



ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ОТТОРЖЕНИЯ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Республика Беларусь

Цель. Выявить иммунологические предикторы отторжения почечного трансплантата в раннем послеоперационном периоде.

Материал и методы. Из 197 реципиентов почечного трансплантата были сформированы 3 группы. Группа ПФТ (n=101) – пациенты с удовлетворительной первичной функцией трансплантата. Группа ДФТ (n=82) – пациенты с первичной дисфункцией трансплантата без эпизодов отторжения. Группа ОПТ (n=14) – пациенты с первичной дисфункцией и отторжением почечного трансплантата. Ранняя функция почечного трансплантата оценивалась на 7-е сутки после операции по уровню креатинина крови. При показателях ниже 300 мкмоль/л функция считалась первичной, при значениях, равных или превышающих 300 мкмоль/л, а также при возникновении необходимости в диализе на первой неделе после трансплантации состояние классифицировалось как дисфункция почечного трансплантата. В раннем послеоперационном периоде определяли количество дендритных клеток LIN-HLA-DR+ с фенотипом LIN-HLA-DR+CD11c+CD123- (mDC) и LIN-HLA-DR+CD11c-CD123+ (pDC) в жидкости из дренажа, установленного к почечному трансплантату во время операции. С целью прогнозирования отторжения почечного трансплантата были определены предиктивные характеристики уровня mDC и pDC в дренажной жидкости и выявлены диагностические возможности данного показателя.

Результаты. Выявлено, что отторжение почечного трансплантата характеризуется значимым ростом общего числа дендритных клеток (ДК) в дренажной жидкости, преимущественно за счет миелоидных. Определены предиктивные характеристики по уровню миелоидных и плазмацитоидных ДК в дренажной жидкости. Точка отсечения уровня миелоидных дендритных клеток определена на уровне 60,32%, а для плазмацитоидных соответствовала 39,68%.

Заключение. При уровне миелоидных дендритных клеток в дренажной жидкости более либо равном 60,32%, а плазмацитоидных менее либо равном 39,68% прогнозируется отторжение почечного трансплантата с чувствительностью 99% и 93% соответственно и специфичностью 89% и 91% соответственно.

Ключевые слова: дендритные клетки, LIN-HLA-DR+CD11c+CD123-, LIN-HLA-DR+CD11c-CD123+, дисфункция почечного трансплантата, отторжение почечного трансплантата, трансплантация почки

Objective. To determine the immunological predictors of renal graft rejection in the early postoperative period.

Methods. Three groups were formed out of the 197 renal graft recipients. The group PGF (n=101) was made up of patients with satisfactory primary graft function. The group PGD (n = 82) included patients with primary graft dysfunction without episodes of rejection. The group RGR (n=14) consisted of patients with primary dysfunction and renal graft rejection. On the 7th day after transplantation the early kidney graft function was assessed on the basis of serum creatinine levels. When the serum creatinine value was lower than 300 mol/L the function was considered to be primary, at a creatinine concentration was equal to or higher than 300 mol/L, as well as in the case of need for maintenance dialysis on the first week after transplantation, the state was classified as the renal graft dysfunction. In the early postoperative period, the number of LIN-HLA-DR+ dendritic cells with the LIN- HLA-DR+CD11c+CD123- and LIN-HLA-DR+CD11c-CD123+ phenotypes in the fluid from the drainage installed to the kidney graft during surgery was determined. Predictive characteristics of the mDC and pDC levels in the drainage fluid were determined to predict renal graft rejection, and diagnostic capability of this indicator were identified.

Results. It has been revealed that renal graft rejection is characterized by a significant growth of the total number of dendritic cells in the drainage fluid, mainly due to myeloid ones. Predictive characteristics were determined by the level of myeloid and plasmacytoid dendritic cells in the drainage fluid. The cut-off point of the level of myeloid dendritic cells was determined at the level of 60.32%, and for plasmacytoid dendritic cells it corresponded to 39.68%.

Conclusion. With the level of myeloid dendritic cells in the drainage fluid greater or equal 60.32%, and plasmacytoid cells lower or equal 39.68%, renal graft rejection is predicted with a sensitivity of 99% and 93%, respectively, and a specificity of 89% and 91%, respectively.

