

УДК 616.41-089.843-06

Ю.А. Чарушина¹, Н.П. Логинова¹, Н.И. Гуляева¹, В.С. Прокудин²,
А.В. Любимов⁴, С.А. Заморина³

ВЛИЯНИЕ ПЕПТИДОВ ТБГ НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕЛЕЗЕНКИ ПРИ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА

¹ Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, г. Пермь, Российская Федерация;

² Государственное казенное учреждение здравоохранения особого типа «Пермское краевое бюро судебно-медицинской экспертизы», г. Пермь, Российская Федерация;

³ Пермский государственный национальный исследовательский университет, г. Пермь, Российская Федерация;

⁴ Университет Иллинойса, г. Чикаго, США

Резюме. Известно, что иммунную толерантность при беременности обеспечивают белки, ассоциированные с беременностью. Одним из них является трофобластический β 1-гликопротеин (ТБГ), который обладает выраженным иммуномодулирующим эффектом. В первичной структуре ТБГ выявлены тетрапептидные фрагменты (YECSE, YQCE, YVCS и YACS), которые обладают иммунофармакологическим потенциалом. Целью исследования является оценка перспектив применения пептидных фрагментов ТБГ для модуляции трансплантационного иммунитета. **Целью** исследования явилось изучение влияния коротких пептидных фрагментов ТБГ на морфологическое и иммуногистохимическое состояние селезенки и её компартментов при аллогенной трансплантации суспензии клеток красного костного мозга в эксперименте *in vivo* на крысах линии Wistar. Показано, что внутривентральное введение клеток костного мозга в динамике эксперимента (35 сут) вызвало гиперплазию селезенки с накоплением клеток лимфоидного ряда и макрофагов в функциональных зонах органа. Введение коротких пептидных фрагментов ТБГ на фоне аллогенной трансплантации клеток костного мозга, способствует активации клеток иммунной системы в селезенке, в направлении их пролиферации (Ki-67) и дифференцировки, при этом снижая содержание макрофагов (CD68). Таким образом, короткие пептидные фрагменты ТБГ стабилизируют пролиферативные процессы и способствуют развитию адаптационно-приспособительных реакций в ответ на аллогенный трансплантат.

Ключевые слова: аллогенный трансплантат, красный костный мозг, белки беременности, селезенка, макрофаги, CD68, пролиферация, Ki-67

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Чарушина Юлия Андреевна

julia_rochta@mail.ru

Дата поступления 24.07.22 г.

Образец цитирования:

Чарушина Ю.А., Логинова Н.П., Гуляева Н.И., Прокудин В.С., Любимов А.В., Заморина С.А. Влияние пептидов ТБГ на морфофункциональное состояние селезенки при аллогенной трансплантации клеток костного мозга. Вестник уральской медицинской академической науки. 2022, Том 19, №3, с. 222–230, DOI: 10.22138/2500-0918-2022-19-3-222-230

Ключевой проблемой в трансплантологии аллогенных гемопоэтических стволовых клеток яв-

ляется реакция хозяин против трансплантата (РХПТ) [4, 10]. В то же время, трансплантат может вызвать выраженный побочный токсический эффект, приводящий к высокой заболеваемости и смертности. В развитии РХПТ участвуют все компоненты иммунной системы, однако известно, что именно селезенка играет ключевую роль в реализации иммунной защиты [3]. Учитывая, что факторами, индуцирующими толерантность, являются белки, ассоциированные с беременностью [9], то было предложено решить проблему РХПТ с помощью трофобластического $\beta 1$ -гликопротеина (ТБГ). Иммуномодулирующие эффекты ТБГ хорошо известны и затрагивают те аспекты иммунной системы, которые отвечают за толерантность к аллоантигенам [6]. Потенциал ТБГ позволяет рассматривать его как один из ключевых факторов, формирующих иммунную толерантность организма матери к развивающемуся эмбриону [1]. Однако, практическое применение ТБГ как в нативной, так и в рекомбинантной форме связано с массой сложностей этического и экономического характера. Именно поэтому в работе мы используем пептидные фрагменты данного белка (YECE, YQCE, YVCS и YACS), конкретный выбор которых обоснован нами ранее [2].

