

ТРАНСЛЯЦИОННАЯ КЛЕТочНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ ПРИ АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ ТРУПНОЙ ПОЧКИ У УРОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

**В.А. Федулкина¹, А.В. Ватазин¹, А.В. Кильдюшевский¹, Е.С. Столяревич²,
Р.О. Кантария¹, А.Б. Зулькарнаев¹**

¹ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)

²ФГБУ ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова

Представлен первый отечественный опыт применения трансляционной клеточной иммунотерапии у реципиентов после аллотрансплантации трупной почки. Приведен анализ клинических, лабораторных и иммунологических данных, а также результаты протокольной биопсии трансплантата на 30-е и 180-е сутки после операции. Выявлены клиничко-лабораторные, иммунологические и гистологические преимущества у больных основной группы. Установлены некоторые механизмы, раскрывающие возможности формирования иммунологической толерантности.

Ключевые слова: аллотрансплантация трупной почки, острое отторжение почечного аллотрансплантата, трансляционная клеточная иммунотерапия, протокольная биопсия почечного аллотрансплантата.

TRANSLATIONAL CELLULAR IMMUNOTHERAPY FOR CADAVERIC KIDNEY ALLOGRAFT IN UROLOGICAL PATIENTS

V.A. Fedulkina¹, A.V. Vatazin¹, A.V. Kildyushevskiy¹, E.S. Stolyarevich², R.O. Kantaria¹, A.B. Zulkarnayev¹

¹M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute (MONIKI)

²V.I. Shumakov Federal Research Centre of Transplantation and Artificial Organs

The first domestic experience of translational cellular immunotherapy application in recipients of cadaveric renal allograft is presented. We present the analysis of the clinical, laboratory and immunological data and also the results of transplant protocol biopsy on the 30th and 180th days after transplantation. Clinical, laboratory, immunological, and histological benefits in patients of the main group were revealed. As a result, some mechanisms that explain the possibility to form immunological tolerance were established.

Keywords: allotransplantation of cadaveric kidneys, acute rejection of renal allograft, translational cellular immunotherapy, protocol renal allograft biopsy.

ВВЕДЕНИЕ

Предупреждение и лечение острого отторжения почечного аллотрансплантата (ПАТ) остаются одними из наиболее важных проблем трансплантологии, требующих своего решения [14]. Частота и тяжесть перенесенных острых реакций отторжения имеют прямую корреляцию с потерей массы действующих нефронов и с длительностью выживания трансплантата [9]. Частота развития острого отторжения ПАТ остается весьма значительной и составляет от 23,1 до 32,5%, некупируемые кризы отторжения развиваются у 3,2-12,4% пациентов [1]. Почти половина всех неудач при аллотрансплантации трупной почки (АТП) обусловле-

на отторжением, и большая часть реципиентов имеет по крайней мере один эпизод острого отторжения в течение первых двух лет после трансплантации [4].

На сегодняшний день медикаментозная иммуносупрессия является единственным и безальтернативным методом предупреждения и лечения реакции острого отторжения ПАТ. Оптимизация схем иммуносупрессии позволила значительно снизить частоту и риск развития осложнений [3], однако острое отторжение остаётся важнейшей проблемой трансплантологии [9].

Современная иммуносупрессия является неспецифичной. Пациенты имеют существенный риск активизации оппортунистических инфекций и развития

или прогрессирования онкологических заболеваний. К тому же могут возникать побочные эффекты, не связанные с непосредственным иммуносупрессивным действием препаратов, а именно нефротоксичность циклоспорина и такролимуса, а также диабетические последствия применения такролимуса [16]. Кроме того, указанные препараты, как известно, лишь подавляют иммунный ответ на аллотрансплантат, но не способствуют развитию иммунологической толерантности по отношению к нему [2, 8]. В этом смысле глобальная иммуносупрессия, предотвращающая острое отторжение, одновременно с этим может ингибировать регуляторные механизмы, важные для поддержания толерантности к чужеродному антигену. Текущие субклинические травмы трансплантата, возникающие в результате неспособности современных препаратов для иммуносупрессии к формированию толерантности, в конечном итоге, к сожалению, приводят к хроническому отторжению и потере пересаженного органа [13]. В этой связи дальнейшая разработка и внедрение в клиническую практику новых комбинаций иммуносупрессивных препаратов остаются в настоящее время главной стратегией предупреждения и лечения реакции острого отторжения и продления жизни трансплантата [3]. Современная терапия, включающая большие дозы кортикостероидов и антилимфоцитарные препараты, позволяет полностью купировать это осложнение только в 80% случаев. Именно эти факторы определяют непрекращающийся поиск новых иммуносупрессивных агентов и совершенствование тактики и стратегии их применения.

