ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ КЛАСТЕРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Зыблева С.В., Зыблев С.Л.

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

Резюме. Для выявления иммунопатологических нарушений при трансплантации почки важное значение принадлежит лабораторным исследованиям. Как правило, выбор тестов проводится индивидуально и строится на основании клинических особенностей и предполагаемого диагноза. Чаще всего у пациентов после трансплантации почки фиксируются нетипичные и не всегда стандартные изменения иммунологических параметров, что связано с совокупностью многих факторов, приводящих к различным по характеру реагирования иммунным реакциям. Все это послужило основанием для проведения типирования иммунологических показателей у реципиентов почечного аллотрансплантата с помощью одного из методов системного анализа – кластерного анализа. Выполнена трансплантация почки у 104 реципиентов. Иммунологическое обследование проведено на 360-е сутки после операции. Выделены группы реципиентов: РПТ1 – с первичной функцией почечного трансплантата на 7-е сутки и удовлетворительной функцией трансплантата в течение года, РПТ2 – с дисфункцией почечного трансплантата на 7-е сутки и в течение года. С помощью кластерного анализа выделили и охарактеризовали иммунотипы регуляторных комплексов при различных вариантах течения посттрансплантационного периода. Для оценки иммунного ответа при аллогенной трансплантации почки следует определять совокупность иммунных клеток, имеющих фенотип: $CD3^+CD4^+CD25^{+high}CD127^{+low}$, $CD3^+CD4^-CD8^-$, $CD3^+CD4^+CD69^+$, $CD3^+CD16^+CD56^+$, $CD19^+CD5^+$, $LIN^-HLA\text{-}DR^+CD11c^-CD123^+$, $CD3^+CD8^+CD69^+$, $CD3^+CD4^+CD8^+$, $CD3^+CD8^+CD38^+$, $CD19^+CD86^+$, $CD19^+IgD^+CD27^-$, $CD3^-CD16^+CD56^+$, $CD3^+CD38^+$, $CD14^{+low}CD86^+$, $LIN^-HLA\text{-}DR^+CD11c^+CD123^-$. По нашим данным, иммунологический клеточный состав центральной точки кластеризации толерогенного иммунологического комплекса представлен $CD3^+CD4^+CD25^{+high}CD127^{+low}$ регуляторными и $CD3^+CD4^-CD8^-$ даблнегативными Т-лимфоцитами. Состав центральной точки кластеризации гиперергического иммунологического комплекса представлен кооперацией $CD3^+CD8^+CD69^+$ и $CD3^+CD4^+CD8^+$ клеток. В основе структуры толерогенного иммунного ответа у пациентов после трансплантации почки лежат межклеточные взаимодействия, имеющие иерархическую систему, основа которой представлена кооперацией регуляторных клеток $CD3^+CD4^+CD25^{+high}CD127^{+low}$, $CD3^+CD4^-CD8^-$, $CD3^+CD4^+CD69^+$, $CD3^+CD16^+CD56^+$, $CD19^+CD5^+$, $LIN^-HLA\text{-}DR^+CD11c^-CD123^+$. В основе гиперергического варианта иммунного реагирования при почечной аллотрансплантации лежит избыточная активация следующих звеньев иммунного ответа: $CD3^+CD8^+CD38^+$, $CD19^+CD86^+$, $CD3^+CD38^+$, $LIN^-HLA\text{-}DR^+CD11c^+CD123^-$, $CD19^+IgD^+CD27^-$, $CD3^-CD16^+CD56^+$, $CD3^+CD8^+CD69^+$ и $CD14^{+low}CD86^+$. Выделенные иммунотипы позволят осуществить персонифицированный подход к диагностике и лечению пациентов с различными вариантами иммунного реагирования при трансплантации почки.

Ключевые слова: толерогенный, гиперергический, иммунотип, трансплантация почки, кластерный анализ

Адрес для переписки:

Зыблева Светлана Валерьевна
ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»
246000, Республика Беларусь, г. Гомель, ул. Ильича, 290.
Тел.: +375 232 38-99-09.
E-mail: zyb-svetlana@yandex.ru

Address for correspondence:

Zybleva Svetlana V.
Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology
246000, Republic of Belarus, Gomel, Ilyich str., 290.
Phone: +375 232 38-99-09.
E-mail: zyb-svetlana@yandex.ru

Образец цитирования:

С.В. Зыблева, С.Л. Зыблев «Иммунологические кластерные комплексы при трансплантации почки» // Медицинская иммунология, 2022. Т. 24, № 1. С. 69-80.
doi: 10.15789/1563-0625-ICC-2212

© Зыблева С.В., Зыблев С.Л., 2022

For citation:

S.V. Zybleva, S.L. Zyblev "Immunological cluster complexes in kidney transplantation", Medical Immunology (Russia)/ Meditsinskaya Immunologiya, 2022, Vol. 24, no. 1, pp. 69-80.
doi: 10.15789/1563-0625-ICC-2212

DOI: 10.15789/1563-0625-ICC-2212

IMMUNOLOGICAL CLUSTER COMPLEXES IN KIDNEY TRANSPLANTATION

Zybleva S.V., Zyblev S.L.

Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Pepublic of Belarus

Abstract. Laboratory tests are significant for the detection of immunopathological disorders in kidney transplantation. As a rule, the choice of tests is carried out individually and is based on the clinical characteristics and the presumptive diagnosis. Most often, in patients after kidney transplantation, atypical and not always standard changes in immunological parameters are observed, which is associated with a combination of many factors leading to different immune responses. All this served as the basis for typing immunological parameters in renal allograft recipients using one of the methods of system analysis – cluster analysis. Kidney transplantation was performed in 104 recipients. Immunological examination was performed on the 360th day after the surgery. The following groups of recipients were identified: KTR1 – with primary graft function on the 7th day and satisfactory graft function within a year, KTR2 – with renal graft dysfunction on the 7th day and within a year. By means of cluster analysis, immunotypes of regulatory complexes were detected and characterized in various courses of the post-transplant period. To assess the immune response in allogeneic kidney transplantation, a set of immune cells with a phenotype should be determined: $CD3^+CD4^+CD25^{+high}CD127^{+low}$, $CD3^+CD4^-CD8^-$, $CD3^+CD4^+CD69^+$, $CD3^+CD16^+CD56^+$, $CD19^+CD5^+$, $LIN^-HLA\text{-}DR^+CD11c^-CD123^+$, $CD3^+CD8^+CD69^+$, $CD3^+CD4^+CD8^+$, $CD3^+CD8^+CD38^+$, $CD19^+CD86^+$, $CD19^+IgD^+CD27^-$, $CD3^-CD16^+CD56^+$, $CD3^+CD38^+$, $CD14^{+low}CD86^+$, $LIN^-HLA\text{-}DR^+CD11c^+CD123^-$. According to our data, the immunological cellular composition of the central point of clustering of the tolerogenic immunological complex is represented by regulatory $CD3^+CD4^+CD25^{+high}CD127^{+low}$ and double-negative $CD3^+CD4^-CD8^-$T lymphocytes. The composition of the central point of clustering of the hyperergic immunological complex is represented by the cooperation of $CD3^+CD8^+CD69^+$ and $CD3^+CD4^+CD8^+$ cells. The structure of the tolerogenic immune response in patients after kidney transplantation is based on intercellular interactions, which has a hierarchical system, the basis of which is represented by the cooperation of regulatory cells $CD3^+CD4^+CD25^{+high}CD127^{+low}$, $CD3^+CD4^-CD8^-$, $CD3^+CD4^+CD69^+$, $CD3^+CD16^+CD56^+$, $CD19^+CD5^+$, $LIN^-HLA\text{-}DR^+CD11c^-CD123^+$. The hyperergic variant of the immune response in renal allograft transplantation is based on excessive activation of the following links of the immune response: $CD3^+CD8^+CD38^+$, $CD19^+CD86^+$, $CD3^+CD38^+$, $LIN^-HLA\text{-}DR^+CD11c^+CD123^-$, $CD19^+IgD^+CD27^-$, $CD3^-CD16^+CD56^+$, $CD3^+CD8^+CD69^+$ and $CD14^{+low}CD86^+$. The detected immunotypes will make it possible to implement a personalized approach to the diagnosis and treatment of patients with various types of immune response in kidney transplantation.