Известно, что макрофаги играют двойную роль в иммунном ответе на аллотрансплантат, вызывая воспалительный эффект, либо индуцируя толерогенную среду [7]. Одним из предполагаемых механизмов, с помощью которых макрофаги опосредуют отторжение трансплантата, является выработка оксида азота, способствующего цитотоксичности эндотелиальных клеток, степень инфильтрации макрофагов коррелирует с увеличением частоты отторжения аллотрансплантата. Накопление макрофагов является признаком отторжения аллотрансплантата [8]. В этой связи, изучение реактивности компонентов функциональных систем организма позволяет оценить общий эффект от применения пептидов ТБГ на органы иммунной системы, в частности, на селезенку.

Таким образом, **целью** исследования явилось изучение влияния коротких пептидных фрагментов ТБГ (YECE, YQCE, YVCS и YACS) на морфологическое и иммуногистохимическое состояние селезенки и её компартментов при аллогенной трансплантации суспензии клеток красного костного мозга в эксперименте *in vivo* на крысах линии Wistar.

Материалы и методы

В эксперименте были задействованы белые крысы самцы линии Wistar ($n=60$) в возрасте от 2–3 месяцев ($m \approx 250$ г). Животные содержались в условиях вивария ПГНИУ в соответствии с ГОСТ 33216-2014 «Правила работы с лабораторными грызунами и кроликами». Выведение животных из эксперимента проводилось на 35 сутки путем декапитации в соответствии с международными правилами проведения работ с экспериментальными животными. Выведение животных из эксперимента проводили на 3, 7, 14, 21 и 35 сутки.

В работе применяли пептиды ТБГ (YACS, YQCE, YVCS, YECE), синтезированные на заказ ООО «Рашн пептайд» (Россия), которые объединяли по 12,5 мкг каждого пептида, и вводили по 50 мкг смеси в 100 мкл апиrogenного физиологического раствора на 1, 3, 6, 9 и 12 сутки эксперимента. Таким образом, в исследовании применяли коктейль пептидов YACS, YQCE, YVCS, YECE в качестве экспериментальной терапии РХПТ.

Животных разделили на три группы: 1-я группа контроль ($n=20$) — интактные животные; 2-я ($n=20$) — группа сравнения: внутрибрюшинно вводили 10 мл аллогенной суспензии красного костного мозга (КМ) (10^7 клеток, обработанных камптотецином (50 мкг/мл, «Tocris Bioscience», Великобритания) в 100 мкл физиологического раствора внутрибрюшинно; 3-я ($n=20$) — подкожно вводили 10 мл аллогенной суспензии костного мозга и раствор смеси синтетических пептидов (YECE, YQCE, YVCS, YACS)[2].

Клетки костного мозга выделяли из бедренных костей, эпифизы которых надрезали ножницами. Костный канал промывали фиксированным объемом среды RPMI-1640, используя шприц. Полученную суспензию несколько раз пропускали через шприц с иглами уменьшающегося диаметра и фильтровали через один слой капроновой сетки. Затем мы производили подсчет клеток и обрабатывали их раствором камптотецина — 50 мкг/мл в среде RPMI-1640 в течение 1 часа при температуре 37°C. После этого клетки пятикратно отмывали в избытке питательной среды (последняя отмывка — физиологическим раствором) и доводили до концентрации 10^8 /мл или 10^7 /100 мкл в физиологическом растворе. В исследованиях использовали модель локальной аллотрансплантации. Транс-

плантацию 10^7 клеток в объеме среды 100 мкл производили с помощью шприца внутривенно.