Все это послужило основанием для разработки нами нового адаптивного (от англ. *to adopt* – воспринимать) метода ведения больных после трансплантации почки, получившего наименование «трансляционная клеточная иммунотерапия» (ТКИ)¹. Одним из компонентов данного метода является уже известная во всем мире экстракорпоральная фотохимиотерапия (ЭФХТ), которая представляет собой иммуномодуляторный способ лечения Т-клеточно-опосредованных заболеваний. Ее важным преимуществом перед медикаментозной терапией являются теоретические и практические предпосылки, указывающие на способность метода к формированию иммунологической толерантности, в частности, при трансплантации органов и тканей.

ЭФХТ зарекомендовала себя во всем мире как успешный и эффективный метод иммунотерапии. В ее основе лежит воздействие активированных ультрафиолетовым светом молекул специфического фотосенсибилизатора на лимфоциты крови. Метод был предложен в 1987 г. группой исследователей Йельского университета во главе с профессором Эдельсоном в качестве терапии Т-клеточной лимфомы кожи [10, 15]. Эф-

фективность ЭФХТ подтверждена на основании принципов доказательной медицины при таких вариантах лейкозов, как грибковидный микоз и синдром Сезари, реакции «трансплантат против хозяина» при пересадке аллогенных стволовых гемопоэтических клеток у больных с гемобластомами [6], трансплантации сердца [15].

Известны результаты нескольких исследований с участием в общей сложности до 50 пациентов, перенесших АТПП, где курсы ТКИ были с успехом использованы для купирования устойчивых эпизодов острого отторжения. При этом авторы пришли к заключению, что ТКИ может иметь значение в качестве адъювантной терапии или как метод выбора для предотвращения отторжения при пересадке солидного органа [5, 7, 12]. Имеются также единичные публикации о применении данного метода в качестве профилактики острого отторжения ПАТ [11]. Вместе с тем весьма противоречивы и неоднозначны данные о патогенетических механизмах терапевтического действия ТКИ. Прежде всего, неясным остается механизм индукции толерантности иммунной системы к чужеродным антигенам.

Представленные данные явились основанием для дальнейшего изучения проблемы тканевой толерантности при трансплантации почки путем создания новой теоретической иммуномодулирующей концепции. В ее основе лежит использование ТКИ как одного из вариантов адаптивной клеточной иммуномодуляции с целью формирования механизмов устойчивого адаптивного иммунного ответа к аллоантигенам. Протокол исследования утвержден решением Ученого совета МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского и получил одобрение локального этического комитета.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 40 пациентов после АТПП, которые являлись реципиентами парных трансплантатов, полученных от 20 доноров. В число больных основной группы (n=20) вошли 12 мужчин в возрасте от 31 до 56 лет (в среднем 45 лет) и 8 женщин в возрасте от 27 до 50 лет (в среднем 33 года), получавшие стандартную медикаментозную иммуносупрессивную терапию в сочетании с ТКИ. Группу сравнения (n=20) составили 12 мужчин в возрасте от 21 до 55 лет (в среднем 35 лет) и 8 женщин в возрасте от 37 до 48 лет (в среднем 43 года), которые являлись реципиентами парных основной группе трансплантатов и получали только общепринятую медикаментозную иммуносупрессивную терапию. Причинами ТХПН у реципиентов ПАТ в обеих группах явились практически идентичные, в большинстве своем, урологические заболевания: хронический пиелонефрит (по 9 пациентов в каждой группе), хронический гломерулонефрит (по 5 пациентов), поликистоз почек (по четыре), гипертоническая нефропатия в сочетании с инфравезикальной обструкцией (четыре

¹ Патент РФ №2401671 от 12.03.2009 г.

