

УДК:616-089.843-036.869

DOI: 10.14427/jipai.2020.1.6

Молекулярно-биологические и клеточные механизмы реакции отторжения аллотрансплантата и её подавление

А.Т. Щастный, А.С. Осочук

Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь

Molecular-biological and cellular mechanisms of allograft rejection reaction and its suppression

A.T. Shchastniy, A.S. Osochuk

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

Аннотация

В статье приведён литературный обзор на современные взгляды о механизме реакции отторжения аллотрансплантата. Описаны молекулярно-биологические и клеточные механизмы распознавания аллоантигена, активации Т-клеток, основные эффекторные механизмы Т-клеток и В-клеток, а также некоторые способы подавления реакции отторжения. Сделаны выводы о наиболее перспективных мишенях для подавления реакции отторжения аллотрансплантата.

Ключевые слова

Реакция отторжения аллотрансплантата, распознавание аллоантигена, эффекторные механизмы Т- и В-клеток, подавление реакции отторжения аллотрансплантата.

Введение

В истории медицины упоминания идей о пересадке органов и тканей существуют столько, сколько существует сама медицина. Однако рождение трансплантологии как науки можно отнести к XIX веку, когда в 1902 году А. Каррелем был предложен метод сосудистого шва, позволивший проводить пересадку органов с сохранением их кровообращения.

В 1933 году советский хирург Ю. Ю. Вороной впервые в мире выполнил пересадку трупной почки человеку [1]. Первая успешная пересадка родственной (между близнецами) почки была проведена 26 октября 1954 года бригадой хирургов под руководством Д. Мюррея. Был

Summary

The article presents current data on the mechanisms of allograft rejection. Molecular biological and cellular mechanisms of recognition of alloantigen, T-cell activation, the main effector mechanisms of T-cells and B-cells, as well as some methods of suppressing the rejection reaction are described. Conclusions are drawn about the most promising targets for suppressing the reaction of rejection of an allograft.

Keywords

Reaction of allograft rejection, alloantigen recognition, effector mechanisms of T-cells and B-cells, suppressing of reaction of allograft rejection.

ряд успешных операций, однако существенным препятствием на пути трансплантологии являлось отторжение пересаженного органа при пересадке их от человека-человеку (аллотрансплантация).

Золотой век трансплантологии наступил с изобретением нового иммуносупрессивного препарата циклоsporина в 1972 году, а после него такролимуса в 1987 году. Данные препараты отчасти решили проблему отторжения, однако не закрыли её полностью. Кроме того, помимо своего, несомненно, полезного эффекта для целей трансплантологии они имеют и ряд побочных эффектов, которые вынуждают искать новые пути к решению проблемы отторжения и ни-

велирования побочных эффектов современной иммуносупрессивной терапии.

Механизмы отторжения аллотрансплантата

На сегодняшний день пересадка почки является методом выбора для пациентов с конечной стадией болезни почек, поскольку данный метод обеспечивает большую выживаемость и лучшее качество жизни в сравнении с диализом. Однако генетически отличные ткани и органы (аллотрансплантаты) индуцируют иммунный ответ со стороны реципиента, который приводит к реакции отторжения трансплантата.

Реакция отторжения, в зависимости от ее времени развития и основных компонентов, подразделяется на 3 типа: сверхострое, острое, хроническое [2]. Наибольший интерес представляют два последних типа, поскольку благодаря методам подбора донора-реципиенту сверхострый тип отторжения практически не встречается.

