

СОВРЕМЕННАЯ ТАКТИКА ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ КАК СПОСОБ ФОРМИРОВАНИЯ ТОЛЕРОГЕННОЙ СТРАТЕГИИ ОРГАНИЗМА (НА ПРИМЕРЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ)

Артамонов С.Д., Великий Д.А., Онищенко Н.А., Крашенинников М.Е., Иванов И.М., Башкина Л.В., Никольская А.О.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, г. Москва

В статье обсуждается необходимость разработки индивидуальной тактики медикаментозной иммуносупрессии при трансплантации органов (печени). Авторы полагают, что препараты, их дозы и схемы применения не должны препятствовать регуляции иммунитета. Их назначение – тормозить образование эффекторных клеток и клеток памяти, а также способствовать индукции естественных механизмов толерантности и репаративной регенерации, тормозящих процессы фиброобразования органов (печени). Для оптимизации медикаментозной иммуносупрессии при трансплантации печени в клинике авторы предлагают выявлять толерогенные группы реципиентов, а также разрабатывать и применять информативные диагностические и прогностические методы для оценки уровня и степени индивидуальной толерогенной устойчивости реципиентов.

Ключевые слова: иммуносупрессивная терапия, толерантность, фиброобразование при трансплантации печени.

THE MODERN IMMUNOSUPPRESSIVE TACTICS AS A WAY FOR INDUCING OF TOLEROGENIC STRATEGY AFTER LIVER TRANSPLANTATION (ANALYSIS OF THE PROBLEM STATUS)

Artamonov S.D., Velikiy D.A., Onischenko N.A., Krashennnikov M.E., Ivanov I.M., Bashkina L.V., Nikolskaya A.O.

Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs,
Moscow

In this article the necessity of working out of individual therapeutical immunosuppressive tactics was considered. The authors believe that doses and schemes of used drugs must not prevent the immunity regulation. Immunosuppressive drugs must induce native mechanisms of immune tolerance and reparative regeneration for preventing of fibrotic processes in grafts (liver).

For optimal effect of drug immunosuppression after clinical liver transplantation it was suggested to reveal tolerogenic recipient's groups and also to work out and use informative diagnostic and prognostic methods for value of individual level and power tolerance stability of recipients.

Key words: immunosuppressive therapy, tolerance, fibrosis at liver transplantation.

Трансплантация печени среди трансплантаций других солидных органов занимает особое место, так как только при трансплантации этого органа констатируется наиболее высокая возможность

спонтанного возникновения в организме состояния иммунной толерантности (до 20% у взрослых и до 40% у детей). Выработка спонтанной толерантности позволяет у данной категории пациентов улуч-

Статья поступила в редакцию 05.03.12 г.

Контакты: Великий Дмитрий Алексеевич, к. м. н., научн. сотр. лаб. биотехнологии стволовых клеток.

Тел. 499 190 45 31, **e-mail:** dim_vel@mail.ru.

шить качество и сроки жизни реципиентов, а также полностью отказаться от медикаментозной иммуносупрессии и тем самым снизить риск развития тяжелых осложнений (инфекции, онкологические заболевания, почечная недостаточность и другие), обусловленных пожизненным применением препаратов этой группы. Иммунологическая привилегированность печени подтверждается рядом присутствующих ей свойств:

- эпизоды острого отторжения печени могут самостоятельно (без медикаментозной коррекции) разрешаться и не приводят к нарушению структуры трансплантата в отдаленном периоде [17, 52]);
- хроническое отторжение печени по сравнению с другими органами в значительно меньшей степени угрожает сокращению сроков функционирования трансплантата, а применение такролимуса почти полностью устраняет угрозу развития хронического отторжения у детей; трансплантаты печени от живого родственного донора особенно устойчивы к хроническому отторжению [28];
- в развитии и прогрессировании острого и хронического отторжения печени ведущую роль играют иммуно-клеточные механизмы ее повреждения; гуморальная (антительная) составляющая отторжения при аллотрансплантации печени невелика (практически только при разногруппной трансплантации по АВО-антигенам) [18, 16].

Существование факторов, благоприятствующих иммунологической резистентности печеночного трансплантата к повреждению, с одной стороны, и угроза реализации риска развития тяжелых осложнений иммуносупрессивной терапии – с другой – стимулировали огромный интерес к изучению путей и условий принудительной выработки у реципиентов печеночного трансплантата, особенно у детей, состояния спонтанной устойчивой толерантности, позволяющей полностью отказаться от применения иммуносупрессоров. Этот интерес обусловлен прежде всего неудовлетворительными отдаленными результатами пересадки печени в педиатрической практике. Согласно статистике, спустя 10 лет после пересадки у выживших реципиентов, находящихся на стандартной иммуносупрессии (60–70% от включенных в лист ожидания или исходно оперированных), в 70–90% трансплантатов констатируется развитие фиброза (примерно 27% из них – фиброз-цирроз), примерно у трети реципиентов – почечная недостаточность и у 8% – сахарный диабет [17]. Отмена иммуносупрессии, которую может обеспечить выработка спонтанной толерантности, должна снизить частоту и тяжесть развития фатальных осложнений при пересадке печени. Прогноз трансплантационного центра в Киото о том, что через 10 лет частота фиброзирование печени у детей-

реципиентов со спонтанной толерантностью составит 23% [11], вселяют надежду, что хотя бы у части пациентов выведение на толерантность станет необходимым условием приживления трансплантата, особенно в практике педиатрических трансплантаций печени.

В настоящей работе обсуждается возможность отказа от иммуносупрессии у реципиентов печеночного трансплантата, которая, блокируя естественные механизмы регуляции иммунного гомеостаза в организме, предотвращает также участие этой системы в процессах восстановительной (физиологической и репаративной) регенерации паренхимы различных органов и тканей реципиента, в том числе и самого трансплантата, и тем самым способствует его более ранней гибели за счет активизации процессов их фиброзирование.

Следует, однако, иметь в виду, что при формировании устойчивой толерантности сохраняется риск развития отторжения органа у значительного процента пациентов. Толерантность является лишь вариантным способом увеличения сроков функционирования трансплантата путем восстановления баланса между эффекторными и толеризирующими реакциями во врожденном и адаптивном звеньях иммунной системы. Поэтому понимание механизмов и возможность контролирования развивающихся повреждений в трансплантированном органе у каждого пациента создаст возможность долгосрочного индивидуального прогнозирования состояния реакций его иммунной системы и сделает обоснованным иммунологические вмешательства в данный процесс, которые могут включать как нетоксичную минимальную иммунокорректирующую иммуносупрессию, так и в ряде случаев, наоборот, иммуномодуляцию нужного звена иммунитета, с учетом индивидуальных особенностей пациента.

