

УДК 616.61-08-089.843-089.12:576.3/.7:618.58-008.8

О.С. Вороняк, Р.В. Салютін

Особливості змін Т-лімфоцитів за умови застосування комбінованої індукційної імуносупресивної терапії зі стовбуровими клітинами в реципієнтів ниркових трансплантатів

ДУ «Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України», м. Київ

Paediatric Surgery (Ukraine). 2025. 1(86): 79-87. doi: 10.15574/PS.2025.1(86).7987

For citation: Voroniak OS, Salutin RV. (2025). The particularities of T-lymphocytes levels after the induction immunosuppressive therapy with stem cells in kidney transplant recipients. Paediatric Surgery (Ukraine). 1(86): 79-87. doi: 10.15574/PS.2025.1(86).7987.

Індукційна імуносупресивна терапія (ІСТ) застосовується для профілактики раннього відторгнення ниркового трансплантата (НТ) і позитивно впливає на віддалені результати трансплантації нирки. Подолання хронічної реакції відторгнення залишається не вирішеною на сьогодні та є основною причиною втрати функції пересаджених органів у пізньому посттрансплантаційному періоді. Попередні дослідження показують позитивні ефекти від застосування стовбурових клітин (СК) при трансплантації нирки.

Мета – оцінити особливості динаміки Т-лімфоцитів у післятрансплантаційному періоді в реципієнтів НТ, які отримували СК у комплексі індукційної ІСТ.

Матеріали і методи. До групи дослідження (n=15) залучено повнолітніх реципієнтів НТ, яким у 2020–2023 рр. виконано першу трансплантацію нирки від живого родинного донора з внутрішньовенним введенням СК пуповинної крові людини в дозі $(2-3) \times 10^6$ /кг маси тіла разом із загальноприйнятною ІСТ. До групи порівняння залучено реципієнтів (n=30), які отримували загальноприйнятну ІСТ. Імунний статус реципієнтів оцінено на підставі результатів імунофенотипування лімфоцитів периферичної крові (ПК), задіяних у роботу трансплантаційного імунітету.

Результати. У пацієнтів групи дослідження спостерігається більш виразне зменшення рівня CD45+ лімфоцитів, CD3+19- Т-лімфоцитів ПК порівняно з групою порівняння. Оцінюючи зміни рівнів імунорегуляторного індексу, відзначаються подібні тенденції, які відповідають змінам відсотків Т-цитотоксичних CD4-8+ лімфоцитів і CD4+8- Т-хелперів: протягом першого місяця після трансплантації значно знижується імунорегуляторний індекс в обох групах, після чого його показник наближається до групи контролю, проте не досягає його.

Висновки. Введення СК кордової крові реципієнтам перед НТ гальмує алоактивацію імунної системи до донорських антигенів і сприяє створенню протолерогенного середовища в організмі реципієнта, що дає змогу прогнозувати тривале функціонування НТ у подальшому.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження погоджено локальним етичним комітетом установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: трансплантація нирки, імуносупресивна терапія, стовбурові клітини, індукційна терапія, ниркова недостатність, імунограма.

The particularities of T-lymphocytes levels after the induction immunosuppressive therapy with stem cells in kidney transplant recipients

O.S. Voroniak, R.V. Salutin

Sl «Shalimov National Scientific Center of Surgery and Transplantology NAMS of Ukraine», of kidney transplant department, Kyiv

Induction immunosuppressive therapy is used to prevent early kidney transplant rejection and has a positive effect on the kidney transplantation long-term results, but the chronic rejection remains the main cause of transplanted organs function failure in the late post-transplantation period. Previous studies showed positive effects of stem cells therapy in kidney transplantation – lower ischemic-reperfusion injury and improvement of the organs and tissues functional state.

Aim – to assess the dynamics of T-lymphocytes after kidney transplantation with stem cells complex induction immunosuppressive therapy.