Традиционно иммунный ответ делят на два главных компонента: врожденный и приобретенный иммунитет [2]. Известно, что клетки врожденного иммунитета экспрессируют так называемые паттерн распознающие рецепторы (pattern recognition receptors PRRs), функцией которых является распознавание патоген ассоциированных молекулярных паттернов (pathogen-associated molecular patterns PAMPs) [2, 3]. PAMPs – это молекулы, общие для различных групп микроорганизмов, которые необходимы для их выживания и не связаны с клетками млекопитающих. Следовательно, свою основную роль PRRs играют в инфекционном иммунитете, однако они также способны распознавать молекулы сопряженные с повреждением тканей (такие как белки теплового шока или нуклеарные белки). Эти молекулы были названы молекулярными фрагментами, ассоциированными с повреждениями (damage-associated molecular patterns DAMPs). DAMPs могут появляться в том числе вследствие повреждения тканей при отторжении трансплантата [3, 4]. Стоит упомянуть, что сегодня четко доказано, что в механизм отторжения трансплантата вовлечены как компоненты врожденного, так и приобретенного иммунитета [5, 6]. К примеру, после трансплантации, вследствие альтерации тканей (например, из-за реперфузионного повреждения) появляются DAMPs, которые распознаются PRRs. Они активируют клетки врожденного иммунитета, которые в свою очередь стимулируют приобретенный иммунитет,

являющийся основным индуктором механизма отторжения аллотрансплантата.

Антигенспецифическая часть процесса отторжения трансплантата начинается с распознавания аллоантигена. Распознавание антигена осуществляется с помощью Т-клеточных рецепторов (TCR), расположенных на Т-клетках реципиента, которые распознают чужеродные аллоантигены (пептиды) в комплексе с МНС II класса (main histocompatibility complex). Как известно, при наличии «внеклеточной инфекции», антигенпрезентирующие клетки (АПК) представляют антигенный пептид в комплексе с МНС II класса для распознавания CD4+ Т-хелперами (что соответствует процессу распознавания аллоантигена при трансплантации чужеродного органа), а при наличии «внутриклеточной инфекции» презентация антигена происходит через МНС I для распознавания CD8+ Т-киллерами [7]. После распознавания чужеродного антигена происходит активация и пролиферация Т-клеток, и запускается целый ряд реакций, направленных на уничтожение источника этих антигенов. Однако для активации Т-клетки недостаточно только одного специфического связывания TCR и комплекса «МНС + аллогенный пептид». Для этого нужен второй сигнал, который обеспечивается так называемыми костимулирующими молекулами (B7.1(CD80) и B7.2(CD86)), которые находятся на поверхности АПК. При наличии двух сигналов происходит активация Т-клетки с последующей пролиферацией данного клона (клональной селекцией) и продукцией различных цитокинов. А в случае отсутствия костимуляции Т-клетка переходит в состояние анергии и не может отвечать на повторную стимуляцию антигеном [2]. В роли АПК выступают дендритные клетки, макрофаги и В-лимфоциты.

Таким образом, изучение антигенпредставляющих клеток и разработка новых препаратов для контроля их функций являются одними из наиболее перспективных направлений в современной трансплантологии. Поскольку без презентации антигена «специфическая» часть реакции отторжения будет недоступна.

В настоящее время описано 3 механизма распознавания антигена: прямой, непрямой и смешанный. При прямом распознавании аллоантигена Т-клетки хозяина распознают чужеродные главные комплексы гистосовместимости на поверхности клеток донора [8,9].

Прямой путь распознавания аллоантигенов является доминирующим на ранних этапах процесса отторжения [2], однако с течением

времени, когда АПК донора заменяются на АПК реципиента, всё более значимым становится непрямой путь распознавания. Хотя существует мнение, что способность эндотелиальных клеток выступать в качестве АПК может обуславливать реактивацию Т-клеток памяти в любые сроки после трансплантации, что может послужить причиной позднего отторжения трансплантата [10].

Взаимодействие активированных CD4+ и CD8+ Т-клеток является важным этапом процесса отторжения. Известно, что активированные CD8+ Т-клетки проявляют свои цитотоксические функции только после «помощи» со стороны CD4+. Эта «помощь» заключается в продуцировании Т-хелперами цитокинов, которые дают сигнал цитотоксическим Т-клеткам для осуществления ими цитолитического воздействия на клетки-мишени [9,11,12]

После трансплантации в организм реципиента поступает значительное количество аллоантигенов, что вызывает бурную иммунологическую реакцию (острое отторжение), хотя предполагается, что в этот же самый момент идут и процессы развития толерантности. К сожалению, механизмы формирования толерантности у взрослого человека изучены недостаточно [13] и связаны с развитием и созреванием регуляторных Т-клеток.