пациента основной группы). У двух больных группы сравнения диагностирован антифосфолипидный синдром. Длительность заместительной почечной терапии перед трансплантацией у пациентов основной группы составила в среднем 2,1 года, в группе сравнения – 2,4 года. Индекс совместимости доноров и реципиентов в основной группе составил 8 (4; 13), в контрольной этот показатель оказался недостоверно выше – 9 (5; 13). Процедуры ТКИ проводились пациентам основной группы в первые две недели после трансплантации почки с кратностью 2 раза в неделю, в последующие две недели – 1 раз в неделю, в течение второго месяца – 1 раз в две недели, 1 раз в течение третьего месяца, и завершались одной процедурой на 180-е сутки после трансплантации. В качестве фотосенсибилизатора использовался аммифурин в дозе 1 мг/кг массы тела, который пациент принимал за два часа до проведения процедуры. Сеансы ТКИ проводили по модифицированной нами стандартной методике ЭФХТ на аппарате UVAR XTS (Terakos, США). Выделение мононуклеарных клеток проводили из 0,5 ОЦК, ресуспендировали их в 200 мл 0,9% раствора хлорида натрия и в присутствии 8-метоксипсоралена (UVADEX) подвергали ультрафиолетовому облучению в световом диапазоне А (320-400 нм), после чего клетки реинфузировали пациенту. Гистологическое исследование биопсийного материала выполняли в ФГБУ ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова (Е.С. Столяревич) в соответствии с классификацией острого отторжения трансплантата Banff 2007 г. [13]. Иммунофенотипические исследования проводили в иммунологической лаборатории Московского городского центра СПИД Департамента здравоохранения г. Москвы (руководитель центра – д-р мед. наук А.И. Мазус, руководитель лабораторного отдела – А.Я. Ольшанский) методом проточной цитометрии с использованием аппарата Cytomics FC 500 (Beckman Coulter). Предподготовка осуществлялась на автоматической станции TQ-rprep. Общий анализ крови проводили на гематологическом анализа-

торе Sysmex ICX-21. Выполнялось сравнение исследуемых групп на различных этапах лечения, а также сравнение с группой здоровых доноров на исходном этапе. Статистический анализ иммунологических параметров проводили с использованием программы Statistica v.6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ клинических и лабораторных данных на 30-е сутки после АТПП не выявил существенных преимуществ в основной группе по сравнению с контрольной. Более достоверная разница была отмечена через 6 месяцев после трансплантации (табл. 1).

Видно, что через 6 месяцев после АТПП скорость клубочковой фильтрации в контрольной группе имела тенденцию к уменьшению и составляла в среднем $31,5 \pm 11,7$ мл/мин, а в основной – тенденцию к повышению, в среднем $59,6 \pm 23,0$ мл/мин ($p=0,006$). Через 6 месяцев в группе сравнения азотемия и протеинурия имели четкую тенденцию к нарастанию. Напротив, в основной группе они имели явную тенденцию к снижению.

У четырех из 16 пациентов (25%), получавших только медикаментозную иммуносупрессию без ТКИ (контрольная группа), которым в ранние сроки после АТПП была выполнена протокольная биопсия, диагностировано острое отторжение трансплантата. У одного пациента группы сравнения через 6 месяцев после АТПП при биопсии диагностирован фокально-сегментарный гломерулосклероз, у двоих – хроническая трансплантационная нефропатия III стадии. В свою очередь, ни у одного пациента из 19, которым выполнена протокольная биопсия ПАТ, получавших ТКИ, не диагностировано острое отторжение трансплантата, изменения соответствовали остаточным явлениям острого канальцевого некроза на 30-е сутки после АТПП или начальным проявлениям хронической трансплантационной нефропатии I-II стадии на 180-е сутки (табл. 2).