Materials and methods. The study group included 15 adult kidney transplant recipients who underwent first kidney allotransplantation from a living related donor with intravenous administration of $(2-3) \times 10^6/\text{kg}$ of body weight human umbilical cord blood stem cells in 2020–2023 along with standard immunosuppressive therapy. The comparison group consisted of 30 corresponding recipients who received standard immunosuppressive therapy. The immune status of the recipients was assessed based on the results of immunophenotyping of peripheral blood lymphocytes, which are involved in the work of transplantation immunity.

Results. In the study group we saw more pronounced decrease in the level of CD45+ lymphocytes, CD3+19- T-lymphocytes compared to the comparison group. During the first month after transplantation we saw significant decrease of the I-reg level in both groups, after which the indicators approached to the control group, but did not reach it. In the study group, significantly higher rates of T-reg cell recovery were observed from the 14th day of observation.

Conclusions. The introduction of cord blood stem cells to recipients before kidney transplantation inhibits alloactivation of the immune system to donor antigens and contributes to the creation of a protolerogenic environment in the recipient's body, which allows to predict the long-term kidney transplant function of in the future.

The research was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The research protocol was approved by the Local Ethics Committee of all institutions mentioned in the work. Informed consent of the patients was obtained for the research.

The authors declare no conflict of interest.

Keywords: kidney transplantation, immunosuppressive therapy, stem cells, induction therapy, renal failure, immunogram.

Вступ

Трансплантація нирки є методом [12], що забезпечує вищу якість [9] і тривалість життя порівняно з іншими методами нирково-замісної терапії, проте нирковий трансплантат (НТ), пересаджений реципієнтові від генетично чужорідного донора без застосування імуносупресивної терапії (ІСТ), буде неминуче відторгнутий [10]. Антигени, що забезпечують внутрішньовидові відмінності, позначаються як антигени тканинної сумісності (гістосумісності) і належать до головного комплексу гістосумісності. У людини вони називаються HLA (human leukocyte antigen) – людські лейкоцитарні антигени [1]. Їхнє біологічне значення полягає в забезпеченні взаємодії клітин організму, розпізнаванні власних і чужорідних клітин, запуску і реалізації імунної відповіді проти носіїв чужорідної інформації, позитивної і негативної селекції Т-клітинних клонів, наданні мішеней імунної відповіді.

Імунологічну природу відторгнення трансплантата показав Пітер Медавар в експерименті з трансплантації генетично чужорідної шкірної ділянки в кроликів [11]. Поряд із гуморальними механізмами у відторгненні [4] відіграють роль і клітинні механізми, які викликаються сенсibilізованими Т-лімфоцитами до антигенів трансплантованої нирки. При цьому відбувається алорозпізнавання HLA

антигенів Т-клітинним рецептором, що активує пряму цитотоксичність або через секрецію лімфокінів, або через активацію апоптозу шляхом експресії Fas-FasL рецепторів CD8+Т-цитотоксичними клітинами. Ці лімфоцити викликають пошкодження клітин чужорідної тканини, що характеризуються некрозом паренхіматозних клітин, лімфоцитарною інфільтрацією і фіброзом. Тому після трансплантації контроль аутоімуноподібних реакцій, викликаних Т-лімфоцитами і забезпечення підтримки оптимального пула алотолерантних лімфоїдних клітин є надзвичайно важливим. Досягнення максимальної імунотолерантності без застосування імуносупресії та пов'язаних із нею побічних ефектів [8] залишається пріоритетним завданням, на вирішення якого спрямоване розроблення нових підходів [3]. Спонтанна толерантність у реципієнтів НТ трапляється вкрай рідко, тому для її стимуляції на сьогодні існує кілька стратегій, які базуються на введенні гемопоетичних імуномодуючих клітин при трансплантації, що тим самим сприятиме безпечній та ефективній толерантності.

Нами наведено перші результати застосування стовбурових клітин (СК) при трансплантації нирки. Оpubліковані роботи показують їхню безпечність в експериментах [14] та ефективність у проведених клінічних дослідженнях [15,16].