Развитие Т-клеток происходит в тимусе. Предшественники Т-клеток поступают в тимус, где происходит их дифференцировка, и развитие активного TCR. Развивающиеся Т-клетки поступают в корковое вещество тимуса, где они претерпевают, так называемую позитивную селекцию, путём взаимодействия с кортикальными тимус-эпителиальными клетками. В результате чего Т-клетки, TCR которых обладают низкой аффинностью к комплексу МНС, элиминируются посредством апоптоза [14,15]. Затем, клетки, прошедшие позитивную селекцию, направляются в медуллярную область тимуса, где происходит, так называемая, негативная селекция при которой Т-клетки взаимодействуют с медуллярными тимус-эпителиальными клетками, которые активно экспрессируют аутоантигены в комплексе с МНС. В результате Т-клетки, TCR которых обладают высокой аффинностью к аутоантигенам, что может стать причиной различных аутоиммунных процессов, уничтожаются [15]. В результате дифференцировки и процесса селекции Т-клеток в тимусе в организме остаются клетки с низкой аффинностью к собственным антигенам, но при этом

способными к распознаванию широкого спектра чужеродных антигенов [16].

Исходя из сказанного выше, индукция толерантности к пересаженному органу путём «обучения» иммунной системы восприятию антигенов донора как «своих», при этом сохраняя возможность ответа на другие чужеродные антигены, является ещё одним перспективным направлением предупреждения реакции отторжения трансплантата.

Исследование, результаты которого показали, что отторжение чужеродного органа может проходить в отсутствие донорских АПК, подтвердило существование ещё одного пути распознавания аллоантигена, который был назван непрямым [17]. Распознавание по непрямому пути происходит при помощи Т-клеток хозяина, однако Т-клетки распознают не непосредственно донорские МНС в комплексе с представляемым ими пептидами, а пептиды, полученные из МНС донора, на поверхности клеток хозяина в комплексе с собственными МНС [8, 9, 14, 18]. Предполагается, что распознавание аллоантигенов по этому пути осуществляется по трём путям. Первый путь: клетки донора мигрируют в периферические лимфоузлы, где они захватываются АПК реципиента и процессируются, в результате чего АПК реципиента презентируют пептиды донора в комплексе с собственными МНС [9, 14]. Второй путь: МНС донора с током крови попадают в периферические лимфоузлы, где они захватываются и процессируются АПК реципиента, после чего презентируются аллореактивным Т-клеткам в комплексе с МНС реципиента [9, 19]. Третий путь: АПК реципиента проникают в ткани трансплантата, поглощают антигены донора и презентируют их в виде пептидов в комплексе с собственными МНС [9, 20]. Как говорилось ранее, непрямой путь распознавания является главным в процессе хронического отторжения, по той причине, что ткань донорского органа является постоянным источником аллоантигенов, которые процессируются и презентируются АПК реципиента [9, 21].

Смешанный путь распознавания аллоантигена заключается в одновременном презентировании АПК реципиента как процессированного аллоантигена в комплексе с МНС II класса (для непрямых CD4+), так и интактной донорской молекулы МНС I класса (для прямых CD8+) [16]. Предположение о подобном пути распознавания возникло после обнаружения у многих клеток способности к обмену поверхностными молекулами [22, 23]. Одним из вариантов обмена

поверхностными молекулами, в частности МНС молекулами, может являться трофоцитоз [18, 21]. Помимо этого существует обмен поверхностными молекулами при помощи нанотрубок (которые являются уникальной мембранной структурой, характерной многим типам клеток, в том числе Т- и В-лимфоцитам и макрофагам) [22]. Существует также механизм обмена поверхностными молекулами без непосредственного контакта, через так называемые экзосомы [16, 18, 22, 24].