1. Особенности выработки состояния толерантности в организме при интактной иммунной системе и иммунной системе, ингибированной иммуносупрессорами

По современным представлениям, иммунная система в здоровом организме находится в состоянии толерантности к разнообразным антигенам собственных органов (тканей), а также ко многим ксеноантигенам (бактериям – комменсалам кишечника, естественной микрофлоре слизистых и кожи, условно патогенным вирусам типа вируса Эпштейна–Барр или цитомегаловируса, диетарным ксенобелкам и пр.). Состояние ауто толерантности поддерживается избытком органнх аутоантигенов, образующихся при постоянном обновлении тканей, и низкой активностью специфических к этим антигенам, постоянно образующихся лимфоидных клеток – Т-эффекторов и В-лимфоцитов. Низкая ак-

тивность этих клеток обусловлена балансом клеток Т-хелперного звена адаптивного иммунитета, включающего и активирующие, и регуляторные клетки с супрессорными свойствами, а также активное взаимодействие этих (по современным представлениям многочисленных) субклонов лимфоцитов, которые путем синтеза соответствующего спектра цитокинов, и возможно, других механизмов (например, таких как конкурентная борьба за рецепторы к этим цитокинам) определяют параметры ответа организма на все антигены, включая собственные. Образующиеся в тимусе популяции наивных Т-лимфоцитов контактируют с антигенпрезентирующими клетками, затем происходит целенаправленная активация их геномов, их пролиферация и дифференцировка в соответствующий субклон, или апоптоз, в зависимости и от состояния иммунной системы в целом, и от особенностей ее состояния в данном конкретном месте – «нише». Результат определяется многочисленными факторами, в первую очередь предысторией жизни пациента (анамнезом), то есть наличием соответствующих лимфоцитов памяти, регуляторными влияниями врожденного звена иммунитета, имеющего рецепторы к большинству опасных патогенов, генетической предрасположенностью к тем или иным реакциям, в том числе и в системе иммунитета, и пр. Основным результатом существования неактивных, но постоянно идущих эффекторных реакций на образующиеся собственные антигены – это стимуляция и поддержание на необходимом уровне тканеспецифической регенерации. Поддержание иммунологической толерантности при этом достигается путем изменения соотношения соответствующих клонов Т-хелперов (эффекторных клеток)/Т-супрессоров (регуляторные клетки) в сторону возросшего размножения Т-супрессоров, которые начинают тормозить размножение Т-хелперов (эффекторных клеток) и одновременно завершают пролиферацию клеток обновляющегося органа, способствуя достижению в нем исходной массы клеток [3]. Выработка иммунной толерантности лимфоцитами происходит постоянно, идет параллельно с активацией процессов восстановительной регенерации в тканях и осуществляется при непосредственном участии клеток врожденной иммунной системы, в частности антигенпрезентирующих дендритных клеток, степень зрелости которых регулирует преимущественную активацию либо эффекторных, либо регуляторных Т-лимфоцитов путем непосредственного с ними контакта или путем индукции их соответствующими медиаторами – цитокинами [1, 2, 26, 34, 50].

Аналогичным образом в организме формируется состояние специфической толерантности к чужеродным антигенам (к бактериям-комменсалам, диетарным антигенам, поступающим с пищей, и

другим) с помощью выработанного в процессе эволюции механизма преимущественного размножения Т-супрессоров [42].

Таким образом, иммунологическая толерантность представляет собой равновесное состояние организма (состояние здоровья), которое достигается путем активного и адекватного регуляторного снижения амплитуды и продолжительности антигенспецифических эффекторных (воспалительных) реакций и усиления выработки, в нужный момент толеризирующих (восстановительных и регенерационных) стереотипов иммунного ответа на антиген для обеспечения самосохранения, самообновления и устойчивости организма к воздействию различных адаптогенов и патогенов. Между тем в организме человека всегда создаются условия для появления и сохранения эффекторных клеток памяти к аутоантигенам, которые при определенных условиях, именуемых «тканевым контекстом» (гибель клеток не путем апоптоза, вызываемого лимфоцитами – эффекторами адаптивной иммунной системы, а путем некроза при деструктивных воспалительных реакциях с активным участием клеток врожденной иммунной системы; снижение тканевых резервов адаптации и восстановительной регенерации, слабость толеризирующего стереотипа завершения воспалительной реакции в условиях местного или общего хронического иммунного дефицита и др.), могут стать факторами, индуцирующими аутоиммунное воспаление и повреждение, то есть развитие аутоиммунного заболевания [43].

Вторым очень важным фактором выживания тканей, в том числе тканей пересаженного органа, является исход локального воспаления, определяющего направленность процессов ремоделирования соединительной ткани. Для трансплантированной печени, так же как и для здоровой, эти процессы регулируются взаимодействием клеток врожденной и адаптивной иммунной систем [49]. Клетки врожденной иммунной системы в печени – купферовские клетки (тканевые макрофаги) и *rit*-клетки (нормальные киллеры) – регулируют синтез металлопротеиназ и их ингибиторов звездчатыми клетками (клетки Ито), которые в норме поддерживают вязкодисперсное состояние внеклеточного соединительно-тканевого матрикса.

Активация и созревание клеток Ито ведет к усилению продукции провоспалительных цитокинов и процессов фиброобразования печени [48, 22]; снижение активности этих зрелых клеток сочетается с усилением продукции противовоспалительных цитокинов и усилением их фибролитической активности. Показано, что после острого воспаления печень и ее внеклеточный матрикс часто восстанавливают свое исходное состояние, тогда как длительное хроническое, вялотекущее воспаление обычно

заканчивается фиброзом [44, 35]. В условиях иммуносупрессии, направленной на подавление адаптивного звена иммунитета, регуляторно возрастает вероятность воспалений с участием клеток врожденного иммунитета. Они протекают с деструкцией ткани нейтрофилами, частично эозинофилами и макрофагами, что может способствовать усиленному поствоспалительному фиброзу. Гистологически об этом свидетельствует более богатый нейтрофилами и моноцитами состав инфильтрата [16, 6]. Вышеперечисленные события являются фоном, на котором проводятся мероприятия по сохранению функции пересаженного органа на поздних сроках после трансплантации, и поэтому тактика этих мероприятий должна быть гибкой и предусматривать не только смену иммуносупрессоров и снижение их доз, но даже полную отмену медикаментозной иммуносупрессии для регуляторного снижения выработанности воспалительной реакции [42].

Спонтанная устойчивая толерантность (Spontaneous Operational Tolerance (SOT) представляет собой состояние длительного отсутствия клинически выраженного отторжения аллогенного органа при отмене иммуносупрессии. Отличием этого состояния от ауто толерантности, при котором также отсутствуют клинически выраженные эффекторные реакции, служит выработка его в организме с помощью регуляторных клеток без участия центральных (тимусных) механизмов толерантности. Возможность включить при пересадке органа (в частности печени) центральные механизмы выработки толерантности предполагает создание в организме реципиента состояния смешанного химеризма путем пересадки ему гемопоэтических стволовых/прогениторных клеток донора (создание состояния клональной делеции) [48]. Основные проблемы применения такой технологии связаны с необходимостью предварительного проведения у реципиента токсичной миелоаблативной терапии, без которой донорские гемопоэтические клетки не приживаются в костном мозге реципиента, а также с неустойчивостью выработанного состояния смешанного химеризма [23], которое приводит к возникновению дополнительных рисков отторжения органа у реципиента. Однако при пересадке таких органов, как почки или кишечник, при которых спонтанная толерантность образуется в небольшом проценте случаев, помощь центрального механизма толерантности, по-видимому, является необходимой [10].