Keywords: tolerogenic, hyperergic, immunotype, kidney transplantation, cluster analysis

Введение

В современной медицине персонализированный подход основывается на индивидуальных молекулярно-генетических и морфофункциональных особенностях пациента и рассматривается как приоритетная стратегия диагностики, лечения и профилактики болезней [4, 14, 24]. Виды иммунного реагирования фенотипически гетерогенны и базируются на взаимодействии различных генетических и эпигенетических факторов. В целом иммунотипы могут определяться как кластеры клинико-лабораторных признаков заболевания и индивидуальных особенностей ответа на терапевтическое воздействие [11, 13, 22].

Как известно, варианты дисфункции иммунной системы могут проявляться гипо- и/или гиперреактивационными процессами, являясь ключевым фактором развития заболевания [5, 6]. При этом гипореактивность может быть связана как с количественной, так и функциональной недостаточностью компонентов иммунитета, а также с отсутствием необходимой активации при контакте с патогеном. В свою очередь возникновение гиперактивационных процессов коррелирует с повышением количественно-функциональных параметров эффекторного звена иммунитета и/или с недостаточностью супрессорных факторов [10]. Следовательно, именно дисфункциональные расстройства являются основой развития инфекционной, онкологической и аутоиммунной патологий, аллергических заболеваний, трансплантационного иммунного ответа и части других хронических заболеваний [5, 6].

Для выявления иммунопатологических нарушений при трансплантации почки важное значение принадлежит лабораторным исследо-

ваниям, основной целью которых является выявление или подтверждение иммунологических нарушений. Как правило, выбор тестов проводится индивидуально и строится на основании клинических особенностей и предполагаемого диагноза [2, 3, 7]. Чаще всего у пациентов после трансплантации почки фиксируются нетипичные и не всегда стандартные изменения иммунологических параметров, что связано с совокупностью многих факторов, приводящих к различным по характеру реагирования иммунным реакциям. Все это послужило основанием для проведения типирования иммунологических показателей у реципиентов почечного аллотрансплантата с помощью одного из методов системного анализа – кластерного анализа.

Цель – выделить с помощью кластерного анализа и охарактеризовать иммунотипы регуляторных комплексов при различных вариантах течения посттрансплантационного периода.

Материалы и методы

Работа выполнена на базе ГУ «Республиканский научно практический центр радиационной медицины и экологии человека» г. Гомеля. В исследовании участвовало 104 реципиента почечного трансплантата с терминальной стадией хронической болезни почек, которым выполнена трансплантация аллогенной почки в хирургическом отделении (трансплантации, реконструктивной и эндокринной хирургии) ГУ «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).

Были сформированы две группы реципиентов почечного трансплантата. Первая группа РПТ1 состояла из 76 человек с первичной функцией почечного трансплантата на 7-е сутки и удовлетворительной функцией трансплантата в течение года. Мужчин в данной группе было 49 (64,47%), женщин 27 (35,53%). Возраст в изучаемой группе был от 19 до 70 лет, средний возраст составил 46,89±1,37 лет (44,16-49,63). До трансплантации 76,32% пациентов находилось на программном гемодиализе и 23,68% на перитонеальном диализе. Среднее время нахождения на диализе составило 33,72 месяца (29,19-38,25). По продолжительности диализа отмечалось следующее распределение: 5 и более лет составило 33 пациента (16,58%), от 1 года до 5 лет – 117 (58,79%) и до 1 года – 46 (23,12%), додиализная стадия – 3 (1,51%). Показатели креатинина до проведения трансплантации почки составил 649,50 мкмоль/л (540,00-923,00), мочевины 20,10 ммоль/л (17,10-23,00), цистацина С 5,94 мг/л (3,71-6,22). Среднее время холодовой ишемии было 11,87±0,43 час. Отрицательный результат прямой перекрестной пробы (cross-match) наблюдался в 100% случаев.

Вторая группа реципиентов почечного трансплантата (РПТ2) состояла из 28 человек с первичной дисфункцией почечного трансплантата на 7-е сутки и дисфункцией трансплантата через год. Мужчин в данной группе было 22 (78,57%), женщин 6 (21,43%). Возраст в изучаемой группе был от 24 до 71 лет, средний возраст составил 45,04 ±2,34 лет (40,44-49,63). До трансплантации 82,14% пациентов находилось на программном гемодиализе и 17,86% на перитонеальном диализе. Среднее время нахождения на диализе составило 32,21 месяца (16,02-48,41). По продолжительности диализа отмечалось следующее распределение: 5 и более лет составило 2 пациента (7,14%), от 1 года до 5 лет – 17 (60,71%) и до 1 года – 9 (32,14%). Показатели креатинина до проведения трансплантации почки составил 818,50 мкмоль/л (615,0-1005,0), мочевины 15,80 ммоль/л (11,50-27,55), цистацина С 6,47 мг/л (6,24-6,54). Среднее время холодовой ишемии было 13,38±0,87 час. Отрицательный результат прямой перекрестной пробы (cross-match) наблюдался в 100% случаев. В качестве группы сравнения (ГС) участвовало 90 практически здоровых пациентов.

Все пациенты получали иммуносупрессивную терапию согласно клиническим протоколам трансплантации почки (Приложение 1 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.01.2010 № 6). Пациенты получали индукционную терапию моноклональными анти-CD25-антителами. Схема иммуносупрессивной терапии включала: ингибиторы кальциневрина в сочетании с микофенолатом (89,47% в группе РПТ1 и 71,43% в группе РПТ2) или азатиоприном (РПТ1 – 11,84% и РПТ2 – 28,57%), а также кортикостероиды. Моноклональные анти-CD25-антитела вводились дважды в дозе 20 мг в 0-е и 4-е сутки послеоперационного периода. Причем, 73,68% пациентов в группе РПТ1 и 78,57% в группе РПТ2 получали в качестве ингибитора кальциневрина циклоспорин, а 26,32% и 21,43% соответственно – такролимус.