Эффекторные механизмы отторжения

Эффекторные функции, опосредованные Т-клетками

Повреждения аллотрансплантата при помощи Т-клеток, как известно, проходит по типу реакции гиперчувствительности замедленного типа [5]. Однако помимо Т-хелперов (CD4+) в повреждении аллотрансплантата участвуют и Т-киллеры (CD8+) [25]. Среди CD4+ наиболее широко представлены Т-хелперы 1, 2 и 17 типа, а также Т-регуляторные клетки (Tregs) [26, 27]. При этом Th1 и Th17 продуцируют провоспалительные цитокины (IFN γ / TNF α ; IL17), в то время как Th2 вырабатывают противовоспалительные цитокины (IL10, IL4).

Таким образом, функция Т-хелперов заключается в стимуляции различных участников механизма отторжения, а Т-киллеры ответственны за индуцирование апоптоза в клетках-мишенях.

Эффекторные функции В-лимфоцитов

Эффекторные функции В-лимфоцитов заключаются в продукции антител и, как следствие, в активировании системы комплемента и комплемент-независимых реакциях. За активацией системы комплемента следует создание мембраноатакующего комплекса (МАК) [5, 28]. Кроме того, при активации системы комплемента, вырабатываются т.н. анафилоксины (компоненты системы комплемента C3a, C5a), обладающие широким спектром функций (хемотаксис, дегрануляция тучных клеток и др.) [29]. К комплемент-независимым функциям В-лимфоцитов относится, антитело-опосредованная клеточная цитотоксичность, осуществляемая посредством натуральных киллеров, макрофагов и нейтрофилов [4, 30].

Уже на протяжении не одного десятилетия центральным звеном в реакции отторжения аллотрансплантат считают Т-хелперные клетки. Однако, несмотря на множество новых мето-

дик и препаратов, контролируемых различные аспекты функционирования этих клеток, не было достигнуто такого же значительного прорыва как при изобретении ингибиторов кальциневрина. По этой причине современная наука начинает всё больше и больше внимания уделять иным компонентам данной реакции. Делая вывод из написанного выше, основными направлениями изучения являются - Т-клетки, АПК (дендритные клетки в частности) [31] и индуцирование иммунологической толерантности.

Способы коррекции реакции отторжения трансплантата

Современная медицина имеет достаточно большое количество способов коррекции реакции отторжения трансплантата. Условно все виды терапии можно подразделить на пять групп:

- иммуносупрессия, направленная на предотвращение и лечение реакции отторжения трансплантата (ингибиторы кальциневрина, ингибиторы ростового фактора опосредующего Т-клеточную пролиферацию, антиметаболиты, антилимфоцитарные антитела);
- блокировка костимуляции;
- контроль функций В-клеток (плазмаферез, иммуноглобулины для внутривенного введения (IVIg));
- противовоспалительные препараты (кортикостероиды, растворимые цитокиновые рецепторы, антицитокиновые АТ);
- ингибиторы лейкоцитарной миграции (финголимод).

Кратко укажем особенности функционирования некоторых из этих групп, подробнее останавливаясь на ингибиторах кальциневрина, а именно на такролимусе.

Иммуносупрессия направлена на предотвращение и лечение реакции отторжения трансплантата.

Ингибиторы кальциневрина (циклоспорин А, такролимус (FK506))

Такролимус относится к группе макролидов и основной его функцией является ингибирование кальциневрина [32, 33]. Препарат является плохо растворимым в воде и высоколипофильным, что говорит о том, что он способен активно проникать через клеточные мембраны [34,35]. Чаще всего такролимус назначают перорально, однако существуют и другие формы препарата. Препарат обладает достаточно низкой биодоступностью, которая находится на уровне 25% [36,37]. После всасывания в кишечнике и поступления в общий

кровоток такролимус связывается с эритроцитами, а свои иммуносупрессивные функции он способен проявлять только в свободном состоянии (проникает в лимфоциты) [32]. Около 95% препарата выводится через желчные пути, в то время как с мочой выделяется около 2% [38].