2. Медикаментозная иммуносупрессия и индукция толерантности при трансплантации органов

Возможность выработки толерантности на раннем этапе после пересадки органа (до трех месяцев) пока мало обсуждается в литературе. Основ-

ная тактика иммуносупрессии в этот период – не допустить образования эффекторных клеток памяти адаптивной иммунной системы реципиента, а выбор доз препаратов ограничивается лишь их токсичностью и побочным действием на остальные клетки организма. Такая тактика иммуносупрессии предполагает применение мощной антиинфекционной терапии [47]. Последовательное снижение доз и отмена части иммуносупрессивных препаратов, например, при трансплантации печени, происходит в соответствии с кривой вероятности развития острого отторжения, примерно повторяющей динамику исчезновения дендритных клеток донора (лейкоцитов-пассажира) из организма реципиента [30, 21]. Использование известной триады препаратов: ингибиторы пролиферации клеток (азатиоприн и более современный микрофенолат мофетил), кортикостероидные гормоны и ингибиторы кальциневрина (циклоsporин А и такролимус) в различных сочетаниях, зависящих от предпочтений того или иного центра, предопределили современные результаты трансплантации органов [4, 46, 33]. Для минимизации иммуносупрессии и постепенного перехода на монотерапию в течение всей жизни чаще всего используют такролимус, концентрацию которого в периферической крови поддерживают в пределах 4–8 нг/мл [47]. Именно такролимус и циклоsporин А являются в современной трансплантологии некой опорой и олицетворением присутствия иммуносупрессии в организме реципиента. Это можно проиллюстрировать следующим примером. В Питтсбурге после пересадки кишечника и мультивисцеральной пересадки органов (печень – желудок – кишечник (тонкая и двенадцатиперстная), в том числе у детей, долго не могли подобрать режим иммуносупрессивной терапии, способной длительно поддерживать сохранность трансплантированных органов. После многолетних (с 1990 года) поисков, сопровождавшихся сменой принципов назначения иммуносупрессивных препаратов, включением в схемы процедуры облучения и введения клеток костного мозга донора, а также технологии глубокого истощения лимфоцитов реципиента путем применения тимоглобулина и Campath-1H, разработчики схем иммуносупрессивной терапии нашли приемлемый вариант, который в настоящее время применяется в Питтсбурге и дает близкие результаты при пересадках разных органов. Предложенная универсальная схема включает предоперационное введение реципиенту (до включения донорского органа в кровотока) истощающих лимфоциты препаратов (thymoglobulin или Campath-1H) на фоне стероидных болюсов (пульс-терапия) и длительное применение в посттрансплантационном периоде такролимуса в постепенно снижающихся дозах. Стероиды применяются в постопера-

ционном периоде при острых кризах болюсно, при необходимости.

Минимизацию доз такролимуса рекомендуется проводить по Питтсбургскому протоколу, который включает снижение частоты приема терапевтической дозы такролимуса с двух раз в день до двух раз в неделю, когда его концентрация в крови снижается с 4–8 нг/мл (при приеме один раз в день) до концентрации, практически не определяемой стандартными методами. Тем не менее при назначении схем постепенной минимизации используемых доз такролимуса разработчики отказываются прекращать его применение у больных с мультивисцеральной пересадкой, назвав данный режим частичной толерантностью (*partial tolerance*) [5]. Они считают, что минимизация иммуносупрессии должна быть индивидуализирована, ограничена дозой дважды в неделю и применяться в группах жестко отобранных пациентов, так как пока более надежные иммунологические тесты на толерантность недоступны, и поэтому отсутствует возможность контролировать безопасность дальнейшего сокращения или даже прекращения иммуносупрессивной терапии [5]. Способны ли помочь столь низкие дозы такролимуса или они имеют чисто психологическое значение (при отсутствии возможности выявления препарата в крови стандартными методами), ответить затруднительно. Сведения о возникающей психологической неуверенности больных при полном отказе от иммуносупрессивной терапии приводятся в обзоре Starzl, Lakkis (2006), согласно которому, в частности один из пациентов, наблюдаемых после пересадки печени, попросил вернуть его на минимальную иммуносупрессию после многолетней спонтанной толерантности [47]. Отсутствие надежных и клинически доступных методов контроля толерантности служит основным препятствием для широкого использования методов выведения на спонтанную толерантность и фактором психологической неуверенности врача и пациента.

Помимо классической триады иммуносупрессивных препаратов все чаще и чаще начинают проводить так называемое усиление иммуносупрессии преимущественно с помощью моноклональных антител. В США препараты моноклональных антител применяются примерно в половине всех трансплантаций [9], но значительная часть таких препаратов пока не проходит далее клинических испытаний либо из-за низкой эффективности их действия, либо из-за совершенно неожиданных побочных эффектов [19]. Узконаправленное действие моноклональных антител не отменяет принципа, по которому любое терапевтическое вмешательство практически всегда становится частью регуляции. Именно поэтому некоторые из них, в частности антитела, вызывающие глубокое истощение лимфоцитов на

раннем этапе (сразу после трансплантации или при купировании криза отторжения), широко вошли в клиническую трансплантологию [37]. Они являются вариантом так называемой антилимфоцитарной сыворотки, использовавшейся на ранних этапах истории пересадки печени [47]. Истошающие лимфоциты препараты оказались способными в опытах на животных, включая приматов, вызывать спонтанную толерантность на фоне гомеостатического восстановления нормальных соотношений отдельных популяций лимфоцитов после окончания острого посттрансплантационного периода. Механизмы их позитивного действия связывают с гладким течением раннего посттрансплантационного периода (без острых кризов отторжения) за счет устранения возможности повреждения трансплантата при активации прямого пути представления аллоантигенов лимфоцитам реципиента до исчезновения донорских антигенпрезентирующих клеток. Такая стратегия иммуносупрессии была названа *prop tolerance* [12], что в переводе означает «поддержка толерантности». Однако уже через несколько лет Kirk et al. (2003) показали, что *alemtuzumab* – препарат, истощающий запасы лимфоцитов в организме, – в одиночку не может вызвать толерантности к пересаженному органу, мало того, практически у всех больных имели место кризы острого отторжения в первые месяцы после пересадки, которые, однако, отличались от классического типа отторжения по составу участвующих в отторжении лейкоцитов, а именно происходили с участием значительного количества моноцитов [24]. Разовое применение таких препаратов, как *thymoglobulin* (кроличий антилимфоцитарный иммуноглобулин, ATGr) и *alemtuzumab* или *Campath-1H* (моноклональные антитела к CD52), приводит практически к полному исчезновению Т-лимфоцитов из организма пациента на несколько месяцев, позволяя реципиентам достаточно гладко пройти острый период, но при условии совместного применения их с такролимусом [21, 45].

