будущем прогнозировать успешность предстоящей трансплантации, оценивать риск развития иммунологических

осложнений, объективизировать назначение иммуносупрессивной терапии в зависимости от прогноза, что в целом даст возможность снизить частоту послеоперационных осложнений и увеличить выживаемость пациентов после трансплантации солидных органов.

Литература

1. Gay, N. J., Keith F. J. *Drosophila* Toll and IL-1 receptor. *Nature* 1991; 351:355–356.
2. Hashimoto, C., Hudson K. L., Anderson K. V. et al. The Toll gene of *Drosophila*, required for dorsal-ventral embryonic polarity, appears to encode a transmembrane protein. *Cell* 1988;52:269–279.
3. Taguchi, T., Mitcham J. L., Dower S. K., et al. Chromosomal localization of TIL, a gene encoding a protein related to the *Drosophila* transmembrane receptor Toll, to human chromosome 4p14. *Genomics* 1996;32:486–488.
4. Seki, E., Brenner D. A. Toll-like receptors and adaptor molecules in liver disease: update. *Hepatology* 2008; 48:322–335.
5. Mencin, A., Kluwe J., Schwabe R. F., et al. Toll-like receptors as targets in chronic liver diseases. *Gut*. 2009; 58:704–720.
6. Iwasaki, A., Medzhitov R. Toll-like receptor control of the adaptive immune responses. *Nat. Immunol.* 2004; 5(10):987.
7. Yarovinsky, F., Zhang D., Andersen J. F., et al. TLR11 activation of dendritic cells by a protozoan profilin-like protein. *Science* 2005;308(5728):1626.
8. Medzhitov, R. Toll-like receptors and innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2001;1(2):135.
9. Wiest, R., Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology* 2005;41:422–433.
10. Bianchi M. E., Manfredi A. A. High-mobility group box 1 (HMGB1) protein at the crossroads between innate and adaptive immunity. *Immunol. Rev.* 2007;220:35–46.
11. Tsung, A., Sahai R., Tanaka H., et al. The nuclear factor HMGB1 mediates hepatic injury after murine liver ischemia-reperfusion. *J. Exp. Med.* 2005;201:1135–1143.
12. Tsung, A., Hoffman R. A., Izuishi K., et al. Hepatic ischemia/reperfusion injury involves functional TLR4 signaling in nonparenchymal cells. *J. Immunol.* 2005;175:7661–7668.
13. Nogueira, E., Salomao R., Brunialti M. K., et al. Expression of TLR-4 and -2 in peripheral mononuclear cells in renal transplant patients with TLR-4 gene polymorphism. *Int. Immunopharmacol.* 2010; 10:1481–1485.
14. Methe, H., Zimmer E., Grimm C., et al. Evidence for a role of toll-like receptor 4 in development of chronic allograft rejection after cardiac transplantation. *Transplantation* 2004; 78:1324.
15. Deng, J.-F., Geng L., Qian Y.-G., et al. The Role of Toll-Like Receptors 2 and 4 in Acute Allograft Rejection After Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings* 2007; 39, 3222–3224.
16. Testro, A. G., Visvanathan K., Skinner N., et al. Acute allograft rejection in human liver transplant recipients is associated with signaling through toll-like receptor 4. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 26:155–163.
17. Paterson, H. M., Murphy T. J., Purcell E. J., et al. Injury primes the innate immune system for enhanced toll-like receptor reactivity. *J. Immunol.* 2003;171:1473–1483.
18. Feng, S., Goodrich N. P., Bragg-Gresham J. L., et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am. J. Transplant.* 2006;6:783–790.
19. Reutzel-Selke, A., Filatenkov A., Jurisch A., et al. Grafts from elderly donors elicit a stronger immune response in the early period posttransplantation: a study in a rat model. *Transplant. Proc.* 2005;37:382–383.
20. Wang, H., Li Z. Y., Wu H. S., et al. Endogenous danger signals trigger hepatic ischemia/reperfusion injury through toll-like receptor 4/nuclear factor-kappa B pathway. *Chin. Med. J. (Engl.)* 2007;120:509–514.
21. Galloway, E., Shin T., Huber N., et al. Activation of hepatocytes by extracellular heat shock protein 72. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2008;295:C514–C520.
22. Shen, X. D., Ke B., Zhai Y., et al. Absence of toll-like receptor 4 (TLR4) signaling in the donor organ reduces ischemia and reperfusion injury in a murine liver transplantation model. *Liver. Transpl.* 2007;13:1435–1443.
23. Zhai, Y., Shen X. D., O'Connell R., et al. Cutting edge: TLR4 activation mediates liver ischemia/reperfusion inflammatory response via IFN regulatory factor 3-dependent MyD88-independent pathway. *J. Immunol.* 2004;173:7115–7119.
24. Alegre, M. L., Leemans J., Le Moine A., et al. The multiple facets of toll-like receptors in transplantation biology. *Transplantation* 2008;86:1–9.
25. Shimamoto, A., Pohlman T. H., Shomura S., et al. Toll-like receptor 4 mediates lung ischemia-reperfusion injury. *Ann. Thorac. Surg.* 2006;82: 2017–2023.
26. Yoshida, O., Kimura S., Jackson E. K., et al. CD39 expression by hepatic myeloid dendritic cells attenuates inflammation in liver transplant ischemia-reperfusion injury in mice. *Hepatology* 2013;58(6):2163–2175.
27. Nace, G. W., Huang H., Klune J. R., et al. Cellular-specific role of toll-like receptor 4 in hepatic ischemia-reperfusion injury. *Hepatology.* 2013;58(1):374–387.
28. Hwang, Y. H., Ro H., Choi I., et al. Impact of polymorphisms of TLR4/CD14 and TLR3 on acute rejection in kidney transplantation. *Transplantation.* 2009; 88:699–705.
29. Mutlubas, F., Mir S., Berdeli A., et al. Association between Toll-like receptors 4 and 2 gene polymorphisms with chronic allograft nephropathy in Turkish children. *Transplant Proc.* 2009; 41:1589–1593.
30. Ducloux, D., Deschamps M., Yannaraki M., et al. Relevance of Toll like receptor-4 polymorphisms in renal transplantation. *Kidney Int.* 2005; 67:2454–2456.
31. Palmer, S. M., Burch L. H., Mir S., et al. Donor polymorphisms in Toll-like receptor-4 influence the development of rejection after renal transplantation. *Clin. Transplant.* 2006; 20:30–36.
32. Palmer, S. M., Burch L. H., Trindade A. J., et al. Innate immunity influences long-term outcomes after human lung transplant. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005;171:780–785.
33. William, S. Oetting, Weihua Guan, David P. Schladt, et al. Donor Polymorphisms of TLR4 Associated with Graft Failure in Liver Transplant Recipients. *Liver Transpl.* 2012; 18(12): 1399–1405.

Поступила 9.05.2016 г.