Застосування СК при трансплантації нирки має певні переваги, що й стало поштовхом для цього дослідження.

Мета дослідження – оцінити особливості динаміки Т-лімфоцитів у післятрансплантаційному періоді в реципієнтів НТ, які отримували СК у комплексі індукційної ІСТ.

Матеріали і методи дослідження

До дослідження залучено 45 реципієнтів НТ, яким у 2020–2023рр. у Національному науковому центрі хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України виконано першу трансплантацію нирки від живого родинного донора в праву здухвинну ділянку [7]. Показанням до АТН у всіх реципієнтів була хронічна хвороба V ст. різного генезу, у переважній більшості як результат перенесеного хронічного гломерулонефриту. Усіх пацієнтів поділено на дві групи: дослідну (15 пацієнтів) та групу порівняння (30 пацієнтів). Обидві групи отримували ІСТ, яка включала індукцію антитимоцитарного глобуліна (АТГ) у курсовій дозі 3 мг/кг маси тіла реципієнта і підтримувальну терапію інгібітором кальцієневрини (такролімус або циклоспорин), препарат мікофенолової кислоти і метилпреднізолон, яку розпочинали за 5–7 діб до планованої операції. Крім того, дослідна група за 3–4 години до операції, після премедикації дексаметазоном у дозі 8 мг отримувала додатково внутрішньовенне введення фракції ядровмісних клітин із пуповинної крові людини в дозі $(2-3) \times 10^6$ /кг маси тіла, на відміну від групи порівняння, яка отримувала загальноприйнятну ІСТ (табл. 1).

Для профілактики розвитку цитомегаловірусної інфекції усім пацієнтам призначено валганцикловір у дозі 450 мг/добу, для профілактики пневмоцистної інфекції – ко-тримоксазол 480 мг/добу терміном до 3–5 місяців.

Імунний статус реципієнтів оцінено на основі результатів імунофенотипування лімфоцитів периферичної крові (ПК), за допомогою Flow Cytometry з визначенням відносного (%) рівня субпопуляцій периферичних лімфоцитів із такими антигенами: CD3/4/8/45 (Т-хелпери, Т-цитотоксичні), CD4/127/25 (Treg. – Т-регуляторні лімфоцити), гейтованих по CD45++ vs SSC. Використано моноклональні антитіла миші проти антигенів людини, які кон'юговані з Fluorescein isothiocyanate (FITC), Phycoerythrin (PE), Phycoerythrin TexasRed-X (ECD) та Phycoerythrin Cyanin 5.1 (PC5) флуорохромами (BeckmanCoulter, U.S. A) для проточного цитофлуориметра FC-500 Cytomics, BeckmanCoulter, U.S. A. з урахуванням розрахункового імунорегуляторного

(Ireg) індексу – CD4+/CD8+. Групу контролю становили 30 здорових донорів крові.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження погоджено локальним етичним комітетом установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів.

Статистичне опрацювання результатів досліджень виконано за допомогою статистичного пакету «StatSoft (2010) STATISTICA 9.1 for Windows StatSoft Inc», Tusla. Проведено дескриптивний аналіз кожної вибірки з розрахунком середнього значення (М) і стандартного відхилення (SD). Порівняння двох незалежних сукупностей виконано за непараметричним тестом – U-тест Манна–Вітні (U-test Mann–Whitney). Розбіжності між сукупностями прийнято статистично значущими при значеннях коефіцієнта достовірності $p < 0,05$. Характер зв'язку між змінними показниками оцінено за рівнем коефіцієнта кореляції Pearson (r) при значеннях коефіцієнта достовірності $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Визначали характеристики змін рівнів циркулюючих загальних CD45+ лімфоцитів у сироватці крові пацієнтів дослідної групи та групи порівняння протягом 12-місячного терміну спостереження після трансплантації нирки (табл. 1, рис. 1).