Pearl et al. (2005) исследовали фенотип и особенности популяции лимфоцитов, оставшихся у реципиентов почечных трансплантатов после проведения глубокого Т-лимфоцитарного истощения с помощью *alemtuzumab* или кроличьего антилимфоцитарного глобулина [36]. Авторы установили, что Т-лимфоциты периферической крови от реципиентов почечного трансплантата, перенесших агрессивное Т-лимфоцитарное истощение, состоят почти исключительно из устойчивых к истощению эффекторных Т-лимфоцитов памяти, функциональный модуль которых – CD3+CD4+CD45RA-CD62L+CCR7+ имеет фенотип центральных клеток памяти. Эти клетки размножаются после первых месяцев делимфатизации, образуют клетки резидентной памяти и повсеместно распространя-

ны во время отторжения. Кроме того, исследования *in vitro* показали, что оставшиеся клетки центральной памяти были устойчивы к стероидам, *deoxypergualin* и *sirolimus*, но эти эффекты устранялись низкими дозами ингибиторов кальциневрина – CNI. Кроме того, клетки памяти были чувствительны к низким концентрациям *tacrolimus* при контроле их пролиферации и цитокиновой продукции *in vitro*. Было высказано предположение, что селективная устойчивость эффекторных Т-лимфоцитов памяти к *alemtuzumab* создает даже большую опасность острого отторжения у реципиентов почечных трансплантатов по сравнению с иммуносупрессией, основанной на применении CNI-препаратов [36]. Однако позднее с удовлетворением было отмечено, что совместное применение *alemtuzumab* (Campath-1H) или кроличьего антиtimoцитарного глобулина (*thymoglobulin*) с такролимусом, даже при использовании вполнину меньших доз, резко снижало количество и ранних, и поздних кризов отторжения, что привело к их широкому сочетанному использованию в трансплантологии. Помимо некоторых специфических клинико-фармакологических отличий *thymoglobulin* и Campath-1H различаются ценой: последний примерно в десять раз дешевле. Цена курса *thymoglobulin* у пациента может достигать до 12 тыс. долларов США [41].

Альтернативой препаратам *thymoglobulin* и Campath-1H в связи с лучшей переносимостью, что особенно важно в педиатрической практике пересадки печени, являются более селективные анти-CD25 моноклональные антитела – ингибиторы рецептора интерлейкина 2 (*basiliximab* и *daclizumab*). Особенностью этих препаратов является удаление только активных лимфоцитов, как Т-эффекторов, так и Т-регуляторов. Практика показала их эффективность и в острый период, и в более поздний период (через 240 дней после трансплантации), причем отношение восстанавливающихся популяций лимфоцитов при этом сдвигалось в сторону регуляторов, по крайней мере, в сравнении с ATG и *alemtuzumab* [15].

Помимо истощающих лимфоциты антител с длинным сроком действия (месяцы) для купирования стероидорезистентных кризов отторжения широко используются истощающие лимфоциты антитела с коротким сроком действия (порядка недели). Широко известны антитела к CD3 (*Muromonab CD3* или OKT3), недостатком которых является вызываемая ими в организме цитокиновая «буря», снижающая эффективность действия препарата. Недавно прошло испытание новых антител этого класса – T10B9 (антитела к $\alpha\beta$ Т-рецептору лимфоцитов). Высокая селективность этих антител сохраняет участвующие в поддержании толерантности

$\gamma\delta$ Т-лимфоциты и значительно снижает влияние на цитокиновую регуляцию воспаления [51].

Отдельного анализа требует действие широко известного препарата рапамицина (*sirolimus*). Результаты его действия вызывают двойственное отношение к препарату. С одной стороны, он уступает ингибиторам кальциневрина в эффективности купирования острого криза отторжения и, как указывалось выше, в предотвращении хронического криза отторжения (в плане влияния на клетки центральной памяти). Кроме того, рапамицин снижает интенсивность регенерации тканей, что в остром периоде ухудшает результаты заживления послеоперационной раны, а в хроническом периоде вызывает более низкую переносимость слизистой пищеварительного тракта к его длительному применению (хроническая диарея, язвы слизистой рта и пр.) [40]. С другой стороны, у рапамицина (*sirolimus*) выявлены уникальные свойства при краткосрочном применении: низкая нефротоксичность и способность к селективной элиминации эффекторных лимфоцитов, сочетающаяся со слабым воздействием на регуляторные клетки. Последнее свойство может быть использовано в клинике в периоды так называемого «уместного применения иммуносупрессоров», в том числе при лимфопролиферативных осложнениях [25], для восстановления баланса Т-регуляторных клеток в организме с целью индукции толерантности и блокирования развития хронического отторжения [15].

3. Выработка иммунной толерантности как путь торможения процессов фиброобразования трансплантата

Через год после пересадки печени, когда опасность развития тяжелых осложнений раннего посттрансплантационного периода оказывается позади, особенно актуальной становится проблема выработки и применения таких индивидуальных схем иммуносупрессии, которые бы благоприятствовали выработке иммунной толерантности. При этом приходится отвечать на основной вопрос: чем, собственно, мешает минимальная иммуносупрессия, основанная на такролимусе, дающая пусть не полную, но уверенность и больному, и врачу? Понимание того, что пациент без супрессии будет жить дольше и с лучшим качеством жизни, не снимает этого вопроса, поскольку все еще недостаточно большая группа пациентов со спонтанно возникшей толерантностью не позволяет всесторонне оценить ее преимущества. Полагают, что вопрос о преимуществах выработки толерантности при трансплантации органов будет решаться параллельно с изучением механизмов основной причины сокращения срока жизни пациентов, а именно с изучением механизмов развития фиброза органа [18].

В свете изложенных выше представлений о важной роли иммунной системы в процессах регуляции восстановительного роста и регенерации тканей (см. раздел 1) становится понятным, что иммуносупрессия ингибирует репаративные процессы и это приводит к ремоделированию структурных элементов соединительной ткани, к их «старению», и в первую очередь сосудов организма, как самого трансплантата, так и других органов [14]. При анализе результатов изучения иммунного статуса реципиентов через несколько лет после трансплантации печени было установлено, что практически у большинства из них выявляется либо нормальное содержание и соотношение пулов лейкоцитов в крови, либо чаще всего эти цифры близки к нижней границе нормы. Возникает вопрос: зачем тогда нужна иммуносупрессия? Очевидно, длительная иммуносупрессивная терапия в используемых низких дозах переводит иммунную систему в целом на некий новый уровень равновесного состояния, при котором функциональное ослабление межклеточных взаимодействий становится основой естественной регуляции иммунного ответа.