Гистологическое исследование

Исследовали селезенку. После забора орган фиксировали в 10% нейтральном формалине на фосфатном буфере (рН=7,2), проводку осуществляли в гистологическом процессоре замкнутого типа с вакуумом Leica ASP 300 (Германия). Заливали в парафин «Histomix» фирма Bio Optica (Германия). На микротоме Leica SM 2000R (Leica Microsystems, Германия) готовили серийные срезы толщиной 4–5 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином для оценки общей морфологической картины. Оценку гистологических препаратов проводили с использованием микроскопов Leica DM2500 и Carl Zeiss LSM 710 и программных пакетов для захвата и анализа изображений Leica Application Suite и Zen 2010 при увеличении в 10×40 и 10×60 .

Иммуногистохимическое исследование

Парафиновые срезы селезенки наносили на адгезивные стекла, обработанные полилизинном (Thermo, Великобритания). Иммуногистохимические реакции проводили аппаратным способом с использованием иммуногистохимических автостейнеров Autostainer-360 (Thermo, Великобритания). Для визуализации результатов использовали системы детекции Ultra Vision ONE Detection System HRP Polymer. Препараты инкубировали с хромогеном — DAB Plus Substrate System и докрашивали гематоксилином Майера с заключением в БиоМаунт-среду. Для оценки качества реакции использовали стекла с позитивным контролем для каждого из антигенов (фирма Labvision, США).

Для определения качественного состава клеток селезенки использовали моноклональные антитела (GenTex, США) к: 1) CD68-для идентификации макрофагов, мембранное окрашивание; 2) Ki-67 — для клеток, делящихся митозом и, находящихся в разных фазах клеточного цикла (G1- S- и G2). Если клетка не пролиферирует, такого взаимодействия не происходит. Положительная экспрессия Ki-67 интенсивно выявляется в виде окрашенного в коричневый цвет ядерного субстрата.

При оценке экспрессии Ki-67 рассчитывали индекс пролиферации (IKi) по формуле: $IKi = (n^+ / N) * 100(\%)$, где n^+ — число меченых ядер, N — общее число ядер в поле зрения микроскопа. Подсчеты проводили в 10 полях зрения каждого среза.

Анализ результатов проводили с использованием методов описательной статистики, однофакторного дисперсионного анализа и апостериорного LSD-теста для парных данных. Достоверность между группами оценивали по t-критерию Стьюдента для непарных и парных данных.

Результаты исследования

В селезенке группы интактных животных (контроль) верифицировали признаки нормального строения. В органе хорошо развиты все функциональные зоны. Белая пульпа органа визуально занимает треть площади паренхимы. Периартериальная лимфоидная муфта (ПАЛМ) белой пульпы широкая. Клетки плотным кольцом окружают центральную артерию. Лимфоидные узелки (В-зона) визуально разного размера, большая их часть активна. По краю белой пульпы хорошо верифицируется маргинальная зона с одноименным синусом. В этой зоне между клетками лимфоидного ряда присутствовали позитивно окрашенные CD68 макрофаги. Их количество в поле зрения составило $25,2 \pm 3,1$. В красной пульпе CD68⁺ макрофаги диффузно присутствовали среди клеток лимфоидного ряда в количестве: $58,3 \pm 5,3$. Сосуды красной пульпы умеренно расширены. Пролиферативную активность в селезенке оценивали по экспрессии маркера пролиферации Ki-67, которая проявлялась в тех зонах, где обычно и происходит процесс деления и пополнения пула иммунокомпетентных клеток. В целом пролиферация имела умеренный характер и её индекс составил $66,2 \pm 12,5 \%$.