Keywords: dendritic cell, LIN-HLA-DR+CD11c+CD123-, LIN-HLA-DR+CD11c-CD123+, renal renal graft dysfunction, renal graft rejection, renal transplantation



Научная новизна статьи

Впервые изучен уровень дендритных клеток и их субпопуляций в дренажной жидкости у реципиентов почечного трансплантата. Установлено, что острое отторжение почечного трансплантата ассоциировано с высокой концентрацией общего числа дендритных клеток в дренажной жидкости. Кроме того, данное увеличение происходит преимущественно за счет миелоидных дендритных клеток. Определение уровня миелоидных и плазмацитоидных дендритных клеток в дренажной жидкости может быть использовано в качестве предиктора отторжения почечного трансплантата.

What this paper adds

The level of dendritic cells and their subpopulations in the drainage fluid in renal graft recipients has been firstly studied. It has been established that acute renal graft rejection is associated with a high concentration of the total number of dendritic cells in the drainage fluid. More over this increase occurs mainly due to myeloid dendritic cells. The determination of the level of myeloid and plasmacytoid dendritic cells in the drainage fluid can be used as a predictor of renal graft rejection.

Введение

Трансплантация почки является оптимальным методом лечения пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности. Однако, несмотря на достижения современной иммунологии, 10-летняя выживаемость почечного трансплантата составляет от 45% при аллотрансплантации и 60% при трансплантации от живых доноров. В связи с этим возникает потребность в более глубоком понимании механизмов отторжения трансплантата, что необходимо для улучшения результатов лечения без усиления иммуносупрессии [1].

Тем не менее, минимизация иммуносупрессивной терапии со снижением побочных эффектов является трудной задачей. В какой-то степени это связано с ограниченным представлением о том, как антигенпрезентирующие клетки, в первую очередь дендритные клетки (ДК), инициируют и поддерживают иммунологическую реакцию против антигенов донора. Концепция, что ДК донора мигрируют из трансплантатов во вторичные лимфоидные органы для презентации антигена Т-клеткам реципиента, была поставлена под сомнение в экспериментальных моделях при трансплантации легких или кишечника, где продемонстрировано, что Т-клетки могут быть также премированы непосредственно в аллотрансплантате. Появляется все больше данных о том, что ДК реципиента презентуют молекулы неповрежденного главного комплекса гистосовместимости донора в лимфоидных органах и затем они инфильтрируют трансплантат [2].

ДК — это высокоэффективные антигенпрезентирующие клетки, которые в последнее время широко изучаются в контексте трансплантационного иммунитета. Данные клетки способны регулировать врожденные и адаптивные иммунологические реакции. Кроме того, они выполняют основную роль в регуляции иммунного ответа при формировании толерантности к антигенам трансплантата или потенцировании его отторжения. ДК представляют собой гетерогенную

клеточную популяцию, которая развивается из CD34+ клеток костного мозга [3].

Выделяют субпопуляцию миелоидных ДК (mDC) с фенотипом LIN-HLA-DR+CD11c+CD123- и плазмацитоидных ДК (pDC) с фенотипом LIN-HLA-DR+CD11c-CD123+ в зависимости от поверхностных маркеров и основных функций [4].

Миелоидные ДК являются активными стимуляторами Т-клеток в связи с выраженной возможностью захвата и презентации антигенов. Также данная субпопуляция ДК отличается более высокой экспрессией молекул главного комплекса гистосовместимости II класса по сравнению с плазмацитоидными ДК. Однако плазмацитоидные ДК синтезируют большое количество IFN и IFN при воздействии на них вирусных компонентов на фоне слабой способности к активации Т-лимфоцитов [5, 6, 7, 8, 9].

Более полное понимание роли ДК в аллосенсибилизации будет способствовать разработке более эффективной схемы лечения с целью стимулирования донор-специфической иммуносупрессии. С этой целью ДК, снижающие риск отторжения трансплантата, рассматриваются как толерогенные, а инициирующее отторжение трансплантата относятся к иммуногенным [2, 6, 7, 8, 9].

Цель. Выявить иммунологические предикторы отторжения почечного трансплантата в раннем послеоперационном периоде.

Материал и методы

Работа выполнена на базе Республиканского научно-практического центра радиационной медицины и экологии человека (г. Гомель) (РНПЦ РМиЭЧ). Клиническое исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией 1975 года и одобрено комитетом по этике ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» (протокол № 5 от 02.12.2013).

Критериями включения пациентов в исследование явились следующие: трансплантация почки от донора со смертью мозга; первичная

почечная трансплантация; индукционная терапия моноклональными анти-CD25-антителами; трехкомпонентная иммуносупрессивная терапия.