Таблица 1

Лабораторные данные пациентов на 30-е и 180-е сутки после АТПП

Параметр	Сутки	Основная группа (n=15)	Контрольная группа (n=15)	p
Мочевина крови, ммоль/л	30-е	$15,2 \pm 8,8$	$14,4 \pm 5,8$	$>0,05$
	180-е	$12,4 \pm 4,6$	$15,3 \pm 9,4$	$>0,05$
Креатинин крови, ммоль/л	30-е	$0,22 \pm 0,1$	$0,17 \pm 0,06$	$>0,05$
	180-е	$0,15 \pm 0,06$	$0,2 \pm 0,1$	$>0,05$
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	30-е	$55,2 \pm 33,0$	$36,1 \pm 17,0$	$>0,05$
	180-е	$59,6 \pm 23,0$	$31,5 \pm 11,7$	0,006
Суточная протеинурия, г/сут	30-е	$0,92 \pm 0,8$	$0,92 \pm 0,7$	$>0,05$
	180-е	$0,3 \pm 0,06$	$0,51 \pm 0,4$	$>0,05$

Таблица 2

Результаты протокольной биопсии ПАТ пациентов на 30-е и 180-е сутки после АТПП

Диагностические категории	Основная группа		Контрольная группа	
	30-е сутки (n=20)	180-е сутки (n=18)	30-е сутки (n=20)	180-е сутки (n=17)
Тяжелый острый канальцевый некроз	8	0	3	0
IA Banff	0	0	1*	0
IB Banff	0	0	0	1*
IIA Banff	0	0	0	0
IIB Banff	0	0	1**	0
III Banff	0	0	1*	0
Фокально-сегментарный гломерулосклероз	0	0	0	1**
Хроническая трансплантационная нефропатия I-II стадии	1	5	0	1
Хроническая трансплантационная нефропатия III стадии	0	0	0	2*

*изменения, угрожавшие функциональному состоянию почечного трансплантата и потребовавшие дополнительной терапии;

**изменения, повлекшие за собой трансплантатэктомю.

В качестве иллюстрации приведем результаты протокольной биопсии, выполненной на 30-е сутки после трансплантации двум больным, которым пересажены почки от одного донора. У больного контрольной группы (рис. 1,а) отмечается отек интерстиция, резкая диффузно-очаговая инфильтрация интерстиция лимфоцитами с умеренной тенденцией к инвазии в канальцы (тубулит до 5-7 клеток на сечение канальца). В отдельных канальцах отмечается неравномерное снижение высоты эпителия за счет частичной утраты щеточной каймы и некроза отдельных тубулоцитов. В других канальцах – дистрофия эпителия. Перитубулярные капилляры расширены, содержат воспалительные клетки. В артериях отмечается артерио-

склероз. У больного основной группы с применением ТКИ обнаружена небольшая очаговая инфильтрация интерстиция лимфоцитами без явлений тубулита (рис. 1,б), что соответствует острому канальцевому некрозу.

Динамика изменения активности молекулы коактивации CD28 на наивных хелперных Т-лимфоцитах, имеющих фенотип CD3+CD4+CD28+CD45RO-, в процессе лечения у больных после трансплантации почки и у здоровых людей представлена в табл. 3. Для объективизации полученных результатов мы объединили исходные иммунологические параметры двух групп больных.

При анализе коэкспрессии CD28 в норме у здоровых людей было выявлено, что эта молекула пред-