При изучении параметров селезенки при введении фракции клеток костного мозга (2-я группа) в органе верифицировали активацию пролиферации и дифференцировки клеток иммунной системы. Начиная с 3 сут. визуально увеличивается объем белой пульпы. В сравнении с группой интактных животных маргинальная зона широкая, краевой синус умеренно расширен и заполнен различными клетками крови. В переартериальной муфте (Т-зависимая зона) клетки формируют плотные широкие скопления вокруг артерии. На 7-е сут. зоны белой пульпы продолжают заполняться клетками. Лимфоидные узелки крупные, большая их часть активная, в них процессы пролиферации, что оценивали по положительной экспрессии маркера пролиферации Ki-67. Индекс пролиферации вырос до 75% (в контроле $66,2 \pm 12,5\%$). В сосудах красной пульпы признаки умеренного стаза клеток

крови. До конца эксперимента (35 сут) зоны белой пульпы остаются крупными и активными. Во всех зонах органа имеется активность макрофагов, что определяли по экспрессии маркера CD68 (рис. 1). Количество макрофагов в поле зрения было выше, чем в группе контроля и составило $59,7 \pm 5,2$ (в группе контроля: $34,7 \pm 6,8$). Лимфоциты часто формируют диффузные скопления или лимфоцитарные муфточки вокруг кисточковых артериол.

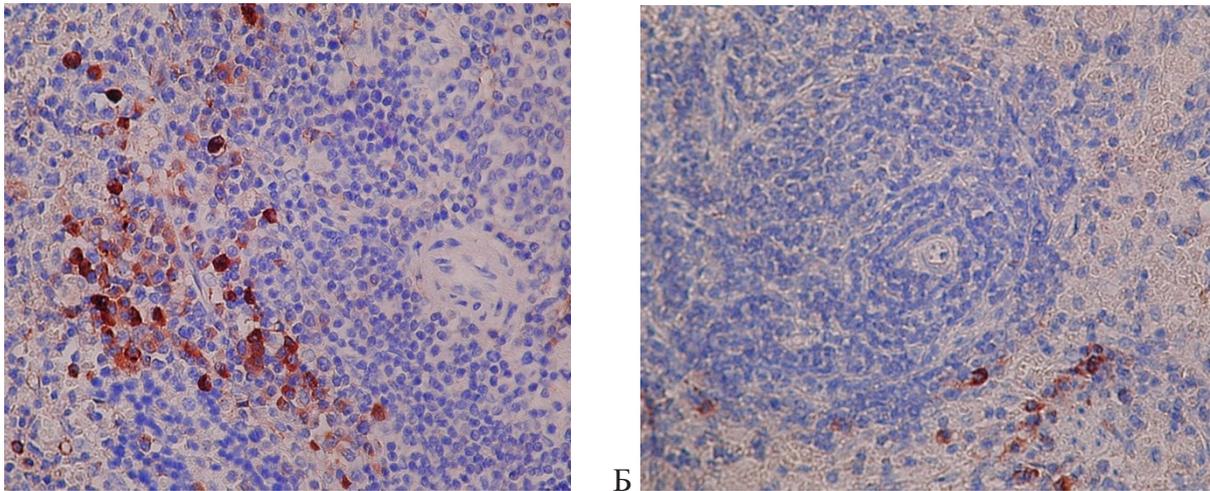


Рисунок 1. Иммуногистохимия селезенки (маргинальная зона белой пульпы) на 35 сутки эксперимента, окрашивание на CD68 (макрофаги); Ув. $\times 200$.

- а) введение аллогенного трансплантата (КМ), 2 группа;
 б) одновременное введение аллогенного КМ и белков ТБГ, 3 группа.

Figure 1. Immunohistochemistry of the spleen (marginal zone of the white pulp) on the 35th day of the experiment, staining for CD68 (macrophages); In. $\times 200$.

- a) administration of allogeneic graft (BM), group 2;
 b) simultaneous administration of allogeneic BM and PSG proteins, 3rd group.