У пацієнтів дослідної групи після введення АТГ протягом усього періоду спостереження відзначалося більш виразне зменшення рівня CD45+лімфоцитів ПК порівняно з групою порівняння.

На 1-шу добу різко зменшувався рівень CD45+ лімфоцитів унаслідок дії індукційної ІСТ. З 3-ї доби після трансплантації нирки поступово підвищувався рівень CD45+ лімфоцитів, проте навіть за рік спостереження в дослідній групі не досягав вихідного рівня.

Також відзначалося більш виразне зростання CD45+ клітин у групі порівняння після 180-ї доби спостереження та перевищувало показник у групі контролю, що може бути ознакою проліферації імунокомпетентних клітин. У дослідній групі пацієнтів рівень CD45+лімфоцитів залишався меншим за такий у групі контролю. Це свідчить про задовільний імуносупресивний ефект.

На 360-ту добу в дослідній групі рівень CD45+лімфоцитів залишався достовірно нижчим порівняно з групою порівняння.

Досліджували особливості змін рівнів CD3+19- у сироватці крові пацієнтів дослідної групи та групи порівняння протягом 12-місячного терміну спостереження після трансплантації нирки (табл. 2, рис. 2).

Таблиця 1

Динаміка рівня CD45+ лімфоцитів у сироватці крові пацієнтів дослідної групи та групи порівняння

Кількість днів після трансплантації	Дослідна група					Група порівняння					p
	n	M	SD	min	max	n	M	SD	min	max	
До трансплантації	15	29,1	5,9	24,0	42,9	30	36,3	11,9	16,8	53,0	p<0,076
1	15	1,4	1,6	0,7	5,4	30	2,8	1,2	1,6	5,6	p<0,028
3	15	3,5	1,0	2,4	5,3	30	6,5	1,6	4,2	9,2	p<0,001
7	15	4,7	1,2	3,0	7,1	30	9,1	2,0	5,9	12,1	p<0,001
14	15	8,1	1,7	4,5	10,0	30	10,4	2,9	4,4	15,0	p<0,029
30	15	12,1	3,1	6,3	15,4	30	13,8	2,6	10,8	20,1	p<0,101
90	15	16,1	3,9	9,1	21,0	30	18,4	2,9	15,3	24,8	p<0,064
180	15	14,5	2,6	12,0	20,0	30	30,15	9,7	19,6	56,1	p<0,001
360	15	16,2	2,6	12,5	19,8	30	21,9	3,0	18,5	28,6	p<0,001

Рівень CD3+19- Т-лімфоцитів на тлі індукційної ІСТ на 1-шу добу різко зменшувався, після чого поступово відновлювався до вихідного рівня через 1 рік спостереження.

У групі дослідження відмічалася більш виразне зниження рівня CD3+19- Т-лімфоцитів порівняно з групою порівняння.

Досліджували також динаміку відносної кількості CD4-8+ Т-цитотоксичних лімфоцитів у сироватці крові пацієнтів дослідної групи та групи порівняння протягом 12-місячного терміну спостереження після трансплантації нирки (табл. 3, рис. 3).

За результатами дослідження відсотка Т-цитотоксичних клітин відзначалося їх різке зниження на

1-шу добу на тлі проведення індукційної ІСТ тимоглобуліном із подальшим поступовим наближенням до групи контролю в реципієнтів групи порівняння.

У реципієнтів дослідної групи Т-цитотоксичні лімфоцити залишалися на нижчому рівні протягом усього періоду спостереження, при чому з 90 до 360-ї доби спостерігалася достовірна різниця. Це є ознакою відсутності алоактивації Т-цитотоксичних клітин і розвитку толерантності до донорських антигенів, а також відсутності персистенції імуногенних антигенів.

Аналізували динаміку Т-хелперів CD4+8- лімфоцитів у сироватці крові пацієнтів дослідної групи та групи порівняння (табл. 4, рис. 4).