Группы исследования были сформированы на основании характера течения посттрансплантационного периода и результатов гистологического исследования почечного трансплантата с оценкой изменений в соответствии с Международной стандартизированной классификацией Banff. Из 197 реципиентов почечного трансплантата были сформированы 3 группы. В группу ПФТ (n=101) были включены пациенты, имеющие удовлетворительную первичную функцию почечного трансплантата без эпизодов отторжения трансплантата в течение раннего посттрансплантационного периода, в группу ДФТ (n=82) включены пациенты, имеющие первичную дисфункцию трансплантата без эпизодов отторжения почечного трансплантата в посттрансплантационном периоде, в группу ОПТ (n=14) вошли пациенты с первичной дисфункцией трансплантата и гистологически подтвержденным отторжением почечного трансплантата.

Ранняя функция почечного трансплантата оценивалась на 7-е сутки после операции по уровню креатинина крови. При показателях ниже 300 мкмоль/л функция считалась первичной, при значениях, равных или превышающих 300 мкмоль/л, а также при возникновении необходимости в диализе на первой неделе после трансплантации состояние классифицировалось как дисфункция почечного трансплантата [10].

Среди 197 участников исследования мужчин было 122 (61,9%), женщин – 75 (38,1%). Возраст составил от 19 до 71 года, средний возраст равнялся 45,9 года [95% ДИ 44,1; 47,57]. Среднее время холодовой ишемии составляло 12,4 часа [95% ДИ 11,8; 13,0]. В 100% случаев был отрицательный результат прямой перекрестной пробы (cross-match).

До трансплантации 1,5% пациентов находились на додиализной стадии, 79,7% пациентов получали заместительную терапию программным гемодиализом и 18,8% – перитонеальным диализом. Среднее время нахождения на диализе составляло 33,8 месяца [95% ДИ 29,2; 38,4]. По продолжительности диализа отмечалось следующее распределение: 5 и более лет продолжительнее составило у 33 пациентов (16,8%), от 1 года до 5 лет – у 116 человек (58,9%), до 1 года – у 45 человек (22,8%), и 3 пациента (1,5%) на додиализном этапе.

Иммуносупрессивная терапия проводилась согласно клиническим протоколам трансплантации почки (Приложение 1 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.01.2010, № 6). Пациенты получали индук-

ционную иммуносупрессивную терапию моноклональными анти-CD25-антителами, которые вводились дважды в дозе 20 мг перед операцией и на 4-е сутки после операции. Схема поддерживающей иммуносупрессивной терапии включала ингибиторы кальциневрина в сочетании с микрофенолатом (87%) или азатиоприном (13%), а также кортикостероиды.

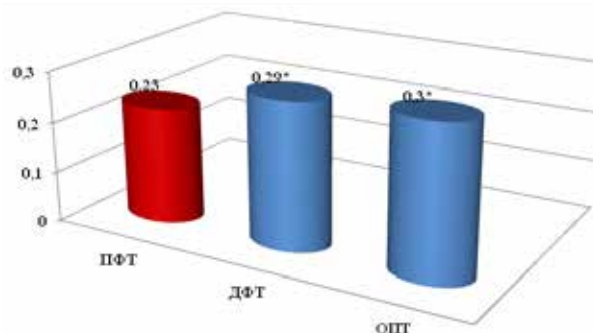
В раннем послеоперационном периоде определяли количество дендритных клеток LIN-HLA-DR+ с фенотипом LIN-HLA-DR+CD11c+CD123- (миелоидные ДК) (mDC) и LIN-HLA-DR+CD11c-CD123+ (плазмацитоидные ДК) (pDC) в жидкости из дренажа, установленного к почечному трансплантату во время операции.

Определение относительного и абсолютного количества дендритных клеток

На 5-7-е сутки послеоперационного периода определяли количество ДК в жидкости из дренажа, установленного во время трансплантации почки. Применяли антитела LIN PE, CD11c PC5, CD123 PC7, Anti-HLA-DR APC-AF750 (Beckman Coulter, США) согласно инструкции фирмы-производителя. Дренажную жидкость инкубировали в темноте в течение 15 мин. Для лизиса эритроцитов использовали раствор OptiLyse В. Пробы анализировали на проточном цитофлуориметре FACS Canto II (BD, США). Популяцию ДК определяли как LIN-Anti-HLA-DR+bright клетки. В зависимости от экспрессии CD11c или CD123 основной пул дендритных клеток подразделялся на плазмоцитоидные (LIN-Anti-HLA-DR+brightCD123+) и миелоидные (LIN-Anti-HLA-DR+brightCD11c+) ДК. Накапливали до 100000 событий в регионе ядродержащих клеток. Абсолютное значение двух типов ДК получали путем математического вычисления.