Введение пептидов ТБГ дополнительно к аллогенной трансплантации клеток костного мозга в селезенке с первых дней эксперимента в сосудах венозного русла верифицировался умеренный стаз клеток крови. Тяжи красной пульпы широкие и переполнены клетками крови. Белая пульпа визуально занимает значительную площадь, количество клеток в поле зрения достигало $530,2 \pm 29,0$ (в контроле $448,6 \pm 33,0$). Все функциональные зоны развиты, активные. Лимфоидные узелки крупные, как и в группе контроля, в них признаки пролиферации. В центре узелков скопление позитивно окрашенных Ki-67 лимфоцитов, индекс пролиферации при этом существенно не отличался от группы контроля и составил $62,7 \pm 4,8$ (контроль: $66,2 \pm 12,5$). В периартериальной муфте лимфоциты плотно лежат вокруг центральной артерии. В этой зоне между лимфоидными клетками скопления макрофагов. Установлено, что введение белков ТБГ привело к существенному снижению макрофагов (CD68⁺) в маргинальной зоне белой пульпы до $9,2 \pm 3,03$ клеток (контроль — $25,2 \pm 3,1$). Но, к концу срока исследования (35 сут) в белой пульпе количество макрофагов (CD68⁺) выросло до $26,7 \pm 6,3$ клетки в поле зрения среза (рис. 1). Между макрофагами верифицировали скопление плазматических клеток, что говорит о явлениях плазмацитогенеза. Между ними единично или по 2–3 клетки присутствуют эозинофилы. До конца эксперимента функциональные зоны белой пульпы продолжают оставаться в активном состоянии, но их визуальные размеры становились меньше или не изменялись. Интенсивность пролиферации стала еще меньше и составила $21,2 \pm 7,3\%$ (в контроле: $66,2 \pm 12,5$). На этом фоне повышался дифференцировочный потенциал, что проявилось скоплением в мантийной зоне плазматических клеток. На протяжении всего эксперимента ТБГ способствовал истощению макрофагов в органе. Количество положительно окрашенных CD68 макрофагов в белой и красной пульпах оставалось ниже, чем в группе сравнения. Макрофаги (CD68⁺) диффузно присутствовали во всех зонах органа, находились в контактах с клетками лимфоидного ряда.

Заключение

Таким образом, в селезенке на фоне аллогенной трансплантации клеток костного мозга пептиды ТБГ способствует активации клеток иммунной системы, в направлении их пролиферации и дифференцировки. Существенно снижается содержание макрофагов. К концу исследования в селезенке верифицируется и эозинофильная инфильтрация, что является косвенным положительным признаком реакции на трансплантат. Учитывая то, что эта популяция гранулоцитов обладает исключительными иммунологическими свойствами и способны обеспечивать индукцию ремоделирования ткани [5], это важно учитывать при деструкции и нарушении клеточных взаимодействий, если таковые возникают. В целом, пептиды ТБГ стабилизируют пролиферативные процессы и способствуют появлению новой генерации клеток, поддерживающей реакцию организма по отношению к трансплантату. По нашему мнению, применяемый в работе пептидный коктейль ТБГ способен влиять на развитие адаптационно-приспособительных реакций в ответ на аллогенный трансплантат. Очевидно, что для полного понимания этих механизмов необходимо продолжить исследования в рамках изучения иммунореактивных свойств органов иммунной системы в рамках поставленных задач.