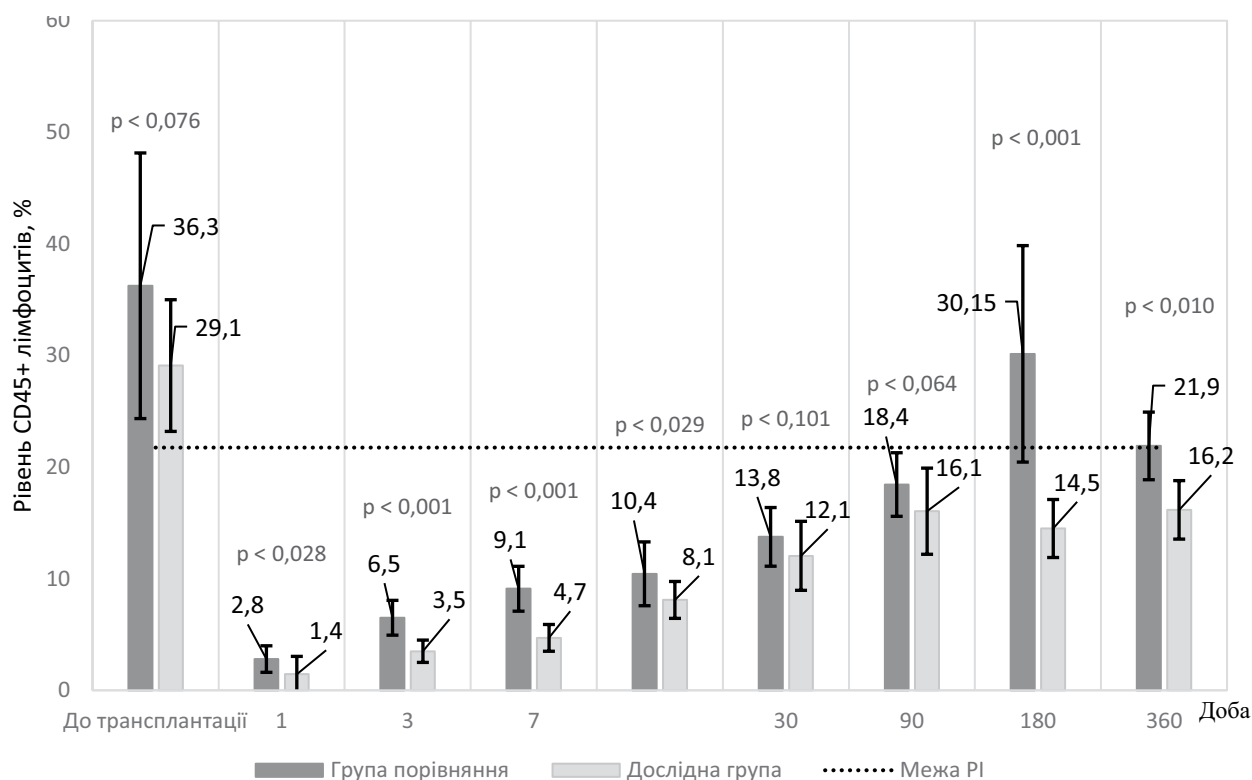


Рис. 1. Динаміка рівня CD45+ лімфоцитів у сироватці крові пацієнтів дослідної групи та групи порівняння

Таблиця 2

Динаміка відносних рівнів CD3+19- Т-лімфоцитів у сироватці крові пацієнтів дослідної групи та групи порівняння