Статистика

Для статистической обработки результатов исследования использовался метод числовых характеристик (Mann-Whitney U Test, Wilcoxon Matched Pairs Test) с оценкой распределения переменных. Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами, а количественных признаков – в формате среднее (доверительный интервал) – M [Confidence -95%; +95%] и медиана (интерквартильный размах) – Me [Q25; Q75]. Связь показателей с помощью корреляционного анализа оценивали с использованием определения ранговой корреляции Спирмана



Примечание: * – значимо относительно показателей группы ПФТ.

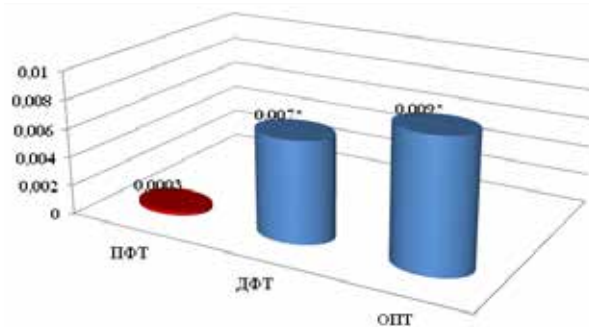
Рис. 1. Уровни относительного количества дендритных клеток в дренажной жидкости, %.

(Spearman Rank Order Correlations). Диагностическую значимость показателей оценивали при помощи метода ROC-анализа в виде следующих характеристик: диагностическая чувствительность (Se), диагностическая специфичность (Sp). Для определения прогностической силы оцениваемого параметра определяли площадь под ROC-кривой (Area Under Curve, AUC). При AUC=0,9-1,0 качество модели признавалось отличным, при 0,8-0,89 – очень хорошим, при 0,7-0,79 – хорошим, при 0,6-0,69 – средним, а при 0,5-0,59 – неудовлетворительным. Уровни статистической значимости полученных результатов принят как равным или менее 0,05.

Результаты

По результатам исследования выявлено, что относительное количество ДК в дренажной жидкости в группе ПФТ составило 0,23% [0,16;0,30], абсолютное равнялось $0,0003 \times 10^9$ кл/л [0,0002;0,001]. При этом в группе ДФТ – 0,29% [0,24;0,35] и $0,007 \times 10^9$ кл/л [0,003;0,009] соответственно, а в группе ОПТ – 0,30% [0,26;0,33] и $0,009 \times 10^9$ кл/л [0,005;0,011] (Mann-Whitney U Test, рПФТ/ДФТотн<0,0001, рПФТ/ДФТабс<0,0001, рПФТ/ОПТотн=0,015, рПФТ/ОПТабс<0,0001, рДФТ/ОПТотн=0,910, рДФТ/ОПТабс=0,358) (рис. 1 и 2).

Из рисунков 1 и 2 видно, что у пациентов с дисфункцией трансплантата относительное и аб-



Примечание: * – значимо относительно показателей группы ПФТ.

Рис. 2. Уровни абсолютного количества дендритных клеток в дренажной жидкости, $\times 10^9$ кл/л.

солютное количество ДК в дренажной жидкости значимо выше показателей группы реципиентов с первичной функцией трансплантата. При этом значимого различия не выявлено в группах реципиентов с дисфункцией трансплантата без гистологической верификации отторжения донорского органа и с подтвержденным отторжением.

Однако при анализе уровня изучаемых субпопуляций ДК в дренажной жидкости выявлены следующие закономерности (таблица 1).