Исследование выполнено при финансовой поддержке правительства Пермского края в рамках научного проекта № С-26/509.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cooke K.R., Luznik L., Sarantopoulos S., Hakim F.T., Jagasia M., Fowler D.H., van den Brink M.R.M., Hansen J.A., Parkman R., Miklos D.B., Martin P.J., Paczesny S., Vogelsang G., Pavletic S., Ritz J., Schultz K.R., Blazar B.R. The Biology of Chronic Graft-versus-Host Disease: A Task Force Report from the National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease // *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2017 V.2, P. 211-234. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.09.023.
2. Zinöcker S., Dressel R., Wang X.N., Dickinson A.M., Rolstad B. Immune reconstitution and graft-versus-host reactions in rat models of allogeneic hematopoietic cell transplantation // *Front. Immunol.* 2012 V.3, P. 355. doi: 10.3389/fimmu.2012.00355.
3. Clouthier S.G., Ferrara J.L., Teshima T. Graft-versus-host disease in the absence of the spleen after allogeneic bone marrow transplantation // *Transplantation.* 2002. V.73 (10), P.1679-1681. doi: 10.1097/00007890-200205270-00027.
4. Zamorina S.A., Troynich Y.N., Loginova N.P., Charushina Y.A., Shardina K.Y., Timganova V.P. (2022) Pregnancy-Associated Proteins as a Tool in the Therapy of Autoimmune Diseases and Alloimmune Disorders (Review). / In: Rocha A., Isaeva E. (eds) *Science and Global Challenges of the 21st Century - Science and Technology.* Perm Forum 2021. Lecture Notes in Networks and Systems, V. 342. doi.org/10.1007/978-3-030-89477-1_38
5. Dixit A., Balakrishnan B., Karande A.A., Immunomodulatory activity of glycodelin implications in allograft rejection. *Clin. Exp. Immunol.*, 2018, V.192, № 2, P. 213-223.
6. Тимганова В.П., Бочкова М.С., Храпцов П.В., Раев М.Б., Заморина С.А. Иммунорегуляторный потенциал трофобластического $\beta 1$ -гликопротеина // *Медицинская иммунология*, 2021. Т. 23, № 3. С.471-484. doi: 10.15789/1563-0625-IPO-2170
7. Тимганова В.П., Бочкова М.С., Шардина К.Ю., Ужвиюк С.В., Гутина Е.В., Раев М.Б., Любимов А.В., Заморина С.А. Влияние коротких пептидных фрагментов ТБГ на цитокиновый профиль крыс Wistar при аллогенной трансплантации в эксперименте *in vivo* // *Медицинская иммунология*, 2022. Т. 24, № 3. С. 561-576. doi: 10.15789/1563-0625-EOS-2472.
8. Ochando J., Kwan W.H., Ginhoux F., Hutchinson J.A., Hashimoto D., Collin M. The Mononuclear Phagocyte System in Organ Transplantation // *Am. J. Transplant.*, 2016. V.4, P.1053-1069. doi: 10.1111/ajt.13627
9. Ordikhani F., Pothula V., Sanchez-Tarjuelo R., Jordan S., Ochando J. Macrophages in Organ Transplantation // *Front. Immunol.*, 2020, V. 11. P.582939. doi: 10.3389/fimmu.2020.582939
10. Diny N.L., Rose N.R., Čiháková D. Eosinophils in Autoimmune Diseases // *Front Immunol.*, 2017. V.8. P.484. doi: 10.3389/fimmu.2017.00484.

Авторы

Чарушина Юлия Андреевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России

Преподаватель кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии

Российская Федерация, г. Пермь, ул. Петропавловская, 29

julia_rochta@mail.ru

Логинова Наталья Павловна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России

Доктор медицинских наук, доцент, зав.кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии

Российская Федерация, г. Пермь, ул. Петропавловская, 29

natalitsa@yandex.ru

Гуляева Наталия Ивановна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России

Кандидат медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник ЦНИЛ

Российская Федерация, г. Пермь, ул. Петропавловская, 29

bizon55@mail.ru

Прокудин Виталий Сергеевич

Государственное казенное учреждение здравоохранения особого типа «Пермское краевое бюро судебно-медицинской экспертизы»

Врач-судебно-медицинский эксперт Судебно-гистологического отделения

Российская Федерация, 614002, г. Пермь, ул. Фонтанная, д.12

vprokudin72@mail.ru

Любимов Александр Владимирович

Университет Иллинойса, Чикаго, США

Научный руководитель лаборатории токсикологических исследований департамента фармакологии, профессор, доктор медицины

808 South Wood St., room 1306, Chicago, IL 60612], 1-312-523-3894

alyubimov1@gmail.com

Заморина Светлана Анатольевна

ФГБОУ ВПО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»