Кількість днів після трансплантації	Дослідна група					Група порівняння					p
	n	M	SD	min	max	n	M	SD	min	max	
До трансплантації	15	76,5	2,3	73,5	79,7	30	77,1	6,1	63,9	82,4	p<0,401
1	15	16,4	2,6	11,1	19,9	30	18,4	2,1	15,0	12,2	p<0,071
3	15	42,0	7,5	32,9	58,8	30	48,5	3,3	44,1	56,2	p<0,009
7	15	47,6	2,7	44,0	50,9	30	52,2	8,1	39,8	64,1	p<0,081
14	15	45,0	2,3	42,3	48,4	30	51,4	6,1	36,2	59,0	p<0,006
30	15	45,3	7,0	34,4	54,5	30	59,3	5,6	46,5	67,0	p<0,001
90	15	62,1	5,1	54,9	67,7	30	77,5	6,8	65,3	87,2	p<0,001
180	15	11,2	0,8	9,88	12,11	30	10,9	2,5	6,9	14,8	p<0,001
360	15	70,2	5,5	64,7	78,9	30	78,2	2,9	72,7	82,2	p<0,001

За результатами дослідження відсотка Т-хелперів спостерігалось їх різке зниження на 1-шу добу на тлі проведення індукційної ІСТ із подальшим поступовим наближенням до групи контролю в обох групах, проте не досягають його. У реципієнтів дослідної групи Т-хелпери залишалися на достовірно нижчому рівні з 30 до 360-ї доби.

Досліджували динаміку І-рег індексу CD4+/CD8+ у сироватці крові пацієнтів дослідної групи та групи порівняння (табл. 5, рис. 5).

За результатами оцінювання змін І-рег індексу відзначалися подібні тенденції, які відповідають змінам відсотків CD3+Т-клітин, зокрема, CD4+Т-хелперам.

Так, протягом першого місяця після трансплантації значно знижувався І-рег індекс щодо контроль-

них значень в обох групах, після чого відбувалося наближення показника до групи контролю, проте не досягав його.

Т-клітинна імунна відповідь є критичною в трансплантаційному імунитеті та основною причиною ускладнень після трансплантації нирки. Незважаючи на застосування нових імуносупресивних режимів, що за останні десятиліття призвело до значного зниження числа випадків гострого Т-клітинного відторгнення, хронічна реакція відторгнення залишається найпоширенішою причиною втрати НТ [5].

Зміни Т-лімфоцитів протягом перших днів після трансплантації нирки можна пояснити дією тимоглобуліну, спрямованою на деплецію насамперед Т-клітин, при цьому можна припустити, що додат-