В обзоре Gangappa et al. (2008) действительно было показано (рис. 1), что пациенты с трансплантированным органом на иммуносупрессии могут давать сниженный по интенсивности первичный иммунный ответ на стимуляцию антигеном (в этом обзоре рассматривалась возможность прививок, в частности в период эпидемии гриппа) [20]. Однако у данного контингента пациентов в еще более резкой степени снижался вторичный иммунный ответ, что свидетельствовало о дефекте образования клеток памяти по испытываемым антигенам. Как уже отмечалось выше, торможение образования клеток памяти и составляет сущность иммуносупрессии,

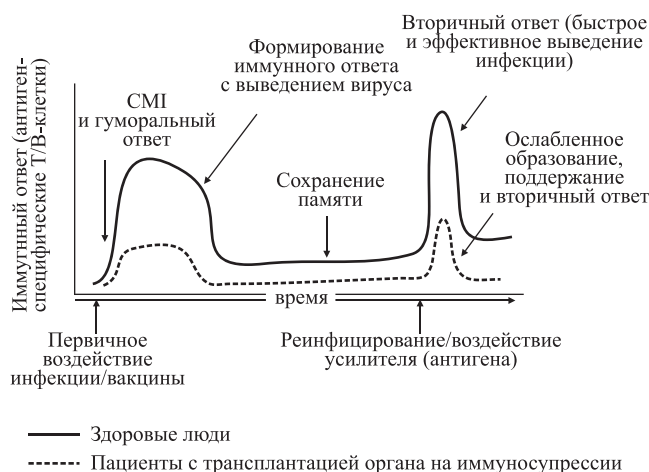


Рис. 1. Схематическое изображение первичных и вторичных иммунных ответов на вирусную инфекцию или прививку [20]. СМІ – опосредованная Т-клетками эффективная реакция

вызываемой такролимусом и циклоспорином А. В то же время прививки, выполненные реципиентам со спонтанной толерантностью, не применяющих иммуносупрессию, формировали нормальные реакции при первичном и вторичном иммунном ответах адаптивной системы, которые не отличались от людей без пересадки органа. В том же обзоре отмечен факт, что сниженный вторичный ответ либо его отсутствие при иммуносупрессии такролимусом касается не всех патогенов: для некоторых, в ответах на которые принимает активное участие врожденный иммунитет, вторичный ответ, а следовательно, и клетки памяти, полноценно сохраняются [20]. Такая селективность малых доз такролимуса и делает его применение самым приемлемым на сегодняшний день способом блокирования отторжения трансплантата в условиях сохраняющейся противoinфекционной защиты, то есть в условиях сохраняющейся иммунной регуляции. Значение толерантности состоит в том, что при ее выработке, в основном к аллоантигенам, практически не возникает никакого воспалительного ответа, так как он заблокирован регуляторными клетками памяти. В то же время на фоне применения иммуносупрессии ответ на антиген из-за нарушения образования клеток памяти каждый раз протекает как первичный, и это обычно ведет к малоинтенсивным, но постоянным воспалительным процессам в организме с участием клеток и адаптивной и врожденной иммунных систем.

На фоне иммуносупрессии, в частности, в трансплантате печени создаются особенно благоприятные условия для хронизации воспалительного процесса, так как этому способствуют ингибирование процессов тканевой регенерации, усугубляемой децентрализацией трансплантата (нарушение программы регуляции его метаболизма) и его возможным реинфицированием (например, вирусными инфекциями).

По особенностям гистологии воспаления печени малоинтенсивные воспалительные процессы в ней диагностируются как хроническое дуктопеническое отторжение, центрлобулярный венулит, идиопатический гепатит, *de novo* аутоиммунный гепатит или первичный склерозирующий холангит [6, 34, 46]. Локализация воспалительного процесса определяется характером локализации антигена и типом воспалительного ответа с преобладанием того или иного клеточного фенотипа – Т-лимфоцитов, плазматических клеток или моноцитов и нейтрофилов, что в конечном итоге завершается дистрофическими изменениями структур печени, гибелью паренхимы и фиброзом органа той или иной локализации и выраженности. Именно поэтому полагают, что уровень фиброза печени может служить суммарным показателем, прогнозирующим длительность функционирования органа [18, 29].

Новые современные неинвазивные методы, такие как ЯМР-томоэластография позволяют с высокой точностью определить степень фиброза трансплантата печени и его распространенность, существенно снизив количество выполняемых пункций, которые по-прежнему остаются «золотым стандартом» в диагностике фиброза [16].

4. Способы определения сроков для отмены иммуносупрессивной терапии

Анализ применения современных схем выведения больных на спонтанную устойчивую толерант-

ность при трансплантации печени позволяет констатировать, что метод *prop tolerance* (поддержка толерантности), основанный на применении одного из препаратов, истощающих лимфоциты, в сочетании с такролимусом, а также комбинация этого метода с применением стероидных болюсов при эпизодах острого отторжения приводит к формированию частичной толерантности (*partial tolerance*), а в ряде случаев к развитию спонтанной устойчивой толерантности (*Spontaneous Operational Tolerance, SOT*). Это означает, что в распоряжении врача должны быть объективные критерии для выявления