Доктор биологических наук, в.н.с. лаборатории экологической иммунологии, профессор кафедры микробиологии и иммунологии биологического факультета

Российская Федерация, 614081, г. Пермь, ул. Голева, 13

mantissa7@mail.ru

*Yu.A. Charushina¹, N.P. Loginova¹, N.I. Gulyaeva¹, V.S. Prokudin²,
A.V. Lyubimov⁴, S.A. Zamorina³*

INFLUENCE OF PSG PEPTIDES ON THE MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE SPLEEN IN ALLOGENOUS BONE MARROW CELL TRANSPLANTATION

¹ Perm State Medical University named after academician E.A. Wagner
Ministry of Health of the Russian Federation, Perm, Russian Federation;

² State public health institution of special kind «Perm Regional Bureau of Forensic Medical Examination», Perm, Russian Federation;

³ Perm State National Research University, Perm, Russian Federation;

⁴ University of Illinois, Chicago, USA

Abstract. It is known that proteins associated with pregnancy provide immune tolerance during pregnancy. One of them is pregnancy-specific β 1-glycoprotein (PSG), which has a pronounced immunomodulatory effect. Tetrapeptide fragments (YECE, YQCE, YVCS, and YACS) have been identified in the primary structure of PSG that have immunopharmacological potential. The aim of the study was to evaluate the effect of short peptide fragments of PSG on the morphological and immunohistochemical state of the spleen and its compartments during allogeneic transplantation of a suspension of red bone marrow cells in an in vivo experiment in Wistar rats. It was found that intraperitoneal injection of bone marrow cells in the dynamics of the experiment (35 days) caused splenic hyperplasia with accumulation of lymphoid cells and macrophages in the functional areas of the organ. Administration of short peptide fragments of PSG against the background of allogeneic bone marrow transplantation promotes activation of cells of the immune system in the spleen toward their proliferation (Ki-67) and differentiation, while reducing the content of macrophages (CD68). Thus, short peptide fragments of PSG stabilize proliferative processes and promote the development of adaptive responses in response to an allogeneic graft.

Keywords: allogeneic transplantation, red bone marrow, pregnancy proteins, spleen, macrophages, CD68, proliferation, Ki-67

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Yulia A. Charushina

julia_pochta@mail.ru

Received 24.07.22

For citation:

Charushina Yu.A. , Loginova N.P., Gulyaeva N.I., Prokudin V.S., Lyubimov A.V., Zamorina S.A. Influence of PSG peptides on the morphofunctional state of the spleen in allogeneous bone marrow cell transplantation. *Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science.* 2022, Vol. 19, no. 3, pp. 222–230. DOI: 10.22138/2500-0918-2022-19-3-222-230 (In Russ)

ЛИТЕРАТУРА

1. Cooke K.R., Luznik L., Sarantopoulos S., Hakim F.T., Jagasia M., Fowler D.H., van den Brink M.R.M., Hansen J.A., Parkman R., Miklos D.B., Martin P.J., Paczesny S., Vogelsang G., Pavletic S., Ritz J., Schultz K.R., Blazar B.R. The Biology of Chronic Graft-versus-Host Disease: A Task Force Report from the National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease // *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2017 V.2, P. 211–234. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.09.023.

2. Zinöcker S., Dressel R., Wang X.N., Dickinson A.M., Rolstad B. Immune reconstitution and graft-versus-host reactions in rat models of allogeneic hematopoietic cell transplantation // *Front. Immunol.*

2012 V.3, P. 355. doi: 10.3389/fimmu.2012.00355.

3. Clouthier S.G., Ferrara J.L., Teshima T. Graft-versus-host disease in the absence of the spleen after allogeneic bone marrow transplantation // *Transplantation*. 2002. V.73 (10), P.1679-1681. doi: 10.1097/00007890-200205270-00027.