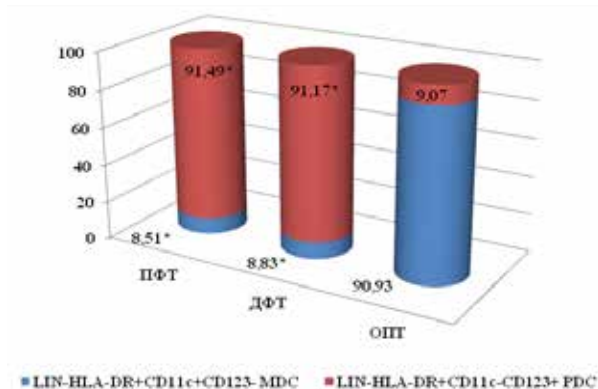
У пациентов с подтвержденным острым отторжением ренотрансплантата относительный уровень LIN-HLA-DR+CD11c+CD123-mDC был значимо выше по сравнению с показателем в группах ПФТ и ДФТ (Mann-Whitney U Test, рПФТ/ОПТ<0,0001, рДФТ/ОПТ<0,0001). В то время как между группами ПФТ и ДФТ значимых различий не было (Mann-Whitney U Test, рПФТ/ДФТ=0,306). Относительное количество LIN-HLA-DR+CD11c-CD123+pDC имело обратную закономерность со значимым преобладанием в группах ДФТ и ПФТ по сравнению с уровнем в группе ОПТ (Mann-Whitney U Test, рПФТ/ОПТ<0,0001, рДФТ/ОПТ<0,0001, рПФТ/ДФТ=0,256) (рис. 3).

Следует отметить, что в группе ОПТ абсолютный уровень миелоидных ДК в дренажной жидкости так же был значимо выше относительно показателей в группах ПФТ и ДФТ (Mann-Whitney U Test, рОПТ/ПФТ<0,0001, рОПТ/

Таблица 1

Показатели субпопуляций ДК в дренажной жидкости, Me [Q25; Q75]			
Субпопуляция	ПФТ	ДФТ	ОПТ
LIN-HLA-DR+CD11c+CD123-mDC	8,51% [5,60;10,79]* $0,0003 \times 10^9$ кл/л [0,00001;0,00005]*	8,83% [5,64;12,17]* $0,0005 \times 10^9$ кл/л [0,0002;0,0008]*	90,93% [88,07;94,43] $0,008 \times 10^9$ кл/л [0,005;0,01]
LIN-HLA-DR+CD11cCD123+pDC	91,49% [89,21;94,40]* $0,0003 \times 10^9$ кл/л [0,0002;0,0005]*	91,17% [87,83;94,36]* $0,006 \times 10^9$ кл/л [0,002;0,008]*	9,07% [5,57;11,93] $0,001 \times 10^9$ кл/л [0,0001;0,0008]

Примечание: * – значимо относительно показателей группы ОПТ.



Примечание: * – значимо относительно показателей группы ПФТ.

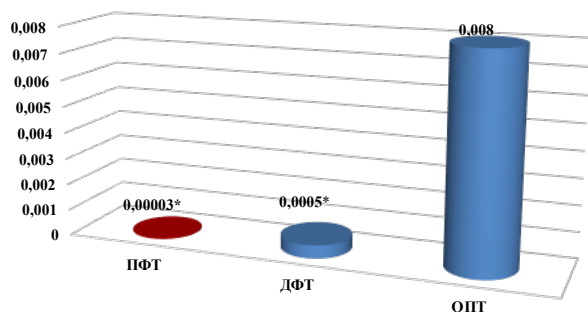
Рис. 3. Уровень относительного количества LIN-HLA-DR+CD11c+CD123-mDC и LIN-HLA-DR+CD11c-CD123+pDC, %.

ДФТ=0,0003). В то время как в группе ДФТ в дренажной жидкости преобладал абсолютный уровень плазматоидных ДК, значимо отличающийся от показателей групп ПФТ и ОПТ (Mann-Whitney U Test, рДФТ/ПФТ<0,0001, рДФТ/ОПТ<0,0001) (рис. 4 и 5).

Таким образом, выявлено, что отторжение почечного трансплантата характеризуется значимым ростом общего числа ДК в дренажной жидкости. Кроме того, данное увеличение ДК происходит преимущественно за счет миелоидных ДК.

С целью прогнозирования отторжения по-

Рис. 4. Уровень абсолютного количества LIN-HLA-DR+CD11c+CD123-mDC, $\times 10^9$ кл/л.



Примечание: * – значимо относительно показателей группы ОПТ.

чечного трансплантата были определены предиктивные характеристики по уровню миелоидных и плазматоидных ДК в дренажной жидкости с использованием ROC-кривой и выявлены диагностические возможности данного показателя (таблица 2).