Иммунологическое исследование, включающие определение более 40 субпопуляций лейкоцитов выполняли на 360-е посттрасплантационные сутки. Для определения экспрессии поверхностных маркеров лимфоцитов методом проточной цитометрии проводили пробоподготовку по безотмывочной технологии с использованием моноклональных антител (Beckman Coulter и BD, США) CD4 PC7, CD8 FITC, CD3 PC5.5, CD3 FITC, CD45 PerCP, CD19 APC, $CD56^{+}$ CD16 PE, CD3 PC5.5, HLA-DR APC, CD38 PE, CD4 FITC, CD3 PC5.5, CD8 APC, CD69 PE, CD127 PE, CD25 APC CD154 PE, CD3

APC-AF750, IgD FITC, CD27 PC5.5, CD5 APC-AF750, CD40PE, CD86 PE, CD14 PC7, CD64 FITC, CD86 PE LIN PE, CD11c PC5, CD123 PC7, Anti-HLADR APC-AF750 в объемах, рекомендуемых фирмой-производителем.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ Statistica 10,0. Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами, а количественных признаков в формате: среднее [95% доверительный интервал] – M [Confidence Interval -95%; +95%] и медиана (интерквартильный размах) – Me ($Q_{0,25}$-$Q_{0,75}$). Для определения различий между группами по уровням количественных признаков использовали непараметрические критерии (Mann-Whitney U Test). Определение связи между показателями осуществляли с использованием ранговой корреляции Спирмана (Spearman Rank Order Correlations). Для типирования по классам реципиентов почечного трансплантата использовали метод кластерного анализа. Перед проведением кластерного анализа осуществлена стандартизация данных. Число кластеров определялось при иерархической классификации путем проведения объединения, дающего минимальное приращение внутригрупповой суммы квадратов отклонений (метод Варда). В качестве меры сходства был выбран метод Манхэттенского расстояния.

Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали равным и менее 0,05.

Результаты

Выявлено, что ряд показателей имели статистически достоверные различия между группами, при этом в группе РПТ1 значения части показателей преобладали, а некоторых были ниже чем в группе РПТ2, что носило адаптационный характер и обеспечило благоприятное течение посттрансплантационного периода (табл. 1).

Учитывая разнородность субпопуляций лейкоцитов для оценки их взаимодействия, проведена попытка объединения их в группы.

Результат иерархической кластеризации иммунофенотипов в ГС, группах РПТ1 и РПТ2 представлены на рисунках 1, 2 и 3.

Из представленных дендрограмм следует, что статистически значимо различающиеся в группе сравнения и группах РПТ субпопуляции лейкоцитов образовали три основных кластера, имеющих неоднородные составы в группах с различными вариантами течения посттрансплантационного периода.

Исходя из полученных кластерных комбинаций можно проанализировать характер взаимодействия и особенности формирования подгрупп субпопуляций лейкоцитов. Так, в группе сравнения, РПТ1 и РПТ2 в составе второго кластера находятся три субпопуляции клеток $CD19^+CD5^+$, $CD3^+CD4^+CD25^{+high}CD127^{+low}$ и $LIN^-HLA\text{-}DR^+CD11c^-CD123^+$. В состав этого кластера в группе РПТ1 относительно ГС оказались добавлены субпопуляции $CD3^+CD4^+CD69^+$, $CD3^+CD4^-CD8^-$ и $CD3^+CD16^+CD56^+$. В группе РПТ2 в состав второго кластера дополнительно включились активированные Т-хелперы $CD3^+CD4^+HLA\text{-}DR^+$ и моноциты $CD14^{+low}CD64^+$.

Сравнив структуры клеточных кластеров пациентов с различными вариантами течения посттрансплантационного периода выявили, что 2 кластер группы РПТ1 характеризовался субпопуляционным составом клеток, содержание которых в периферической крови было статистически достоверно выше чем в группе РПТ2 (табл. 1). Центры кластеров с минимальным расстоянием между субпопуляциями лимфоцитов в изучаемых группах представлены в таблице 2.

Данные, приведенные в таблице 2, отражают центральные, наиболее сильные межклеточные кооперации в группах, с последующим включением в кластеры субпопуляций клеток с меньшим характером взаимного влияния. Выявлено, что центральным звеном иммунного ответа при благоприятном течении посттрансплантационного периода является взаимодействие таких клеток, как $CD3^+CD4^+CD25^{+high}CD127^{+low}$ регуляторных и $CD3^+CD4^-CD8^-$ даблнегативных Т-лимфоцитов. В последующем к данному комплексу добавляется блок из $LIN^-HLA\text{-}DR^+CD11c^-CD123^+$ и $CD19^+CD5^+$ (linkage distance 21,35), формируя центральный блок. На следующем этапе к центральному блоку подключается субпопуляция $CD3^+CD4^+CD69^+$ (linkage distance 28,14) и следующим этапом является формирование полного кластера 1 с включением в него NKT-лимфоцитов $CD3^+CD16^+CD56^+$ (linkage distance 42,00).

Состав центральной точки кластеризации иммунологических показателей при хронической дисфункции почечного трансплантата по нашим данным представлен двумя основными блоками с примерно одинаковым linkage distance: $CD3^+CD8^+CD69^+$ и $CD3^+CD4^+CD8^+$ клетки (linkage distance 9,35) и $CD3^+CD8^+CD38^+$ и $CD19^+CD86^+$ (linkage distance 10,20). Затем подключаются комплексы $CD19^+IgD^+CD27^-$ и $CD3^-CD16^+CD56^+$ (linkage distance 10,85), а так же $CD3^+CD38^+$, $CD14^{+low}CD86^+$ и $CD14^{+mid/high}CD86^+$ (linkage distance 10,86). Субпопуляции $CD3^+CD4^+CD38^+$ и $LIN^-HLA\text{-}DR^+CD11c^+CD123^-$ подключаются к вышеуказанным блокам в по-

следнюю очередь (linkage distance 16,00 и 20,60 соответственно).

Применив корреляционный анализ Спирмана с учетом прямой или обратной связи с уровнем сывороточного креатинина из полученных кластерных кооперaций нами был выделен толерогенный иммунологический комплекс клеток, сформировавшийся в отдельный кластер в группе РПТ1 и имеющий статистически значимую отрицательную корреляционную связь с уровнем креатинина через год после операции у реципиентов почечного трансплантата. Также был определен гиперергический иммунологический комплекс, преобладающий в группе РПТ2, состоящий из представителей 2 и 3 кластеров и имеющий положительную корреляционную связь с сывороточным креатинином (табл. 3).

ТАБЛИЦА 1. РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГРУПП РПТ1 И РПТ2