Такролимус является ингибитором кальциневрина (CNI), что блокирует высвобождение ИЛ-2 Т-хелперами. Кроме того имеется информация о том что такролимус способен блокировать натуральные киллеры (NK) в дозозависимом эффекте [39]. Такролимус действует внутриклеточно (в Т-клетках), связываясь с иммунофилином FKBP12. Комплекс FKBP12+такролимус ингибирует калициневрин, который активирует NFAT (nuclear factor of activated T cells). NFAT поступает в ядро, где связываясь с другими факторами транскрипции, активирует синтез ИЛ-2. ИЛ-2, в свою очередь, является одним из основных цитокинов иммунного ответа, а также участвующим в поддержании Т-регуляторных клеток, дифференцировке и выживании CD4+ и CD8+ Т-клеток [40].

Такролимус по механизму действия сходен с ранее открытым циклоспорином однако он более активен и более эффективен в меньших дозах [41]. Но несмотря на данные преимущества он всё равно обладает рядом побочных эффектов, среди которых нефро- и нейротоксичность, гипертензия, гиперлипидемия, диабет, гепатотоксичность, онкогенное действие и др. [42]. В настоящий момент, в послеоперационном периоде, ингибиторы кальциневрина используются наиболее часто, как часть трёхкомпонентной терапии (CNI+микофенолата мофетил (MMF) +глюкокортикостероид) [42].

Ингибиторы ростового фактора, опосредующего Т-клеточную пролиферацию (рапамицин, эверолимус)

Предотвращает активацию Т-и В-клеток, подавляя их ответ на ИЛ-2 [43].

Антиметаболиты (азатиоприн, ММФ)

Нарушает биосинтез нуклеотидов и подавляет пролиферацию тканей, следствием чего, в частности, является подавление лимфоцитарной пролиферации [43, 44].

Антилимфоцитарные антитела

Базиликсимаб связывается с антигеном CD25 на активированных Т-лимфоцитах, экспрессирующих высокоаффинный рецептор интерлейкина-2, и таким образом предотвращает связывание интерлейкина-2, служащее сигналом для пролиферации Т-клеток. [43].

При введении в организм человека моно- и поликлональных АТ, в организме человека вырабатываются специфические антииммуноглобулины, элиминирующие введенные АТ. Для этих целей было развито направление химерных АТ, которые являются менее иммуногенными.

Блокировка костимуляции (белатасепт)

Специфически блокируют активацию Т-лимфоцитов, связываясь с молекулами костимуляции (B7.1(CD80) и B7.2(CD86)) [43, 45].

Выводы

На сегодняшний день Т-лимфоциты всё так же считаются главенствующими в реакции отторжения трансплантата, однако все больший интерес начинают привлекать другие участники данного процесса, в частности АПК.

В качестве терапии чаще всего используется трёхкомпонентная схема лечения (CNI+MMF+ГКС) и реже двухкомпонентная и монотерапия (в основном при пересадке печени). Главенствующим элементом которой являются CNI, в свою очередь, не лишённые ряда серьёзных побочных эффектов, вынуждающих искать новые подходы к терапии реакции отторжения трансплантата и в частности снижения побочных эффектов применения CNI.

Литература

1. Вороной Ю.Ю. Пересадка консервированной трупной почки как метод биостимуляции при тяжелых нефритах. Врачебное дело 1950; 9: 813–816.
2. Delves P.J., Martin S.J., Burton D.R. et al. Roitt's Essential Immunology 13th Edition. Wiley blackwell, 2017, 557 p.
3. Takeuchi O., Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. Cell 2010; 140: 805.
4. Moreau A., Varey E., Anegon I. et al. Effector mechanisms of rejection. Cold Spring Harb Perspect Med. 2013; 3: 41-74.
5. Rocha P.N., Plumb T.J., Crowley S.D. et al. Effector mechanisms in transplant rejection. Immunol Rev. 2003; 196: 51-64.
6. Wood K.J., Goto R. Mechanisms of rejection: current perspectives. Transplantation 2012; 93: 1-10.
7. Zinkernagel R.M., Doherty P.C. Immunological surveillance against altered self components by sensitized T-lymphocytes in lymphocytic choriomeningitis. Nature. 1974; 251: 547–548.
8. Sivaganesh S., Harper S.J., Conlon T.M. et al. Co-presentation of intact and processed MHC alloantigen by recipient dendritic