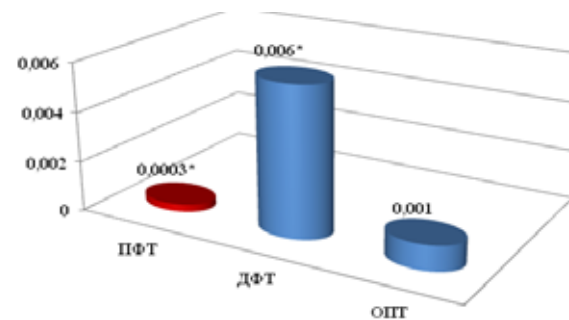
Из таблицы 2 видно, что определение относительного уровня миелоидных и плазматоидных ДК в дренажной жидкости обладает «отличными» диагностическими характеристиками (AUC=0,993 и 0,992 соответственно) для прогнозирования риска развития отторжения почечного трансплантата.

Обсуждение

Известно, что дендритные клетки – субпопуляции мононуклеаров, являющиеся одним из медиаторов врожденного и адаптивного иммунного ответа. Одной из основных функций данных клеток является антигенпрезентация [11].

По результатам нашего исследования, отторжение почечного трансплантата ассоциировано с ростом уровня ДК в дренажной жидкости за счет миелоидной субпопуляции. Полученные данные согласовываются с результатами недавнего исследования, в котором авторы указывают, что при отторжении ренотрансплантата отмечается снижение относительной и абсолютной численности как миелоидных, так и плазматоидных дендритных клеток в периферической крови

Рис. 5. Уровень абсолютного количества LIN-HLA-DR+CD11c-CD123+pDC, $\times 10^9$ кл/л.



Примечание: * – значимо относительно показателей группы ПФТ.

Таблица 2
Диагностические характеристики уровня LIN-HLA-DR+CD11c+CD123-mDC и LIN-HLA-DR+CD11c-CD123+pDC в дренажной жидкости при прогнозировании развития отторжения почечного трансплантата

Показатель	S под кривой	Точка отсечения	Чувствительность	Специфичность	Риск отторжения
LIN-HLA-DR+CD11c+CD123-mDC, %	0,993 p<0,001	$\geq 60,32$	0,99	0,89	+
LIN-HLA-DR+CD11c-CD123+pDC, %	0,992 p<0,001	$\leq 39,68$	0,93	0,91	+

[12]. По некоторым данным, зрелые миелоидные дендритные клетки активируют донор-специфические Т-лимфоциты, что способствует развитию острого отторжения трансплантата, т.е. данную субпопуляцию ДК рассматривают как иммуногенную. Роль активаторов иммунологической толерантности при трансплантации отводится плазмоцитоидным дендритным клеткам, которые характеризуются как толерогенные [5, 13].

Снижение уровня ДК в периферической крови при отторжении объясняется необходимостью миграции антигенпрезентирующих клеток в ткани трансплантата или в регионарные лимфатические узлы [1]. В доказательство этому, по результатам исследования К. Zuidwijk et al., отторжение почечного трансплантата характеризовалось миграцией в трансплантат mDC и pDC субпопуляций ДК [14].

На основании полученных данных можно предположить, что определение количества LIN-HLA-DR+CD11c+CD123-mDC и LIN-HLA-DR+CD11c-CD123+pDC в дренажной жидкости у реципиентов на 5-е сутки после трансплантации почки может быть использовано в качестве дополнительного лабораторного критерия прогнозирования развития отторжения почечного трансплантата.

Выводы

1. Прогнозирование риска развития отторжения почечного трансплантата в раннем послеоперационном периоде можно проводить на основании определения уровня миелоидных и плазмоцитоидных дендритных клеток в дренажной жидкости.

2. При уровне LIN-HLA-DR+CD11c+CD123-mDC, превышающем либо равном 60,32%, а LIN-HLA-DR+CD11c-CD123+ pDC ниже либо равном 39,68% прогнозируется отторжение донорского органа, при этом чувствительность равняется 99% и 93% соответственно, а специфичность составляет 89% и 91% соответственно.

3. Раннее прогнозирование развития отторжения почечного трансплантата позволит своевременно разработать терапевтическую стратегию.

Финансирование

Работа выполнялась в соответствии с планом научной работы Республиканского научно-практического центра радиационной медицины и экологии человека. Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов авторы не получали.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

Этические аспекты.

Одобрение комитета по этике

Исследование одобрено комитетом по этике Республиканского научно-практического центра радиационной медицины и экологии человека.