TABLE 1. RESULTS OF A COMPARATIVE ANALYSIS OF IMMUNOLOGICAL INDICATORS OF THE KTR1 AND KTR2 GROUPS

Иммунологические показатели Immunological indicators	**U-критерий Манна–Уитни** Mann–Whitney U test	**Z**	**Уровень значимости p** Significance level p	**Сравнение групп** Comparison of groups
$CD3^+CD8^+CD69^+$	38,00	-6,29	< 0,0001	**РПТ2 > РПТ1** KTR2 > KTR1
$CD19^+IgD^+CD27^-$	138,00	-5,03	< 0,0001	**РПТ2 > РПТ1** KTR2 > KTR1
$CD14^{+low}CD86^+$	112,50	-4,93	< 0,0001	**РПТ2 > РПТ1** KTR2 > KTR1
$CD3^-CD16^+CD56^+$	198,00	-4,51	< 0,0001	**РПТ2 > РПТ1** KTR2 > KTR1
$CD3^+CD38^+$	251,00	-3,48	0,001	**РПТ2 > РПТ1** KTR2 > KTR1
$CD3^+CD4^+CD8^+$	280,50	-3,36	0,001	**РПТ2 > РПТ1** KTR2 > KTR1
$CD19^+CD86^+$	150,00	-2,89	0,004	**РПТ2 > РПТ1** KTR2 > KTR1
LIN^-HLA-$DR^+CD11c^+CD123^-$	342,00	-2,64	0,008	**РПТ2 > РПТ1** KTR2 > KTR1
$CD3^+CD4^+CD38^+$	337,00	-2,45	0,014	**РПТ2 > РПТ1** KTR2 > KTR1
$CD3^+CD8^+CD38^+$	334,00	-2,33	0,020	**РПТ2 > РПТ1** KTR2 > KTR1
$CD14^{+mid/high}CD86^+$	346,00	-1,98	0,047	**РПТ2 > РПТ1** KTR2 > KTR1
$CD14^{+low}CD64^+$	306,00	2,49	0,013	**РПТ2 > РПТ1** KTR2 > KTR1
LIN^-HLA-$DR^+CD11c^-CD123^+$	342,00	2,64	0,008	**РПТ1 > РПТ2** KTR1 > KTR2
$CD3^+CD4^+$HLA-DR^+	191,00	3,01	0,003	**РПТ1 > РПТ2** KTR1 > KTR2
$CD19^+CD5^+$	287,00	3,05	0,002	**РПТ1 > РПТ2** KTR1 > KTR2
$CD3^+CD16^+CD56^+$	325,00	3,28	0,001	**РПТ1 > РПТ2** KTR1 > KTR2
$CD3^+CD4^-CD8^-$	281,00	3,57	< 0,0001	**РПТ1 > РПТ2** KTR1 > KTR2
$CD3^+CD4^+CD69^+$	173,00	4,37	< 0,0001	**РПТ1 > РПТ2** KTR1 > KTR2
$CD3^+CD4^+CD25^{+high}CD127^{+low}$	190,50	4,50	< 0,0001	**РПТ1 > РПТ2** KTR1 > KTR2

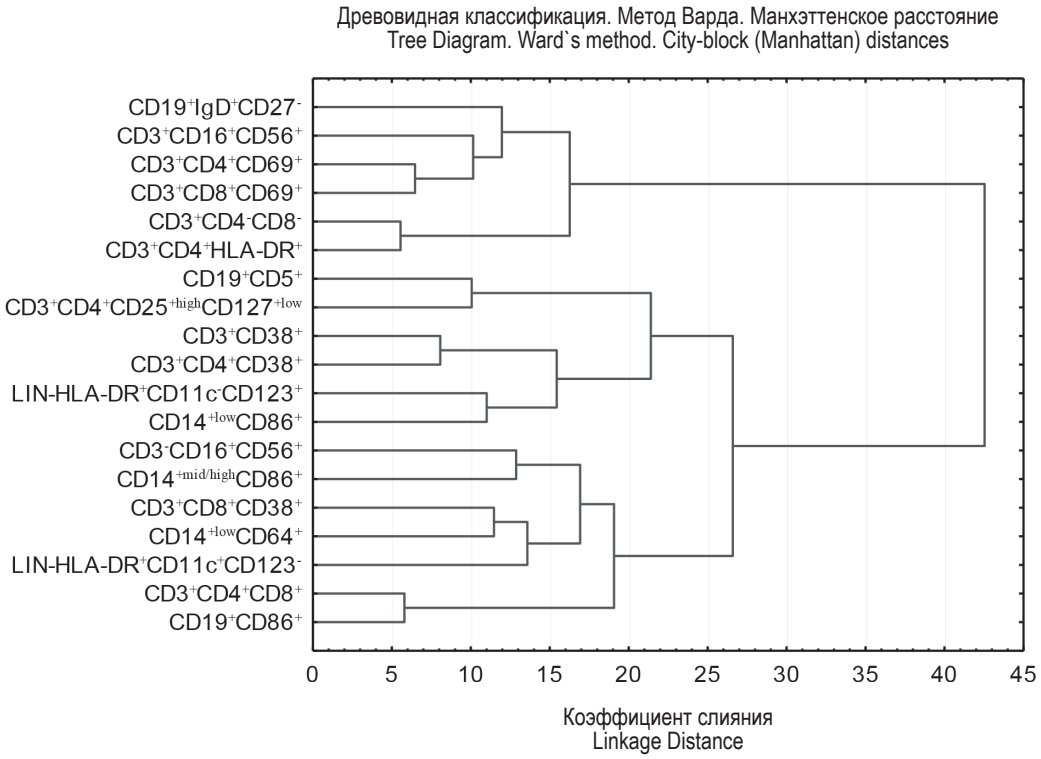

Рисунок 1. Дендрограмма субпопуляций лейкоцитов у пациентов группы сравнения

Figure 1. Dendrogram of leukocyte subpopulations in patients from the comparison group

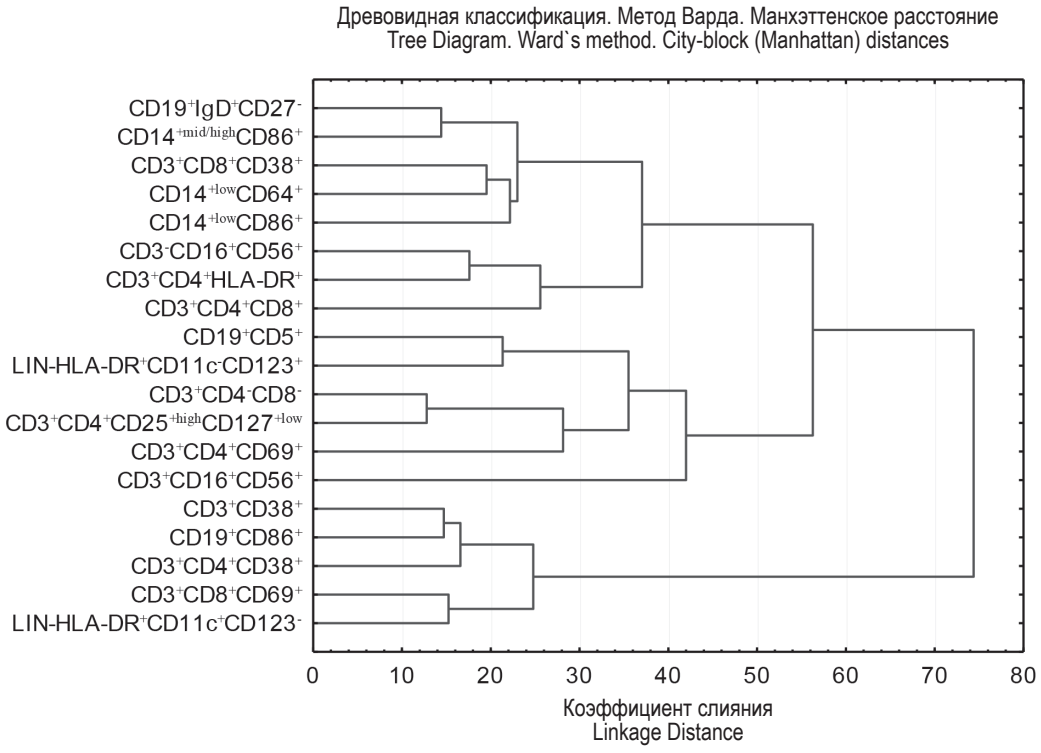

Рисунок 2. Дендрограмма субпопуляций лейкоцитов у реципиентов почечного трансплантата (РПТ1) на 360-е сутки

Figure 2. Dendrogram of leukocyte subpopulations in kidney transplant recipients (KTR1) on the 360th day