- cells enables delivery of linked help to alloreactive CD8 T-cells by indirect-pathway CD4 T-cells. *J. Immunol.* 2013; 190 (11): 5829–5838.
9. Heeger P.S. T-Cell Allorecognition and Transplant Rejection: A Summary and Update. *American Journal of Transplantation.* 2003; 3: 525–533
 10. Benichou G., Yamada Y., Yun S. et al. Immune recognition and rejection of allogeneic skin grafts. *Immunotherapy.* 2011; 3 (6): 757–770.
 11. Lee R.S., Grusby M.J., Glimcher L.H. et al. Indirect recognition by helper cells can induce donor-specific cytotoxic T-lymphocytes in vivo. *J. Exp. Med.* 1994; 179 (3): 865–872.
 12. Schoenberger S.P., Toes R.E., van der Voort E.I. et al. Tcell help for cytotoxic T-lymphocytes is mediated by CD40–CD40L interactions. *Nature.* 1998; 393 (6684): 480–483.
 13. Sachs D. H. Transplant Tolerance. *Archives of Surgery,* 2011; 146(5), 501.
 14. Ingulli E. Mechanism of cellular rejection in transplantation. *Pediatr. Nephrol.* 2010; 25: 61–74.
 15. Starr T.K., Jameson S.C., Hogquist K.A. Positive and negative selection of T-cells. *Annu. Rev. Immunol.* 2003; 21: 139–176
 16. Беркос А.С., Николаев Г.В. Пути распознавания чужеродных антигенов при адаптивном иммунном ответе на аллогенную трансплантацию органов. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2015; 17(4): 104–117.
 17. Bharat A., Mohanakumar T. Allopeptides and the Alloimmune Response. *Cell Immunol.* 2007; 248 (1): 31–43.
 18. Afzali B., Lombardi G., Lechler R. Pathways of major histocompatibility complex allorecognition. *Curr Opin Organ Transplant.* 2008; 13 (4): 1–12.
 19. Demaria S., Bushkin Y. Soluble HLA proteins with bound peptides are released from the cell surface by the membrane metalloproteinase. *Hum. Immunol.* 2000; 61 (12): 1332–1338.
 20. Denton M.D., Geehan C.S., Alexander SI et al. Endothelial cells modify the costimulatory capacity of transmigrating leukocytes and promote CD28-mediated CD4 (+) Tcell alloactivation. *J. Exp. Med.* 1999; 190 (4): 555–566.
 21. Rogers N.J., Lechler R.I. Allorecognition. *American Journal of Transplantation.* 2001; 1: 97–102.
 22. Rechavi O., Goldstein I., Kloog Y. Intercellular exchange of proteins: The immune cell habit of sharing. *FEBS Letters.* 2009; 583: 1792–1799.
 23. Smyth L.A., Afzali B., Tsang J. et al. Intercellular Transfer of MHC and Immunological Molecules: Molecular Mechanisms and Biological Significance. *Am. J. Transplant.* 2007; 7 (6): 1–14
 24. Morelli A.E., Larregina A.T., Shufesky W.J. et al. Endocytosis, intracellular sorting, and processing of exosomes by dendritic cells. *Blood.* 2004; 104: 3257–3266.
 25. Cozzi E., Colpo A., De Silvestro G., The mechanisms of rejection in solid organ transplantation, *Transfusion and Apheresis Science,* 2017.
 26. Alegre M.L., Florquin S., Goldman M. Cellular mechanisms underlying acute graft rejection: time for reassessment. *Curr Opin Immunol.* 2007; 19: 563–568.
 27. Ponticelli C. The mechanisms of acute transplant rejection revisited. *J Nephrol.* 2012; 25: 150–158.
 28. Nakashima S., Qian Z., Rahimi S. et al. Membrane attack complex contributes to destruction of vascular integrity in acute lung allograft rejection. *J Immunol* 2002; 169: 4620–4627.