ЛИТЕРАТУРА

- Zhuang Q, Lakkis FG. Dendritic cells and innate immunity in kidney transplantation. *Kidney Int.* 2015 Apr;87(4):712-18. doi:10.1038/ki.2014.430
- Morelli AE. Dendritic cells of myeloid lineage: the masterminds behind acute allograft rejection. *Curr Opin Organ Transplant.* 2014 Feb;19(1):20-27. doi: 10.1097/MOT.0000000000000039
- Ezzelarab M, Thomson AW. Tolerogenic dendritic cells and their role in transplantation. *Semin Immunol.* 2011 Aug;23(4):252-63. doi: 10.1016/j.smim.2011.06.007
- Belz GT, Nutt SL. Transcriptional programming of the dendritic cell network. *Nat Rev Immunol.* 2012 Jan 25;12(2):101-13. doi: 10.1038/nri3149
- Morelli AE, Thomson AW. Tolerogenic dendritic cells and the quest for transplant tolerance. *Nat Rev Immunol.* 2007 Aug;7(8):610-21. doi: 10.1038/nri2132
- Solari MG, Thomson AW. Human dendritic cells and transplant outcome. *Transplantation.* 2008 Jun 15;85(11):1513-22. doi: 10.1097/TP.0b013e318173a768
- Matta BM, Castellaneta A, Thomson AW. Tolerogenic plasmacytoid DC. *Eur J Immunol.* 2010 Oct;40(10):2667-76. doi: 10.1002/eji.201040839
- Maldonado RA, von Andrian UH. How tolerogenic dendritic cells induce regulatory T cells. *Adv Immunol.* 2010;108:111-65. doi: 10.1016/B978-0-12-380995-7.00004-5
- Pulendran B, Tang H, Manicassamy S. Programming dendritic cells to induce T(H)2 and tolerogenic responses. *Nat Immunol.* 2010 Aug;11(8):647-55. doi: 10.1038/ni.1894
- Cantaluppi V, Dellepiane S, Tamagnone M, Medica D, Figliolini F, Messina M, Manzione AM, Gai M, Tognarelli G, Raghino A, Dolla C, Ferrario S, Tetta C, Segoloni GP, Camussi G, Biancone L. Neutrophil gelatinase associated lipocalin is an early and accurate biomarker of graft function and tissue regeneration in kidney transplantation from extended criteria donors. *PLoS One.* 2015 Jun 30;10(6):e0129279. doi: 10.1371/journal.pone.0129279. eCollection 2015.
- Zhou H, Wu L. The development and function of dendritic cell populations and their regulation by miRNAs. *Protein Cell.* 2017 Jul;8(7):501-13. doi: 10.1007/s13238-017-0398-2
- Носик АВ, Коротков СВ, Смольникова ВВ, Гриневи́ч ВЮ, Дмитриева МВ, Долголикова АА, Пи́кирения ИИ, Кривенко СИ, Калачик ОВ, Щерба АЕ, Руммо ОО. Значение оценки численности субпопуляций лимфоцитов периферической крови в диагностике клеточного отторжения после трансплантации почки. *Новости Хирургии.* 2019;27(4):409-20. doi: 10.18484/2305-0047.2019.4.409
- Colonna M, Trinchieri G, Liu YJ. Plasmacytoid

dendritic cells in immunity. *Nat Immunol.* 2004 Dec;5(12):1219-26. doi: 10.1038/ni1141

14. Zuidwijk K, de Fijter JW, Mallat MJ, Eikmans M, van Groningen MC, Goemaere NN, Bajema IM, van Kooten C. Increased influx of myeloid dendritic cells during acute rejection is associated with interstitial fibrosis and tubular atrophy and predicts poor outcome. *Kidney Int.* 2012 Jan;81(1):64-75. doi: 10.1038/ki.2011.289

REFERENCES

1. Zhuang Q, Lakkis FG. Dendritic cells and innate immunity in kidney transplantation. *Kidney Int.* 2015 Apr;87(4):712-18. doi:10.1038/ki.2014.430
2. Morelli AE. Dendritic cells of myeloid lineage: the masterminds behind acute allograft rejection. *Curr Opin Organ Transplant.* 2014 Feb;19(1):20-27. doi: 10.1097/MOT.0000000000000039
3. Ezzelarab M, Thomson AW. Tolerogenic dendritic cells and their role in transplantation. *Semin Immunol.* 2011 Aug;23(4):252-63. doi: 10.1016/j.smim.2011.06.007
4. Belz GT, Nutt SL. Transcriptional programming of the dendritic cell network. *Nat Rev Immunol.* 2012 Jan 25;12(2):101-13. doi: 10.1038/nri3149
5. Morelli AE, Thomson AW. Tolerogenic dendritic cells and the quest for transplant tolerance. *Nat Rev Immunol.* 2007 Aug;7(8):610-21. doi: 10.1038/nri2132
6. Solari MG, Thomson AW. Human dendritic cells and transplant outcome. *Transplantation.* 2008 Jun 15;85(11):1513-22. doi: 10.1097/TP.0b013e318173a768
7. Matta BM, Castellaneta A, Thomson AW. Tolerogenic plasmacytoid DC. *Eur J Immunol.* 2010 Oct;40(10):2667-76. doi: 10.1002/eji.201040839
8. Maldonado RA, von Andrian UH. How tolerogenic dendritic cells induce regulatory T cells.