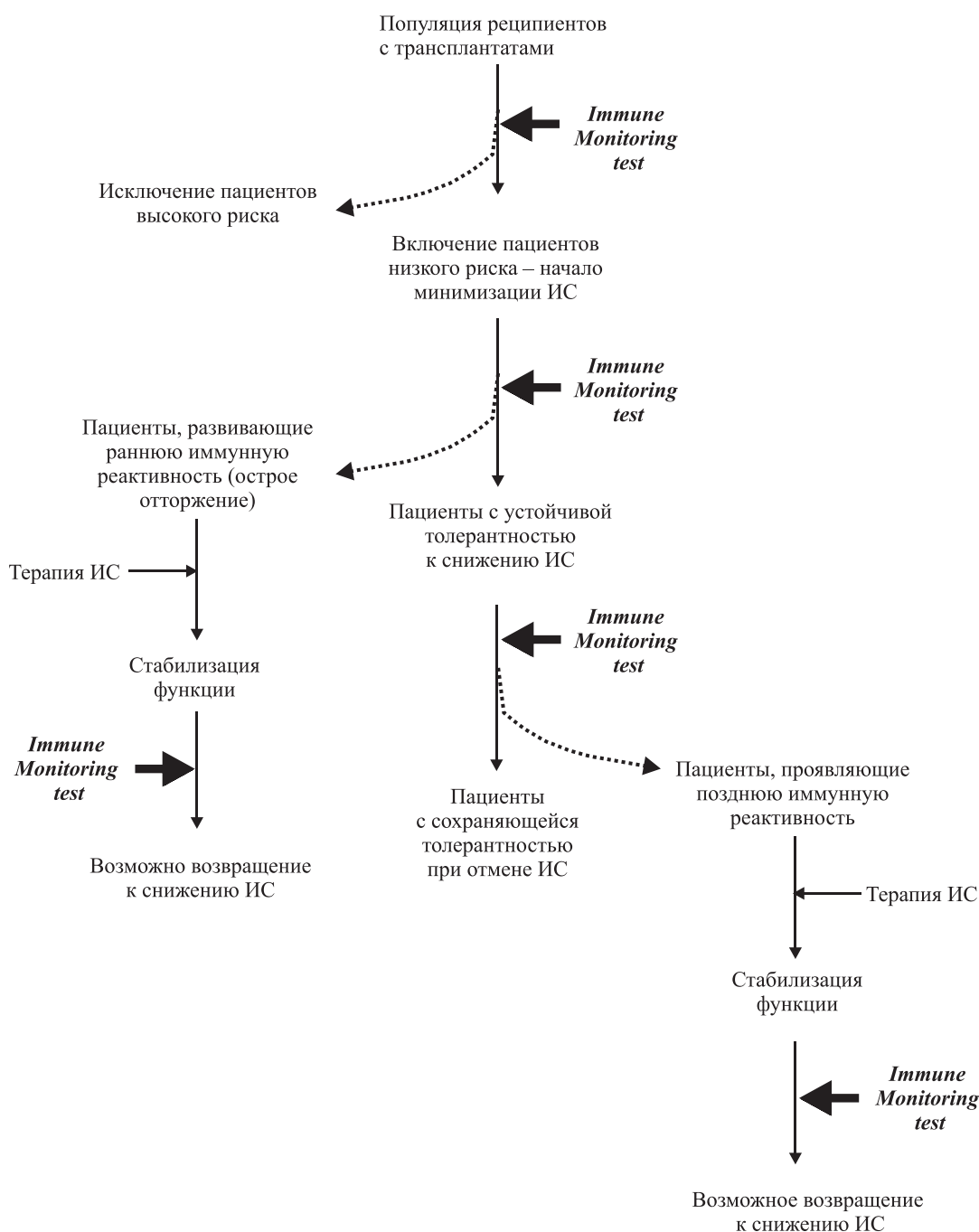


Рис. 2. Принципиальная схема клинического отбора больных для выработки спонтанной толерантности по результатам иммунологического мониторинга [7]

периода, который был бы безопасен для отмены иммуносупрессии, то есть должны быть критерии для выявления так называемого периода WOFIE (Window Opportunity For Immune Engagement) – благоприятного периода для иммунокорректирующего вмешательства [21].

В настоящее время клиницисты исследуют два направления поиска объективных критериев для выведения больных на спонтанную толерантность: разработка схем адекватного клинического мониторинга пациентов, а также поиск и применение комплекса информационных показателей (биомаркеров), характеризующих выработку у больного состояния иммунной толерантности [13]. На рис. 2 представлена принципиальная схема клинического отбора больных для выведения на спонтанную толерантность. Хотя указанная схема применялась у

больных с трансплантацией почек [7], принципы отбора больных для выявления толерантных остаются теми же и для больных с трансплантатами печени.

Кроме того, в настоящее время началось изучение информационной значимости большого перечня иммуногенетических тестов для контроля появления признаков формирования у реципиента состояния иммунной толерантности. В таблице представлен наиболее современный перечень биомаркеров, потенциально пригодных для контроля выработки состояния толерантности у больных с трансплантированной печенью.

Рекомендуемые показатели позволяют оценивать состояние различных популяций клеток – дендритных клеток и Т-лимфоцитов (основных участников формирования направления иммунного ответа) – с помощью моноклональных антител, а также позво-

Таблица

Потенциальные биомаркеры толерантности организма к трансплантированной печени, измеренные в пробах периферической крови реципиента [31]

Показатель	Описание
Дендритные клетки	
1. Отношение pDC:mDC	У TOL и PW пациентов значительно выше концентрация pDC по сравнению с mDC
2. Отношение mDC:pDC	Увеличенное отношение mDC:pDC связывают с поздним, но не с ранним отторжением печени
3. PD-L1:CD86	Пациенты TOL экспрессировали значительно большее количество PD-L1 на pDC
Т-лимфоцитарная функция	
1. Cylex (иммунная реактивность)	Реципиенты с высокой иммунной реактивностью более вероятно разовьют клеточное отторжение, чем реципиенты с более низкой иммунной реактивностью
2. CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺	Высокая частота выявления во время и после успешной отмены иммуносупрессорного препарата
3. VSI/VS2 T-cell ratio	Повышено
4. Va24 ⁺ Vj311 ⁺ NKT	Более низкая частота распространения Va24 ⁺ Vj311 ⁺ NKT в устойчиво толерантных реципиентах с пересадкой печени от живого донора
5. CD154 ⁺ T-cells	Донор-специфические CD154 ⁺ Tc-клетки памяти связаны с отторжением, и увеличенный предтрансплантационный ответ CD154 ⁺ Tc-клеток памяти связан с увеличенной вероятностью возникновения отторжения
Генная экспрессия – метод ПЦР	
1. Генный транскрипционный профиль	NK и γδTCR + Т-лимфоциты преобладают при состоянии толерантности. Клетки врожденного иммунитета могут играть главную роль в становлении устойчивой толерантности
2. TNFα/IL-10-полиморфизмы	Реципиенты трансплантата с низким уровнем генетического профиля TNF-α и высоким или средним уровнем генетического профиля интерлейкина 10 более вероятны стать толерантными или могут вестись с минимальной иммуносупрессией
Растворимые факторы	
1. sHLA-G	Высокие сывороточные уровни связаны с нормальными тестами функции печени, тогда как уменьшение их уровней быстро сопровождается деградацией параметров функции печени
2. Донорско-специфический Ab	Нехватка донорско-специфического Ab имеет место в толерантной популяции
3. IL-17/IL-23	Сывороточные уровни интерлейкина 23 и интерлейкина 17 увеличиваются во время острых кризов отторжения печени

Примечание: TOL – устойчиво толерантные реципиенты трансплантата; PW – пациенты успешно переносящие отмену медикаментозной иммуносупрессии; pDC – плазмацитоидные дендритные клетки; mDC – миелоидные дендритные клетки; PDL-1 – лиганд запрограммированной смерти-1; NK – натуральный киллер; NKT – натуральный Т-киллер; Tc – Т-цитотоксический; TNF – фактор некроза опухолей; IL-интерлейкин; Ab – антитело, sHLA-G, растворимый человеческий лейкоцитарный антиген G.

ляют характеризовать генные профили иммунных клеток методом ПЦР с использованием клеток периферической крови.

Разработка тестов для диагностики возможных осложнений при выработке иммунной толерантности непосредственно связана с используемыми дозами иммуносупрессивных препаратов в посттрансплантационном периоде. Центры со слабой диагностикой выработки состояния толерантности у реципиента будут вынуждены вести их на избыточных дозах препаратов, снижая при этом вероятность отторжения, но повышая риски развития осложнений, связанных с побочными эффектами иммуносупрессии (инфекция, онкология, фиброз и пр.).