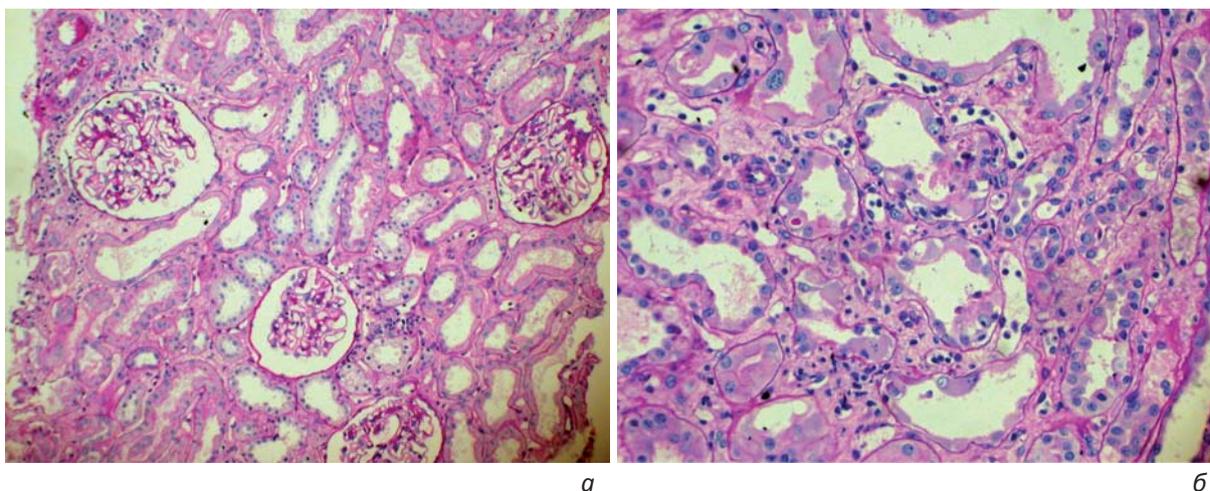


Рис. 1. Результаты биопсии ПАТ пациентов: а – контрольной группы; б – основной группы

Динамика изменения активности молекулы коактивации CD28 на наивных хелперных Т-лимфоцитах в процессе лечения у больных после трансплантации почки и у здоровых людей

Группы пациентов	Наивные хелперные Т-лимфоциты, коэкспрессирующие CD28, %	MFI (средняя интенсивность флуоресценции), ед.
Здоровые (n=11)	96,6±3,23	33,7±22,7
Больные на четвертые сутки после АТПП (n=36)	57,7±18,2	22,7±6,0
Больные на 30-е сутки после АТПП:		
контрольная группа (n=18)	52,7±23,2	19,6±7,0
основная группа (n=18)	34,5±11,4	16,8±5,1

ставлена на поверхности практически всего пула наивных хелперных Т-лимфоцитов (96,6±3,23%). Однако плотность ее экспрессии подвержена значительной вариабельности, что отражается значением MFI. Это указывает на то, что в норме регуляция процессов активации зависит от степени выраженности CD28 на наивных лимфоцитах, отражающей функциональную активность этого рецептора.

В результате воздействия иммуносупрессивной терапии на четвертые сутки после трансплантации количество клеток, экспрессирующих коактивационные молекулы CD28, было почти в 2 раза меньше, чем в норме у здоровых людей. При этом плотность их коэкспрессии на наивных лимфоцитах уменьшалась пропорционально количеству этих клеток, что подтверждалось прямой достоверной корреляционной зависимостью MFI и процентом клеток, экспрессирующих эти маркеры ($r=0,58$, $p=0,01$). Это указывает на то, что иммуносупрессивная терапия не обладает избирательным действием в отношении подавления активности второго коактивационного сигнального пути активации Т-клеточного рецептора.

Через 30 дней после трансплантации в контрольной группе больных не происходило существенного изменения как количества клеток, экспрессирующих молекулы коактивации, так и плотности их коэкспрессии. Значительная вариабельность этих показателей в течение первого месяца лечения после трансплантации может свидетельствовать о разной степени чувствительности иммунных рецепторов к иммуносупрессивным препаратам у разных пациентов.

В то же время в основной группе больных с включением в стандартный протокол иммуносупрессивной терапии курса ТКИ было обнаружено выраженное и статистически достоверное уменьшение как количества клеток, экспрессирующих коактивационные рецепторы, так и плотности присутствия этих рецепторов на наивных хелперных Т-лимфоцитах (рис. 2, 3).

При этом вариабельность полученных результатов была значительно меньше, чем в группе контроля.