 29. Verschoor A., Karsten C.M., Bradley S.P. et al. Old dogs-new tricks: immunoregulatory properties of C3 and C5 cleavage fragments. *Immunol Rev.* 2016; 274: 112–126.
 30. 2016; 274: 112–126.
 31. Kwun J., Manook M., Page E. et al. Crosstalk Between T and B Cells in the Germinal Center After Transplantation. *Transplantation.* 2017; 101: 704–712.
 32. Zhuang Q. et al. Graft-infiltrating host dendritic cells play a key role in organ transplant rejection. *Nat. Commun.* 2016; 7: 12623. doi: 10.1038/ncomms12623.
 33. Kapturczak M.H., Meier-Kriesche H.U., Kaplan B. Pharmacology of calcineurin antagonists. *Transplant Proc* 2004; 36: 25S–32S.
 34. Thomson A.W., Bonham C.A., Zeevi A. Mode of action of tacrolimus (FK506): molecular and cellular mechanisms. *Ther Drug Monit* 1995; 17: 584–591.
 35. Venkataramanan R., Swaminathan A., Prasad T. et al. Clinical pharmacokinetics of tacrolimus. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29: 404–430.
 36. LeGrue S.J., Friedman A.W., Kahan B.D. Binding of cyclosporine by human lymphocytes and phospholipid vesicles. *J Immunol* 1983; 131: 712–718.
 37. Akhlaghi F., Trull A.K. Distribution of cyclosporin in organ transplant recipients. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 615–637.
 38. Wallemacq P.E., Furlan V., Moller A. et al. Pharmacokinetics of tacrolimus (FK506) in paediatric liver transplant recipients. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1998; 23: 367–370.
 39. Moller A., Iwasaki K., Kawamura A. et al. The disposition of 14C-labeled tacrolimus after intravenous and oral administration in healthy human subjects. *Drug Metab Dispos* 1999; 27: 633–636.
 40. Morteau O., Blundell S., Chakera A. et al. Renal transplant immunosuppression impairs natural killer cell function in vitro and in vivo. *PLoS One* 2010; 5: e13294.
 41. Boyman O., Sprent J. The role of interleukin-2 during homeostasis and activation of the immune system. *Nat Rev Immunol* 2012; 12: 180–190.
 42. Kino T., Hatanaka H., Miyata S. et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a *Streptomyces*. II. Immunosuppressive effect of FK-506 in vitro. *J Antibiot (Tokyo)* 1987; 40: 1256–1265.
 43. Суслов Д.Н. Основные принципы иммуносупрессивной терапии после трансплантации почки. *Трансплантология* 2018; 10(1): 42–49.
 44. Allison T.L. Immunosuppressive Therapy in Transplantation. *Nursing Clinics of North America* 2016; 51(1): 107–120. doi:10.1016/j.cnur.2015.10.008.
 45. Bullingham R.E.S., Nicholls A.J., Kamm B. R. Clinical Pharmacokinetics of Mycophenolate Mofetil. *Clinical Pharmacokinetics,* 1998; 34(6): 429–455.
 46. Schroder P.M., Fitch Z.W., Schmitz R. et al. The past, present, and future of costimulation blockade in organ transplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation* 2019; 1.

Сведения об авторах:

Щастный Анатолий Тадеушевич - ректор Витебского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор

Осочук Александр Сергеевич - аспирант кафедры госпитальной хирургии с курсами урологии и детской хирургии.

Контактные данные: e-mail: aos19950207@gmail.com, телефон: +375295950403

Поступила 19.12.2019 г.