4. Zamorina S.A., Troynich Y.N., Loginova N.P., Charushina Y.A., Shardina K.Y., Timganova V.P. (2022) Pregnancy-Associated Proteins as a Tool in the Therapy of Autoimmune Diseases and Alloimmune Disorders (Review). / In: Rocha A., Isaeva E. (eds) *Science and Global Challenges of the 21st Century - Science and Technology*. Perm Forum 2021. Lecture Notes in Networks and Systems, V. 342. doi: org/10.1007/978-3-030-89477-1_38

5. Dixit A., Balakrishnan B., Karande A.A., Immunomodulatory activity of glycodelin implications in allograft rejection. *Clin. Exp. Immunol.*, 2018, V.192, № 2, P. 213-223.

6. Timganova V.P., Bochkova M.S., Khramtsov P.V., Rayev M.B., Zamorina S.A. Immunoregulatory potential of pregnancy-specific β 1-glycoprotein, *Medical Immunology /Meditinskaya Immunologiya*, 2021, Vol. 23, no. 3, pp. 471-484. doi: 10.15789/1563-0625-IPO-2170] (in Russ)

7. Timganova V.P., Bochkova M.S., Shardina K.Yu., Uzhviyuk S.V., Gutina E.V., Rayev M.B., Lyubimov A.V., Zamorina S.A. Effect of short PSG peptide fragments on the cytokine profile in Wistar rats during allogeneic transplantation in vivo”, *Medical Immunology /Meditinskaya Immunologiya*, 2022, Vol. 24, no. 3, pp. 561-576. doi: 10.15789/1563-0625-EOS-2472] (in Russ)

8. Ochando J., Kwan W.H., Ginhoux F., Hutchinson J.A., Hashimoto D., Collin M. The Mononuclear Phagocyte System in Organ Transplantation // *Am. J. Transplant.*, 2016. V.4, P.1053-1069. doi: 10.1111/ajt.13627

9. Ordikhani F., Pothula V., Sanchez-Tarjuelo R., Jordan S., Ochando J. Macrophages in Organ Transplantation // *Front. Immunol.*, 2020, V. 11. P.582939. doi: 10.3389/fimmu.2020.582939

10. Diny N.L., Rose N.R., Čiháková D. Eosinophils in Autoimmune Diseases // *Front Immunol.*, 2017. V.8. P.484. doi: 10.3389/fimmu.2017.00484.

Authors

Yulia A. Charushina

Perm State Medical University named after I.I. academician. E.A. Vagner

Lecturer at the Department of Histology, Embryology and Cytology

29 st. Petropavlovskaya Perm Russian Federation

julia_pochta@mail.ru

Natalya P. Loginova

Perm State Medical University named after I.I. academician. E.A. Vagner

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Histology, Embryology and Cytology

29 st. Petropavlovskaya Perm Russian Federation

natalitsa@yandex.ru

Natalia I. Gulyaeva

Perm State Medical University named after I.I. academician. E.A. Vagner

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Leading Researcher, Central Scientific Research Laboratory

29 st. Petropavlovskaya Perm Russian Federation

bizon55@mail.ru

Vitaly S. Prokudin

State public health institution of special kind «Perm Regional Bureau of Forensic Medical Examination»

Forensic Medical Expert of the Forensic Histology Department

12, st. Fontannaya Perm Russian Federation 614002

vprokudin72@mail.ru

Alexander V. Lyubimov
University of Illinois, Chicago, USA
Scientific Supervisor of the Laboratory of Toxicological Research of the Department of
Pharmacology, Professor, Doctor of Medicine
808 South Wood St., room 1306, Chicago, IL 60612], 1-312-523-3894
alyubimov1@gmail.com

Svetlana A. Zamorina
Perm State National Research University
Doctor of Biological Sciences, Leading Researcher Laboratory of Ecological Immunology, Professor,
Department of Microbiology and Immunology, Faculty of Biology
13 st. GolevaP\ Perm Russian Federation 614081
mantissa7@mail.ru