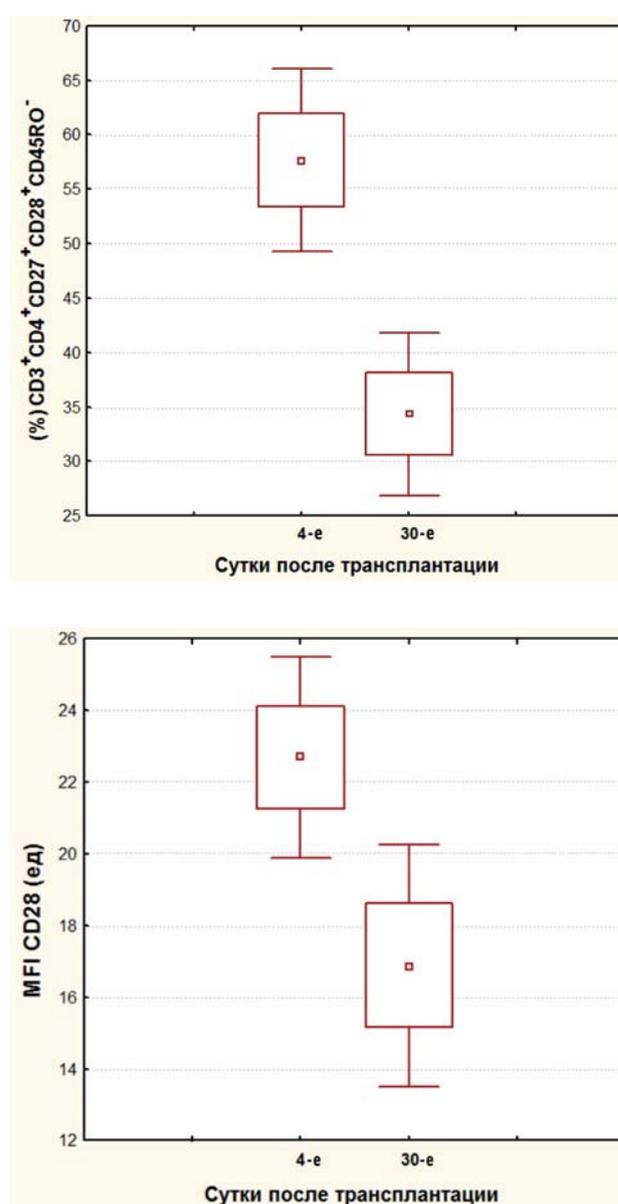


Рис. 2. Динамика коэкспрессии CD28 на наивных CD4⁺ лимфоцитах у реципиентов основной группы

Это могло свидетельствовать об универсальности и большей чувствительности данного метода лечения в отношении ингибирования коактивационных молекул на наивных Т-лимфоцитах, что в меньшей степени зависит от индивидуальных особенностей пациента.

При анализе экспрессии Т-клеточных линейных антигенов было установлено, что в результате иммуносупрессии на четвертые сутки после трансплантации у всех пациентов отмечалось снижение общего количества Т-лимфоцитов и сокращение хелперной субпопуляции, в результате чего иммунорегуляторный индекс (ИРИ) составлял в среднем 1,4 ед. Все это указывало на наличие иммунодефицитного состояния (табл. 4).

Через 30 дней после иммуносупрессии в контрольной группе происходило равномерное увеличение экспрессии как хелперной, так и супрессорной субпопуляции; в результате ИРИ практически не изменялся и составлял в среднем 1,5 ед., что свидетельствовало о продолжающемся иммунодефицитном состоянии. Можно предположить, что, несмотря на проводимую медикаментозную иммуносупрессивную терапию, функциональная активность эффекторного звена иммунной системы остается на прежнем уровне.

В основной группе через 30 дней после трансплантации с включением в стандартный иммуносупрессивный протокол ТКИ наблюдалось статистически значимое увеличение экспрессии CD4+ Т-лимфоцитов и снижение количества эффекторных цитолитических Т-клеток. Относительное количество таких клеток в контрольной группе через 30 дней после трансплантации увеличилось на 17%, а в основной, с дополнительным включением ТКИ, уменьшилось на 18,6%. Таким образом, разница экспрессии эффекторных цитолитических Т-лимфоцитов в двух группах составила 35,6%, а ИРИ возрос в среднем до 2,6 ед.