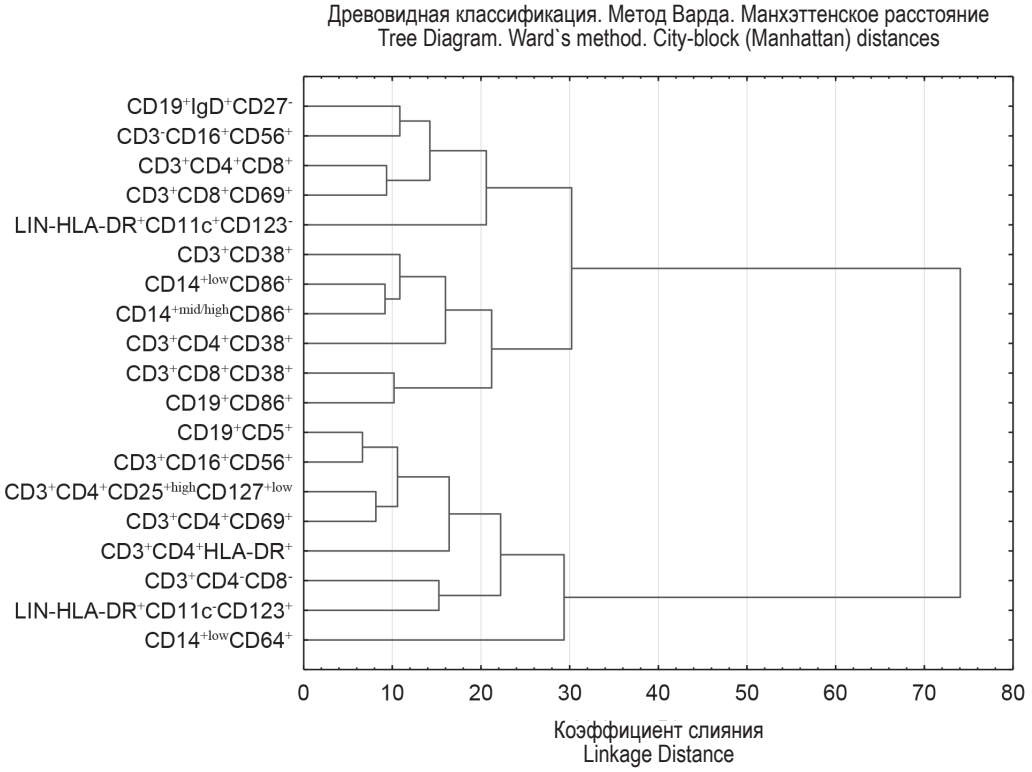

Рисунок 3. Дендрограмма субпопуляций лейкоцитов у реципиентов почечного трансплантата (РПТ2) на 360-е сутки

Figure 3. Dendrogram of leukocyte subpopulations in kidney transplant recipients (KTR2) on the 360th day

ТАБЛИЦА 2. СУБПОПУЛЯЦИОННЫЕ СОСТАВЫ ЦЕНТРОВ КЛАСТЕРОВ ГРУПП РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА И ГРУППЫ СРАВНЕНИЯ

TABLE 2. SUBPOPULATION COMPOSITIONS OF THE CLUSTER CENTERS IN THE GROUPS OF KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS AND THE COMPARISON GROUP

Кластер Cluster	**ГС** CG		**РПТ1** KTR1		**РПТ2** KTR2	
	Объект кластера Cluster object	**Коэффициент слияния** Linkage distance	**Объект кластера** Cluster object	**Коэффициент слияния** Linkage distance	**Объект кластера** Cluster object	**Коэффициент слияния** Linkage distance
1	$CD3^+CD4^-CD8^-$	5,55	$CD19^+IgD^+$ $CD27^-$	14,42	$CD3^+CD4^+$ $CD8^+$	9,35
	$CD3^+CD4^+$ $HLA\text{-}DR^+$		$CD14^{+mid/high}$ $CD86^+$		$CD3^+CD8^+$ $CD69^+$	
2	$CD3^+CD38^+$	8,06	$CD3^+CD4^-CD8^-$	12,79	$CD19^+CD5^+$	6,64
	$CD3^+CD4^+$ $CD38^+$		$CD3^+CD4^+$ $CD25^{+high}$ $CD127^{+low}$		$CD3^+CD16^+$ $CD56^+$	
3	$CD3^+CD4^+$ $CD8^+$	6,47	$CD3^+CD38^+$	14,72	$CD14^{+low}$ $CD86^+$	19,18
	$CD19^+CD86^+$		$CD19^+CD86^+$		$CD14^{+mid/high-}$ $CD86^+$	

ТАБЛИЦА 3. УРОВЕНЬ СТАТИСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМОЙ КОРРЕЛЯЦИИ МЕЖДУ СУБПОПУЛЯЦИЯМИ ЛЕЙКОЦИТОВ И КОНЦЕНТРАЦИЕЙ КРЕАТИНИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ РПТ (SPEARMAN RANK ORDER CORRELATIONS)

TABLE 3. LEVEL OF STATISTICALLY SIGNIFICANT CORRELATION BETWEEN LEUKOCYTE SUBPOPULATIONS AND SERUM CREATININE CONCENTRATION IN KTR (SPEARMAN RANK ORDER CORRELATIONS)

Субпопуляции лейкоцитов Leukocyte subpopulations	**Коэффициент корреляции Спирмена, r_s** Spearman's rank correlation coefficient, r_s	**Уровень значимости p** Significance level p
$CD3^+CD4^+CD25^{+high}CD127^{+low}$, %	-0,50	< 0,0001
$CD3^+CD4^-CD8^-$, %	-0,53	< 0,0001
$CD3^+CD4^+CD69^+$, %	-0,60	< 0,0001
$CD19^+CD5^+$,%	-0,29	0,022
$LIN^-HLA\text{-}DR^+CD11c^-CD123^+$, %	-0,27	0,019
$CD3^+CD16^+CD56^+$, %	-0,25	0,025
$CD3^+CD4^+HLA\text{-}DR^+$	-0,25	0,300
$CD14^{+mid/high}CD86^+$	+0,08	0,500
$CD3^+CD4^+CD38^+$	+0,12	0,319
$CD3^+CD8^+CD38^+$	+0,28	0,016
$CD19^+CD86^+$	+0,36	0,010
$CD3^+CD38^+$	+0,37	0,001
$LIN^-HLA\text{-}DR^+CD11c^+CD123^-$	+0,27	0,019
$CD19^+IgD^+CD27^-$	+0,40	0,001
$CD3^-CD16^+CD56^+$	+0,32	0,005
$CD3^+CD8^+CD69^+$	+0,57	< 0,0001
$CD14^{+low}CD86^+$	+0,38	0,001
$CD3^+CD4^+CD8^+$, %	+0,30	0,009