Адрес для корреспонденции

246000, Республика Беларусь,
г. Гомель, ул. Ильича, 290,
Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека,
тел. моб.: +375 44 547-69-85,
e-mail: zyb-svetlana@yandex.by,
Зыблева Светлана Валерьевна

Сведения об авторах

Зыблева Светлана Валерьевна, к.м.н., врач-иммунолог, ученый секретарь, Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель, Республика Беларусь. <https://orcid.org/0000-0003-3061-5324>

Зыблев Сергей Леонидович, к.м.н., доцент, врач-хирург хирургического отделения (трансплантации, реконструктивной и эндокринной хирургии), Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель, Республика Беларусь. <https://orcid.org/0000-0002-0968-6630>

Информация о статье

Поступила 8 июня 2020 г.
Принята в печать 14 июня 2021 г.
Доступна на сайте 1 июля 2021 г.

Adv Immunol. 2010;108:111-65. doi: 10.1016/B978-0-12-380995-7.00004-5

9. Pulendran B, Tang H, Manicassamy S. Programming dendritic cells to induce T(H)2 and tolerogenic responses. *Nat Immunol.* 2010 Aug;11(8):647-55. doi: 10.1038/ni.1894
10. Cantaluppi V, Dellepiane S, Tamagnone M, Medica D, Figliolini F, Messina M, Manzione AM, Gai M, Tognarelli G, Ranghino A, Dolla C, Ferrario S, Tetta C, Segoloni GP, Camussi G, Biancone L. Neutrophil gelatinase associated lipocalin is an early and accurate biomarker of graft function and tissue regeneration in kidney transplantation from extended criteria donors. *PLoS One.* 2015 Jun 30;10(6):e0129279. doi: 10.1371/journal.pone.0129279. eCollection 2015.
11. Zhou H, Wu L. The development and function of dendritic cell populations and their regulation by miRNAs. *Protein Cell.* 2017 Jul;8(7):501-513. doi: 10.1007/s13238-017-039
12. Nosik AV, Korotkov SV, Smolnikova VV, Hrynevich VYU, Dmitrieva MV, Dolgolkova AA, Pikirenia II, Krivenko SI, KalachikOV, Shcherba AE, Rummo OO. The value of assessment of lymphocytes subpopulations numbers in peripheral blood for diagnosis of cellular rejection after kidney transplantation. *Novosti Khirurgii.* 2019;27(4):409-20. doi: 10.18484/2305-0047.2019.4.409 (In Russ.)
13. Colonna M, Trinchieri G, Liu YJ. Plasmacytoid dendritic cells in immunity. *Nat Immunol.* 2004 Dec;5(12):1219-26. doi: 10.1038/ni1141
14. Zuidwijk K, de Fijter JW, Mallat MJ, Eikmans M, van Groningen MC, Goemaere NN, Bajema IM, van Kooten C. Increased influx of myeloid dendritic cells during acute rejection is associated with interstitial fibrosis and tubular atrophy and predicts poor outcome. *Kidney Int.* 2012 Jan;81(1):64-75. doi: 10.1038/ki.2011.289

Address for correspondence

246000, Republic of Belarus,
Gomel, Ilyich Str., 290,
Republican Research Center
for Radiation Medicine and Human Ecology
tel. mobile: +375 44 547-69-85,
e-mail: zyb-svetlana@yandex.by,
Zybleva Svetlana V.

Information about the authors

Zybleva Svetlana V., PhD, Immunologist, Scientific Secretary, Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Republic of Belarus. <https://orcid.org/0000-0003-3061-5324>

Zyblev Sergey L., PhD, Associate Professor, Surgeon of the Surgery Unit (Transplantation, Reconstructive and Endocrine Surgery), Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Republic of Belarus. <https://orcid.org/0000-0002-0968-6630>

Article history

Arrived: 8 June 2020
Accepted for publication: 14 June 2021
Available online: 1 July 2021