Альтернативой такого подхода может быть только организация системы быстрого реагирования на осложнения, вплоть до ретрансплантации органа, что в настоящее время могут позволить себе лишь крупные центры, имеющие ежедневный доступ к донорским органам. Однако оптимальная модель организации ведения пациента, учитывающая все риски и позволяющая пациенту жить без иммуносупрессии, – дело будущего [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные материалы и их анализ позволяют заключить, что возможность выведения на спонтанную устойчивую толерантность реципиентов с трансплантированной печенью уже в настоящее время имеет реальное клиническое подтверждение.

Толерантность в клинике чаще всего возникала случайно, в результате клинического эксперимента (несанкционированная или вынужденная отмена иммуносупрессивной терапии), выявлялась ретроспективно, и поэтому полученные на этом пути результаты были реально позитивными только у части пациентов. Почему толерантность возникает спонтанно у одних пациентов и не развивается у других? Этот вопрос современной трансплантологии служит объектом широких исследований и в эксперименте, и в клинике [8]. Уже понятно, что нет универсального средства (таблетки) и универсального протокола выработки толерантности. Иммунологическая защита должна применяться обоснованно и в «благоприятный период для иммунокорректирующего вмешательства», то есть должна быть индивидуальной для каждого человека. Само понятие «иммунологическая защита» предполагает понимание того, что происходит в организме пациента в тот или иной момент, и что мероприятия по защите должны опираться на резервы собственной иммунологической регуляции. Именно поэтому технологии, используемые для иммунологической защиты, включают в качестве составляющих компонентов адекватную

диагностику и опирающееся на нее обоснованное вмешательство [38]. Уместное вмешательство может быть осуществлено и фармакологическим иммуномодулирующим препаратом, и ультрафиолетовым облучением крови (применяется при трансплантации тканей лица) [32], и селективными моноклональными антителами [45], и клетками донора или реципиента, полученными *in vitro* из соответствующих предшественников [27, 39]. Основной принцип такого вмешательства – обеспечить баланс клеток иммунологической памяти пациента и выработать по аллоантигенам необходимые регуляторные стереотипы клеток, аналогичные тем, которые существуют в организме по аутоантигенам [15].

В настоящее время становится очевидным, что повысить процент реципиентов, живущих с пересаженной печенью больше 30 лет, не удастся, если всех реципиентов выводить на толерантность по единому протоколу. Увеличение процента толерогенных реципиентов может обеспечить только индивидуальное обоснованное вмешательство под контролем информативных диагностических и прогностических тестов, оценивающих уровень и степень индивидуальной толерогенной устойчивости. На настоящем этапе клинических пересадок печени существуют две реальные группы пациентов на регуляцию иммунитета: это пациенты, способные сами поддерживать толерантность, и пациенты, нуждающиеся в индивидуальной минимальной иммунорегуляции с помощью различных обоснованных иммунокорректирующих технологий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артамонов С.Д., Онищенко Н.А., Башкина Л.В. и др. Роль систем врожденного и адаптивного иммунитета в развитии деструктивного иммунного ответа организма на аллотрансплантат // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2010. Т. 12, № 3. С. 112–120.
2. Артамонов С.Д., Онищенко Н.А., Башкина Л.В. и др. Система ауто толерантности и ее функционирование при трансплантации аллогенных органов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2010. Т. 12, № 3. С. 121–128.
3. Бабаева А.Г., Геворкян Н.М., Зотиков Е.А. Роль лимфоцитов в оперативном изменении программы развития тканей. М.: РАМН, 2009. 107 с.
4. Гомье С.В. Иммуносупрессия при трансплантации солидных органов. М.: Триада, 2011. 470 с.
5. Abu-Elmagd K.M., Costa G., Bond G.J. et al. Evolution of the immunosuppressive strategies for the intestinal and multivisceral recipients with special reference to allograft immunity and achievement of partial tolerance // European Society for Organ Transplantation. 2009. Vol. 22. P. 96–109.
6. Adeyi O., Fischer S.E., Guindi M. Liver allograft pathology: approach to interpretation of needle biopsies with