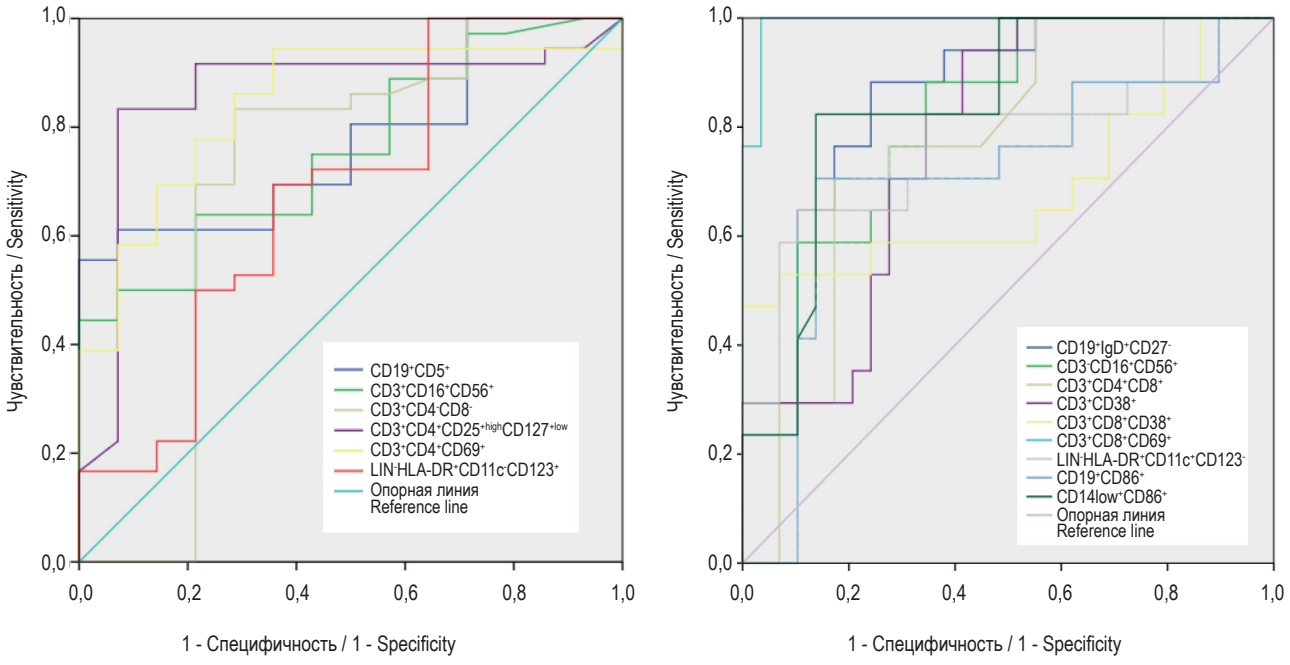

Рисунок 4. Диагностические характеристики субпопуляций лейкоцитов реципиентов почечного аллотрансплантата

Figure 4. Diagnostic characteristics of leukocyte subpopulations in renal allograft recipients

ТАБЛИЦА 4. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СУБПОПУЛЯЦИЙ ЛЕЙКОЦИТОВ РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА

TABLE 4. DIAGNOSTIC CHARACTERISTICS OF LEUKOCYTE SUBPOPULATIONS IN RENAL ALLOGRAFT RECIPIENTS

Показатель Indicator	**Площадь** Square	**Точка отсечения, %** Cut-off point, %	**Стандартная ошибка** Standard error	**Асимптотический 95% Доверительный интервал** Asymptotic 95% Confidence interval	
				Нижняя граница Lower bound	**Верхняя граница** Upper bound
Толерогенный иммунологический комплекс Tolerogenic immunological complex					
$CD3^+CD4^+CD25^{+high-}CD127^{+low}$	0,859 p < 0,0001	≥ 3,90	0,065	0,732	0,986
$CD3^+CD4^-CD8^-$	0,667 p = 0,028	≥ 3,78	0,105	0,432	0,901
$CD19^+CD5^+$	0,772 p = 0,003	≥ 6,30	0,066	0,642	0,902
$CD3^+CD16^+CD56^+$	0,756 p = 0,005	≥ 7,50	0,070	0,619	0,893
$CD3^+CD4^+CD69^+$	0,843 p < 0,0001	≥ 13,80	0,060	0,725	0,962
$LIN^-HLA\text{-}DR^+CD11c^-CD123^+$	0,700 p = 0,047	≥ 12,17	0,091	0,497	0,853
Гиперергический иммунологический комплекс Hyperergic immunological complex					
$CD19^+IgD^+CD27^-$	0,854 p < 0,0001	< 61,50	0,056	0,744	0,964
$CD3^-CD16^+CD56^+$	0,822 p < 0,0001	< 16,30	0,061	0,702	0,941
$CD3^+CD8^+CD38^+$	0,684 p = 0,039	< 37,20	0,092	0,503	0,864
$CD3^+CD38^+$	0,777 p = 0,002	< 23,70	0,068	0,644	0,909
$CD3^+CD8^+CD69^+$	0,992 p = 0,0001	< 17,18	0,009	0,973	1,000
$CD19^+CD86^+$	0,710 p = 0,019	< 13,08	0,085	0,543	0,877
$CD14^{+low}CD86^+$	0,841 p = 0,0001	< 92,30	0,060	0,724	0,957
$LIN^-HLA\text{-}DR^+CD11c^+CD123^-$	0,779 p = 0,002	< 87,20	0,076	0,629	0,928
$CD3^+CD4^+CD8^+$	0,754 p = 0,001	< 1,713	0,058	0,640	0,868

Далее, с использованием ROC-анализа, выявлены диагностические характеристики толерогенного и гиперергического иммунологических комплексов (табл. 4, рис. 4).

Обсуждение

Создаваемое под влиянием иммуносупрессивной терапии состояние относительного иммунодефицита помимо профилактики иммунологической агрессии, направленной на чужеродные антигены, также препятствует активации естественных механизмов выработки толерантности. Постепенное снижение доз иммуносупрессантов реципрокно будет способствовать активации естественных толерогенных механизмов [1]. Возможность использования стратегии минимиза-

ции иммуносупрессивной терапии определяется особенностями врожденной и адаптивной систем иммунитета каждого пациента. При оценке трансплантационной толерантности изучались многочисленные регуляторные группы, способные подавлять отторжение аллотрансплантата, однако в комплексе их адаптационные возможности так и не были четко продемонстрированы.

Использованная методика кластерного анализа позволяет по особенностям распределения исследуемых показателей выделять группы иммунологических параметров, имеющих схожую направленность действия и составляющих толерогенный, либо гиперреактивный потенциал иммунного ответа [8, 18, 20, 23].

По представлению ряда авторов, образование отличных друг от друга кластеров, применительно к медицинским данным, можно считать функциональной стадией организации гомеостаза [8, 9]. Одним из основных следствий образования кластеров является зависимость характеристик элемента от расстояния до центра кластеризации (т.е. дистанции от центра кластера – linkage distance) [8, 31]. Центральная точка кластеризации, вокруг которой возникает кооперация иных факторов с целью улучшить свои характеристики, является оптимальной по своим составляющим для компенсации и адаптации иммунологических реакций при совокупном воздействии аллоантигенной нагрузки и иммуносупрессивной терапии [8, 31].