Анализ полученных данных показал, что ранний посттрансплантационный период сопровождается выраженным изменением Т-клеточного звена им-

мунитета с преобладанием дефицитного состояния, обусловленного лекарственной иммуносупрессией. На 30-е сутки после трансплантации на фоне продолжающейся иммуносупрессии иммунодефицитное состояние сохранялось. При этом экспрессия рецептора CD28 на наивных хелперных Т-лимфоцитах, через который реализуется второй сигнальный путь активации Т-клеточного рецептора, не изменялась. Полученные данные указывают на определенные недостатки существующей современной концепции преодоления механизмов реакции острого отторжения трансплантата и особенно индукции иммунологической толерантности к антигенам донорского органа при помощи лекарственных иммуносупрессивных препаратов.

Результаты проведенных исследований позволяют охарактеризовать ТКИ как индуктор процессов толерантности к антигенам гистосовместимости донорского органа. Это проявляется в повышении общего количества Т-лимфоцитов и Т-хелперов, а также снижении Т-супрессоров и нормализации ИРИ.

Полученные данные свидетельствуют о том, что ТКИ может служить ценным дополнением к стандартному протоколу иммуносупрессивной терапии в качестве профилактики реакции отторжения ПАТ. Основным механизмом действия ТКИ является индукция антиген-специфического ингибирования эффекторных Т-клеточных функций и формирование процессов иммунологической толерантности к антигенам донорского органа.

ВЫВОДЫ

1. Трансляционная клеточная иммунотерапия является эффективным, патогенетически обоснованным и безопасным методом адьювантной иммунотерапии при трансплантации почки и не сопровождается увеличением числа инфекционных и других осложнений в раннем послеоперационном периоде.

2. Процедуру трансляционной клеточной иммунотерапии целесообразно проводить по модифициро-

Таблица 4

Динамика экспрессии линейных Т-клеточных маркеров

Группы пациентов	CD3, %	CD4, %	CD8, %	ИРИ, ед.
Здоровые (n=11)	71,25±8,3	42,25±10,7	25,0±5,8	2,2
Больные на четвертые сутки после АТПП и иммуносупрессии (n=36)	66,7±7,7	37,5±8,5	26,4±10,1	1,4
Больные на 30-е сутки после АТПП и иммуносупрессии: контрольная группа (n=18)	73,3±4,4	45,5±6,0	30,8±6,5	1,5
Больные на 30-е сутки после АТПП, иммуносупрессии и ТКИ: основная группа (n=18)	75,3±5,2	57,0±5,1	21,5±2,4	2,6

ванной нами методике фотохимиотерапии в первые две недели после трансплантации почки с кратностью 2 раза в неделю, в последующие две недели – 1 раз в неделю, в течение второго месяца – 1 раз в две недели, 1 раз в течение третьего месяца и однократно на 180-е сутки после трансплантации почки.

3. Применение трансляционной клеточной иммунотерапии в раннем посттрансплантационном периоде сопровождается стабильной и с течением времени улучшающейся функцией почечного трансплантата. Скорость клубочковой фильтрации через 6 месяцев выше в основной группе по сравнению с контрольной на 47,2%, суточная протеинурия в группе сравнения к 180-м суткам после трансплантации достигает 4,47 г/л, в то время как в основной снижается до 0,35 г/л, что обусловлено отсутствием эпизодов острого отторжения в основной группе.

4. Анализ биопсийного материала свидетельствует, что трансляционная клеточная иммунотерапия является эффективной методикой предупреждения острого отторжения ПАТ, которое диагностировано у 20% пациентов контрольной группы при протокольной биопсии. В свою очередь, у пациентов основной группы изменения в трансплантате соответствовали остаточным явлениям острого канальцевого некроза на 30-е сутки после АТПП или начальным проявлениям хронической трансплантационной нефропатии I-II стадии на 180-е сутки.