- clinicopathological correlation // *J. Clin. Pathol.* 2010. Vol. 63. P. 47–74.
7. Ashton-Chess J., Giral M., Souillou J-P., Brouard S. Can immune monitoring help to minimize immunosuppression in kidney transplantation? // *Transpl. Int.* 2009. Vol. 22. P. 110–119.
 8. Azzi J., Sayegh M.H. Clinical transplantation tolerance: a myth no more, but // *Am. J. Kidney Dis.* 2009. Vol. 54. P. 1005–1011.
 9. Bakr M.A. Induction therapy // *Experimental and Clinical Transplantation.* 2005. Vol. 3 (1). P. 320–328.
 10. Bishop G.A., Ierino F.L., Sharland A.F., Hall B.M. et al. Approaching the promise of operational tolerance in clinical transplantation // *Transplantation.* 2011. Vol. 91, № 10. P. 1065–1074.
 11. Bucuvalas J. Long-term outcomes in pediatric liver transplantation // *Liver Transplantation.* 2009. Vol. 15. P. 6–11.
 12. Calne R., Friend P., Moffatt S. et al. Prope tolerance, perioperative campath 1H, and low-dose cyclosporin monotherapy in renal allograft recipients // *Lancet.* 1998. Vol. 351. P. 1701–1702.
 13. Carey E., Carey W.D. Noninvasive tests for liver disease, fibrosis, and cirrhosis: Is liver biopsy obsolete? // *Cleveland Clinic Journal of Medicine.* 2010. Vol. 77 (8). P. 519–527.
 14. Charlton M.R., Wall W.J., Ojo A.O. et al. International Liver Transplantation Society Expert Panel. Report of the first international liver transplantation society expert panel consensus conference on renal insufficiency in liver transplantation // *Liver Transplantation.* 2009. Vol. 15. P. 1–34.
 15. De Serres S.A., Sayegh M.H., Najafian N. Immunosuppressive drugs and Tregs: a critical evaluation! // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. Vol. 4. P. 1661–1669.
 16. Demetris A.J., Lunz J.G., Randhawa P. et al. Monitoring of human liver and kidney allograft tolerance: a tissue/histopathology perspective 2008 European Society for Organ // *Transplantation.* 2009. Vol. 22. P. 120–141.
 17. Dousset B., Hubscher S.G., Padbury R.T. et al. Acute liver allograft rejection – is treatment always necessary? // *Transplantation.* 1993. Vol. 55. P. 529–534.
 18. Feng S. Long-term management of immunosuppression after pediatric liver transplantation: is minimization or withdrawal desirable and/or possible? // *Curr. Opin. Organ Transplant.* 2008. Vol. 13 (5). P. 506–512.
 19. Ford M.L., Larsen C.P. Translating costimulation blockade to the clinic: lessons learned from three pathways // *Immunol Rev.* 2009. Vol. 229 (1). P. 294–306.
 20. Gangappa S., Kokko K.E., Carlson L.M. et al. Immune responsiveness and protective immunity after transplantation // *Transpl. Int.* 2008. Vol. 21. P. 293–303.
 21. Giralda R., Kirk A.D. Frontiers in Nephrology: Immune Tolerance to Allografts in Humans // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007. Vol. 18. P. 2242–2251.
 22. Holt A.P., Salmon M., Buckley C.D., Adams D.H. Immune interactions in hepatic fibrosis or «Leucocyte-stromal interactions in hepatic fibrosis» // *Clin. Liver Dis.* 2008. Vol. 12 (4). P. 861–885.
 23. Kawai T., Cosimi A.B., Spitzer T.R. et al. HLA-Mismatched renal transplantation without maintenance immunosuppression // *NEJM.* 2008. Vol. 14 (358). P. 353–361.
 24. Kirk A.D., Hale D.A., Mannon R.B. et al. Results from a human renal allograft tolerance trial evaluating the humanized CD52-specific monoclonal antibody alemtuzumab (Campath-1H) // *Transplantation.* 2003. Vol. 76 (1). P. 120–129.
 25. Krams S.M., Martinez O.M. Epstein Barr virus, rapamycin, and host immune responses // *Curr. Opin Organ Transplant.* 2008. Vol. 13 (6). P. 563–568.
 26. Letourneau S., Krieg C., Pantaleo G., Boyman O. IL-2- and CD25-dependent immunoregulatory mechanisms in the homeostasis of T-cell subsets // *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2009. Vol. 123. P. 758–762.
 27. Li X.C., Turka L.A. An update on regulatory T cells in transplant tolerance and rejection // *Nat. Rev. Nephrol.* 2010. Vol. 6. P. 577–583.
 28. Libby P., Pober J.S. Chronic rejection. *Immunity.* 2001. Vol. 14. P. 387–397.
 29. Magee J.C. Graft fibrosis in stable pediatric liver transplant recipients: What does it mean? // *Hepatology.* 2009. Vol. 49 (3). P. 726–728.
 30. Martinez O.M., Rosen H.R. Basic concepts in transplant immunology // *Liver Transplantation.* 2005. Vol. 11 (4). P. 370–381.
 31. Mazariegos G.V. Immunosuppression withdrawal after liver transplantation: what are the next steps? // *Transplantation.* 2011. Vol. 91. P. 697–699.
 32. Morelli A.E., Larregina A.T. Apoptotic cell-based therapies against transplant rejection: role of recipient's dendritic cells // *Apoptosis.* 2010. Vol. 15. P. 1083–1097.
 33. Movahedi Z., Holt C.D., Saab S. Liver transplant: a primer // *Experimental and Clinical Transplantation.* 2010. Vol. 8 (2). P. 20–25.
 34. Natarajan S., Thomson A.W. Tolerogenic dendritic cells and myeloid-derived suppressor cells: potential for regulation and therapy of liver auto- and alloimmunity // *Immunobiology.* 2010. Vol. 215 (9–10). P. 698–703.
 35. Nath D.S., Basha H.I., Mohanakumar T. Anti-human leukocyte antigen antibody induced autoimmunity: role in chronic rejection // *Curr Opin Organ Transplant.* 2010. Vol. 15 (1). P. 16–20.
 36. Pearl J.P., Parris J., Hale D.A. et al. Immunocompetent T-cells with a memory-like phenotype are the dominant cell type following antibody-mediated T-cell depletion // *Am. J. of Transplantation.* 2005. Vol. 5. P. 465–474.
 37. Pham P-T., Lipshutz G.S., Kawahji J., Singer J.S. The evolving role of alemtuzumab (Campath-1H) in renal transplantation // *Drug Design, Development and Therapy.* 2009. Vol. 3. P. 41–49.
 38. Reding R., Gras J., Truong D.Q. et al. The Immunological monitoring of alloreactive responses in liver transplant recipients: a review // *Liver Transplantation.* 2006. Vol. 12. P. 373–383.
 39. Riley J.L., June C.H., Blazar B.R. Human T regulatory cells as therapeutic agents: take a billion or so of these and call me in the morning // *Immunity.* 2009. Vol. 30 (5). P. 656–665.
 40. Rostaing L., Kamar N. mTOR inhibitor/proliferation signal inhibitors: entering or leaving the field? // *J. Nephrol.* 2010. Vol. 23 (2). P. 133–142.

41. *Sampaio E.L., Freitas T.V., Galante N.Z. et al.* Alemtuzumab induction in kidney transplant recipients // *J. Bras. Nefrol.* 2010. Vol. 32. P. 89–97.
42. *Sanchez-Fueyo A., Strom T.B.* Immunologic basis of graft rejection and tolerance following transplantation of liver or other solid organs // *Gastroenterology.* 2011. Vol. 140. P. 51–64.
43. *Schwartz M., Cohen I.R.* Autoimmunity can benefit self-maintenance // *Immunol Today.* 2000. Vol. 21 (6). P. 265–268.
44. *Seetharam A., Tiriveedhi V., Mohanakumar T.* Alloimmunity and autoimmunity in chronic rejection // *Curr. Opin Organ Transplant.* 2010. Vol. 15 (4). P. 531–536.
45. *Sewgobind V.D., van der Laan L.J., Kho M.M. et al.* The calcineurin inhibitor tacrolimus allows the induction of functional CD4CD25 regulatory T-cells by rabbit anti-thymocyte globulins // *Clin. Exp. Immunol.* 2010. Vol. 161 (2). P. 364–377.
46. *Spada M., Riva S., Maggiore G. et al.* Pediatric liver transplantation // *World J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 14–15 (6). P. 648–674.
47. *Starzl T.E., Lakkis F.G.* The Unfinished legacy of liver transplantation: emphasis on immunology // *Hepatology.* 2006. Vol. 43. P. 151–163.
48. *Starzl T.E.* Chimerism and tolerance in transplantation // *PNAS.* 2004. Vol. 101 (2). P. 14607–14614.
49. *Strick-Marchand H., Masse G.X., Weiss M.C., Di Santo J.P.* Lymphocytes support oval cell-dependent liver regeneration // *The Journal of Immunology.* 2008. Vol. 181. P. 2764–2771.
50. *Tao R., Hancock W.W.* Regulating regulatory T-cells to achieve transplant tolerance // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2007. Vol. 6. P. 348–357.
51. *Waid T.H., Thompson J.S., Siemionow M.S., Brown A.* T10B9 monoclonal antibody: A short-acting nonstimulating monoclonal antibody that spares $\gamma\delta$ T-cells and treats and prevents cellular rejection // *Drug Design, Development and Therapy.* 2009. Vol. 3. P. 205–212.
52. *Wiesner R.H., Demetris A.J., Belle S.H. et al.* Acute hepatic allograft rejection: incidence, risk factors, and impact on outcome // *Hepatology.* 1998. Vol. 28. P. 638–645.