На этапе формирования кластерных центров, все представленные в таблице 2 субпопуляции лимфоцитов, также были отнесены к регуляторному пулу клеток рядом авторов [12, 15, 16, 17, 19, 21, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 32]. Существуют данные, что NKT-лимфоциты угнетают активированные (аутореактивные) Т-лимфоциты, а данный процесс ассоциирован с продукцией IL-4 [21]. Кроме того, в ряде публикаций даблнегативные Т-лимфоциты рассматриваются как субпопуляции, обладающие способностью подавлять антиген-специфические ауто-, алло- или ксенореактивные CD8 Т-лимфоциты [12, 15, 16, 17, 19, 29, 30, 32]. Существует ряд исследований, описывающих CD25-регуляторные клетки, которые в определенном микроокружении цитокинов, толерогенных антигенпредставляющих клеток или иммуносупрессивных лекарственных средств способны подавлять иммунный ответ на собственные и чужеродные антигены [25, 26]. Также описана разнонаправленная функция дендритных клеток в трансплантологии, при этом субпопуляции, способствующие приживлению трансплантата, рассматриваются как толерогенные, а индуцирующие отторжение донорского органа – как иммуногенные [25, 27].

Баланс между эффекторными и толеризующими реакциями клеток врожденного и адаптивного иммунитета следует признать перспективной и патогенетически обоснованной стратегией предотвращения негативного исхода при трансплантации почки. Проведенный анализ позволил объективизировать и систематизировать полученные ранее данные, сформировав представление о наличии регуляторных клеточных сетей, имеющих синергический потенциал при трансплантации почки.

По нашим данным иммунологический клеточный состав центральной точки кластеризации толерогенного иммунологического комплекса представлен $CD3^+CD4^+CD25^{+high}CD127^{+low}$ регуляторными и $CD3^+CD4^-CD8^-$ даблнегативными Т-лимфоцитами. Состав центральной точки кластеризации гиперергического иммунологического комплекса представлен кооперацией $CD3^+CD8^+CD69^+$ и $CD3^+CD4^+CD8^+$ клеток. Разработанные иммунологические комплексы будут способствовать объективной оценке индивидуальных возможностей выработки пациентом толерантности к аллоантигенам, что позволит обоснованно применять медикаментозную иммунокоррекцию с целью продления срока жизни, как трансплантированного органа, так и пациента.

Выводы

1. В результате проведенного исследования разработана система оценки иммунного статуса реципиента почечного трансплантата, обеспечивающая персонифицированный мониторинг, анализ и прогнозирование течения посттрансплантационного периода. Описаны виды регуляторных клеточных сетей и их синергический потенциал при трансплантации почки.
2. Для оценки иммунного ответа при аллогенной трансплантации почки следует определять совокупность иммунных клеток, имеющих фенотип: $CD3^+CD4^+CD25^{+high}CD127^{+low}$, $CD3^+CD4^-CD8^-$, $CD3^+CD4^+CD69^+$, $CD3^+CD16^+CD56^+$, $CD19^+CD5^+$, $LIN^-HLA\text{-}DR^+CD11c^-CD123^+$, $CD3^+CD8^+CD69^+$, $CD3^+CD4^+CD8^+$, $CD3^+CD8^+CD38^+$, $CD19^+CD86^+$, $CD19^+IgD^+CD27^-$, $CD3^-CD16^+CD56^+$, $CD3^+CD38^+$, $CD14^{+low}CD86^+$, $LIN^-HLA\text{-}DR^+CD11c^+CD123^-$.
3. В основе толерогенного иммунологического комплекса у пациентов после трансплантации почки лежат межклеточные взаимодействия, имеющие иерархическую систему, основа которой представлена кооперацией клеток $CD3^+CD4^+CD25^{+high}CD127^{+low}$, $CD3^+CD4^-CD8^-$, $CD3^+CD4^+CD69^+$, $CD3^+CD16^+CD56^+$, $CD19^+CD5^+$ и $LIN^-HLA\text{-}DR^+CD11c^-CD123^+$.
4. В основе гиперергического иммунологического комплекса при почечной аллотрансплантации лежат избыточно активированные ком-

поненты иммунного ответа: $CD3^+CD8^+CD69^+$, $CD3^+CD4^+CD8^+$, $CD3^+CD8^+CD38^+$, $CD19^+CD86^+$, $CD19^+IgD^+CD27^-$, $CD3^-CD16^+CD56^+$, $CD3^+CD38^+$, $CD14^{+low}CD86^+$ и $LIN^-HLA\text{-}DR^+CD11c^+CD123^-$ клетки.

5. Выделенные иммунотипы позволят осуществить персонифицированный подход к диагностике и лечению пациентов с различными вариантами иммунного реагирования при трансплантации почки.

Список литературы / References

1. Артамонов С.Д., Великий Д.А., Онищенко Н.А., Башкина Л.В., Никольская А.О., Крашенинников М.Е., Иванов И.М. Баланс взаимодействия эффекторных и регуляторных клеток памяти как основа выработки устойчивой иммунной толерантности при пересадке органов (Анализ проблемы на примере трансплантации печени) // Вестник трансплантологии и искусственных органов, 2012. Т. 14, № 2. С. 86-97. [Artamonov S.D., Velikiy D.A., Onischenko N.A., Bashkina L.V., Nikolskaya A.O., Krasheninnikov M.E., Ivanov I.M. The balance of effectory and regulatory memory cell interactions as a base for producing of steady immune tolerance state after organ transplantation (analysis of problem at the liver transplantation example). *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov = Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs, 2012, Vol. 14, no. 2, pp. 86-97.* (In Russ.)]

2. Борисов А.Г. Кластерный анализ типов иммунных нарушений при инфекционно-воспалительных заболеваниях // Российский иммунологический журнал, 2014. Т. 8 (17), № 4. С. 1002-1011. [Borisov A.G. Cluster analysis of types of immune disorders in infectious and inflammatory diseases. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology, 2014, Vol. 8 (17), no. 4, pp. 1002-1011.* (In Russ.)]

3. Борисов А.Г. Клиническая характеристика нарушения функции иммунной системы // Медицинская иммунология, 2013. Т. 15, № 1. С. 45-50. [Borisov A.G. Clinical characterization of functional disorders affecting immune system. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia), 2013, Vol. 15, no. 1, pp. 45-50.* (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2013-1-45-50.

4. Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Чехонин В.П., Баклаушев В.П., Арчаков А.И., Мошковский С.А. Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы // Вестник Российской академии медицинских наук, 2012. № 12. С. 4-12. [Dedov I.I., Tyulpakov A.N., Chekhonin V.P., Baklaushev V.P., Archakov A.I., Moshkovskii S.A. Personalized medicine: State-of-the-art and prospects. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences, 2012, no. 12, pp. 4-12.* (In Russ.)].

5. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунопатологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 640 с. [Kovalchuk L.V., Gankovskaya L.V., Meshkova R.Ya. Clinical immunology and allergology with the basics of general immunopathology]. Moscow: GEOTAR-Media, 2011. 640 p.

6. Козлов В.А., Борисов А.Г., Смирнова С.В., Савченко А.А. Практические аспекты диагностики и лечения иммунных нарушений. Новосибирск: Наука, 2009. 274 с. [Kozlov V.A., Borisov A.G., Smirnova S.V., Savchenko A.A. Practical aspects of diagnosis and treatment of immune disorders]. Novosibirsk: Nauka, 2009. 274 p.

7. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунная недостаточность: выявление и лечение. М.: Медицинская книга, 2003. 442 с. [Lebedev K.A., Ponyakina I.D. Immune deficiency: detection and treatment]. Moscow: Meditsinskaya kniga, 2003. 442 p.