5. Применение трансляционной клеточной иммунотерапии приводит к достоверному уменьшению как количества клеток, экспрессирующих коактивационные рецепторы CD28 (с $57,7 \pm 18,2$ до $34,5 \pm 11,4\%$, $p < 0,05$), так и плотности этих рецепторов на наивных хелперных Т-лимфоцитах (с $22,7 \pm 6,0$ до $16,8 \pm 5,1$ ед., $p < 0,05$), увеличению количества эффекторных цитолитических Т-лимфоцитов в контрольной группе на 17% и снижению на 18,6% в основной группе, что позволяет рассматривать метод как индуктор процессов толерантности к антигенам гистосовместимости донорского органа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ватазин А.В., Василенко И.А., Валов А.Л. и др. Витальная компьютерная морфометрия лимфоцитов в диагностике острого отторжения почечного аллотрансплантата // Вестн. трансплантол. искусств. органов. 2009. №4. С.18-26.
2. Волянчик Е.П., Каабак М.М., Стенина И.И. и др. Некоторые аспекты изучения качества жизни реципиентов

после трансплантации почки // Вестн. трансплантол. искусств. органов. 2009. №4. С.26-30.

3. Cattaneo D., Baldelli S., Perico N. Pharmacogenetics of immunosuppressants: progress, pitfalls and promises // Am. J. Transplant. 2008. V.8. P.1374.
4. Cornell L.D., Smith R.N., Colvin R.B. Kidney Transplantation: Mechanisms of Rejection and Acceptance // Ann. Rev. Pathol. Mech. Dis. 2008. V.3. P.189-220.
5. Greinix H.T., Knobler R.M., Worel N. et al. The effect of intensified extracorporeal photochemotherapy on long-term survival in patients with severe acute graft-versus-host disease // Haematologica. 2006. V.91, No.3. P.405-408.
6. Jagasia M.N., Savani B.N., Stricklin G. et al. Classic and overlap chronic graft – versus – host disease is associated with superior outcome after extracorporeal photopheresis // Biol. Blood Marrow Transplant. 2009. V.15, No.10. P.1288-1295.
7. Jardine M.J., Bhandari S., Wyburn K.R. et al. Photopheresis Therapy for Problematic Renal Allograft Rejection // J. Clin. Apheresis. 2009. V.24. P.161-169.
8. Jiang H., Chess L. Regulation of Immune Responses by T-Cells // N. Engl. J. Med. 2006. V.11, No.354. P.1166-1176.
9. Karczewski M., Glyda M. et al. Role of TH1/TH2 cytokines in kidney allograft rejection // Transplant. Proc. 2008. V.40, No.10. P.3390-3392.
10. Kenna K.E., Whittaker S., Rhodes L.E. et al. Evidence-based practice of photopheresis 1987 – 2001: a report of a workshop of the British Photodermatology group and the U.K. skin lymphoma group // Brit. J. Dermatol. 2006. V.154. P.7-20.
11. Lamioni A., Carsetti R., Legato A. et al. Induction of regulatory T-cells after prophylactic treatment with photopheresis in renal transplant recipient // Transplantation. 2007. V.83. P.1393-1396.
12. Meloni F., Cascina A., Miserere S. et al. Peripheral CD4(+) CD25(+) TREG cell counts and the response to extracorporeal photopheresis in lung transplant recipients // Transplant. Proc. 2007. V.39, No.1. P.213-217.
13. Mohamed H., Sayegh M.D., Laurence A. et al. The role of T-cell co-stimulatory activation pathways in transplant rejection // Mech. Dis. 2010. P.118-121.
14. Nafar M., Farrokhi F., Vaezi M. et al. Pre-transplant and post-transplant soluble CD30 for prediction and diagnosis of acute kidney allograft rejection // Int. Urol. Nephrol. 2008. V.12. P.2114-2115.
15. Rummeler S., Barz D. Extracorporeal photopheresis – a beneficial treatment for cardiac and lung transplant rejection // Transplant. Int. 2011. V.24. P.5.
16. Sahin G., Akay O.M., Bal C. et al. The effect of calcineurin inhibitors on endothelial and platelet function in renal transplant patients // Clin. Nephrol. 2011. V.76, No.3. P.218-225.
17. Solez K., Colvin R.B., Racusen L.S. et al. Banff 07 Classification of Renal Allograft Pathology: Updates and Future Directions // Mechan. Dis. 2008. V.10. P.1600-1643.