8. Сарап П.В., Винник Ю.С., Останин А.А. Формирование кластеров иммунной системы и действие иммунотропных лекарственных средств у пациентов с ургентной хирургической патологией // Российский иммунологический журнал, 2012. Т. 6, № 1. С. 85-92. [Sarap P.V., Vinnik Yu.S., Ostanin A.A. Formation of the immune system clusters and immunoactive medicines action in patients with urgent surgical pathology. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology, 2012, Vol. 6, no. 1, pp. 85-92.* (In Russ.)]

9. Сорокин О.Г., Ушаков И.Б. Возможности и перспективы использования оценки адаптационного потенциала в практической медицине // Экология человека, 2005. № 10. С. 11-17. [Sorokin O.G., Ushakov I.B. Possibilities and perspectives of using evaluation of adaptation potential in practical medicine. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology, 2005, no. 10, pp. 11-17.* (In Russ.)]

10. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с. [Yarilin A.A. Immunology]. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 752 p.

11. Akdis C.A., Bachert C., Cingi C., Dykewicz M.S., Hellings P.W., Naclerio R.M., Schleimer R.P., Ledford D. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J. Allergy Clin. Immunol., 2013, Vol. 131, no. 6, pp. 1479-1490.*

12. Brandt D., Hedrich C.M. TCRαβ(+)CD3(+)CD4(-)CD8(-) (double negative) T cells in autoimmunity. *Autoimmun. Rev., 2018, Vol. 17, no. 4, pp. 422-430.*

13. Campo P., RodriguezF., Sanchez-Garcia S., Barranco P., Quirce S., Pérez-Francés C., Gómez-Torrijos E., Cárdenas R., Olaguibel J.M., Delgado J. Severe Asthma Workgroup; SEAIC Asthma Committee. Phenotypes and endotypes of uncontrolled severe asthma: new treatments. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol., 2013, Vol. 23, no. 2, pp. 76-88.*

14. Chadwell K. Clinical practice on the horizon: personalized medicine. *Clin. Nurse Spec., 2013, Vol. 27, no. 1, pp. 36-43.*
15. Chen W., Ford M.S., Young K.J., Cybulsky M.I., Zhang L. Role of double-negative regulatory T cells in long-term cardiac xenograft survival. *J. Immunol., 2003, Vol. 170, no. 4, pp. 1846-1853.*
16. Chen W., Zhou D., Torrealba J.R., Waddell T.K., Grant D., Zhang L. Donor lymphocyte infusion induces long-term donor-specific cardiac xenograft survival through activation of recipient double-negative regulatory T cells. *J. Immunol., 2005, Vol. 175, no. 5, pp. 3409-3416.*
17. Ford M.S., Chen W., Wong S., Li C., Vanama R., Elford A.R., Asa S.L., Ohashi P.S., Zhang L. Peptide-activated double-negative T cells can prevent autoimmune type-1 diabetes development. *Eur. J. Immunol., 2007, Vol. 37, no. 8, pp. 2234-2241.*
18. Franceschini J., Jardim J.R., Fernandes A.L., Jamnik S., Santoro I.L. Relationship between the magnitude of symptoms and the quality of life: a cluster analysis of lung cancer patients in Brazil. *J. Bras. Pneumol., 2013, Vol. 39, no. 1, pp. 23-31.*
19. Hillhouse E.E., Beauchamp C., Chabot-Roy G., Dugas V., Lesage S. Interleukin-10 limits the expansion of immunoregulatory $CD4^-CD8^-$ T cells in autoimmune-prone non-obese diabetic mice. *Immunol. Cell Biol., 2010, Vol. 88, no. 8, pp. 771-780.*
20. Karim R., Mack W.J., Stiller T., Operskalski E., Frederick T., Landay A., Young M.A., Tien P.C., Augenbraun M., Strickler H.D., Kovacs A. Association of HIV clinical disease progression with profiles of early immune activation: results from a cluster analysis approach. *AIDS, 2013, Vol. 27, no. 9, pp. 1473-1481.*
21. Lee P.T., Putnam A., Benlagha K., Teyton L., Gottlieb P.A., Bendelac A. Testing the NKT cell hypothesis of human IDDM pathogenesis. *J. Clin. Invest., 2002, Vol. 110, no. 6, pp. 793-800.*
22. Lin T.Y., Poon A.H., Hamid Q. Asthma phenotypes and endotypes. *Curr. Opin. Pulm. Med., 2013, Vol. 19, no. 1, pp. 18-23.*
23. Marques E.A., Pizarro A.N., Figueiredo P., Mota J., Santos M.P. Modifiable lifestyle behavior patterns, sedentary time and physical activity contexts: a cluster analysis among middle school boys and girls in the SALTA study. *Prev. Med., 2013, Vol. 56, no. 6, pp. 413-415.*
24. Miller D.B., O'Callaghan J.P. Personalized medicine in major depressive disorder – opportunities and pitfalls. *Metabolism, 2013, Vol. 62, Suppl. 1, pp. 34-39.*
25. Morelli A.E., Thomson A.W. Tolerogenic dendritic cells and the quest for transplant tolerance. *Nat. Rev. Immunol., 2007, Vol. 7, no. 8, pp. 610-621.*
26. Shevach E.M. From vanilla to 28 flavors: Multiple varieties of T regulatory cells. *Immunity, 2006, Vol. 25, pp. 195-201.*
27. Solari M.G., Thomson A.W. Human dendritic cells and transplant outcome. *Transplantation, 2008, Vol. 85, no. 11, pp. 1513-1522.*
28. Stephen P.C. Herman W. Regulatory Cells and Transplantation Tolerance. Transplantation : a subject collection from Cold Spring Harbor perspectives in medicine. Ed. L.A. Turka, Harvard Medical School, Massachusetts General Hospital, and K.J. Wood, University of Oxford, 2014, pp. 191-209.
29. Voelkl S., Gary R., Mackensen A. Characterization of the immunoregulatory function of human TCR-$\alpha\beta^+CD4^-CD8^-$ double-negative T cells. *Eur. J. Immunol., 2011, Vol. 41, no. 3, pp. 739-748.*
30. Zhang D., Yang W., Degauque N., Tian Y., Mikita A., Zheng X.X. New differentiation pathway for double-negative regulatory T cells that regulates the magnitude of immune responses. *Blood, 2007, Vol. 109, no. 9, pp. 4071-4079.*
31. Zhang X., Fu M., Xiao J., Hu G. Self-organization of chaos synchronization and pattern formation in coupled chaotic oscillators. *Phys. Rev. E Stat. Nonlin. Soft. Matter. Phys., 2006, Vol. 74, no. 1, Pt 2, pp. 1520-1522.*
32. Zhang Z., Yang L., Young K., DuTemple B., Zhang L. Identification of a previously unknown antigen-specific regulatory T cell and its mechanism of suppression. *Nat. Med., 2000, Vol. 6, no. 7, pp. 782-789.*

Авторы:

Зыблева С.В. *– к.м.н., врач-иммунолог, ученый секретарь ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Республика Беларусь*

Зыблев С.Л. *– к.м.н., доцент, врач-хирург хирургического отделения (трансплантации, реконструктивной и эндокринной хирургии) ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Республика Беларусь*

Authors:

Zybleva S.V., *PhD (Medicine), Immunologist, Academic Secretary, Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Pepublic of Belarus*

Zyblev S.L., *PhD (Medicine), Associate Professor, Surgeon, Transplantation, Endocrine and Reconstructive Surgery Department, Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Pepublic of Belarus*

Поступила 25.02.2021
Принята к печати 07.11.2021

Received 25.02.2021
Accepted 07.11.2021