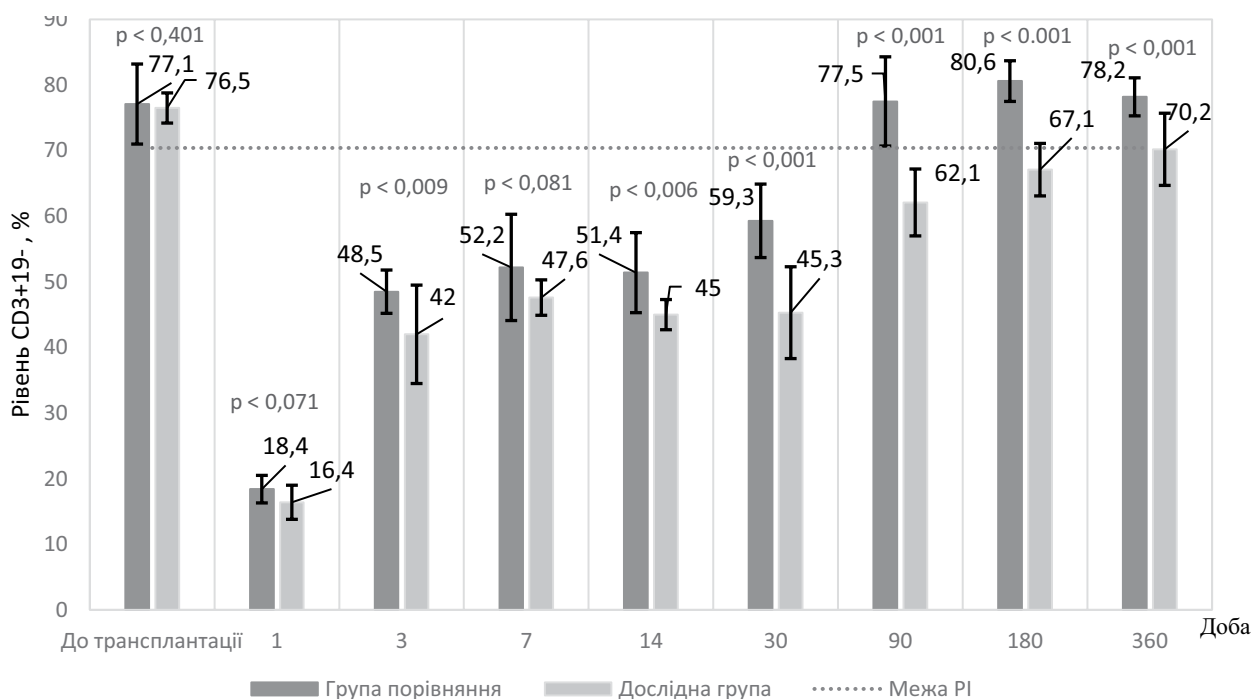


Рис. 2. Динаміка рівнів CD3+19 у сироватці крові пацієнтів дослідної групи та групи порівняння, %

Таблиця 3

Динаміка Т-цитотоксичних CD4-8+ лімфоцитів у пацієнтів дослідної групи та групи порівняння

Кількість днів після трансплантації	Дослідна група					Група порівняння					p
	n	M	SD	min	max	n	M	SD	min	max	
До трансплантації	15	24,1	3,8	18,2	28,9	30	27,2	6,0	18,7	33,3	p<0,118
1	15	8,0	3,0	4,6	13,8	30	8,1	0,6	7,1	9,1	p<0,478
3	15	21,1	3,0	16,7	25,7	30	17,8	3,4	12,6	24,0	p<0,020
7	15	19,3	2,5	14,9	23,1	30	19,9	4,8	13,0	27,4	p<0,374
14	15	19,3	3,8	14,2	25,0	30	24,9	4,1	19,9	31,3	p<0,003
30	15	23,3	4,7	15,1	29,98	30	26,0	2,9	22,4	31,1	p<0,070
90	15	19,4	1,3	17,3	21,2	30	26,3	5,3	20,7	35,5	p<0,001
180	15	20,1	1,4	18,3	21,9	30	28,7	3,8	21,8	34,5	p<0,001
360	15	21,6	1,3	19,4	24,1	30	24,8	3,6	21,4	32,9	p<0,017

кове введення СК посилює дію тимоглобуліну. У дослідній групі спостерігалось більш інтенсивне зниження рівня лімфоцитів, що може бути пов'язано з більш сильним подавленням імунної системи на тлі введення СК. Більш виразне зростання CD45+клітин у групі порівняння після 180-ї доби є ознакою проліферації імунокомпетентних клітин. У I групі пацієнтів рівень CD45+лімфоцитів залишався меншим за рівень групи контролю. Це свідчить про задовільний імуносупресивний ефект.

Т-хелпери та Т-цитотоксичні лімфоцити регулюють алоімунні реакції і можуть набувати фенотип, який може визначатися як толерантним або ефек-

торним. Нижчий відсоток Т-клітин асоціюється з толерантністю завдяки експресії чинників транскрипції та маркерів Т-клітинної активації на тлі гіперекспресії протизапального цитокіна TGF- β . Розвиток толерантності до алоантигенів НТ асоціюється з меншою експресією IFN- γ + на CD4+ Т-хелперах 1-го типу. І навпаки, у пацієнтів із хронічним відторгненням НТ спостерігається більш високий рівень периферичних CD8+Т-клітин із гіперекспресією IL-2 і цитотоксичними властивостями. У толерантних реципієнтів CD8+Т-цитотоксичні лімфоцити не експресують прозапальні цитокіни IL-2, IL-8, IL-13, TGF- або IFN- γ та ці клі-

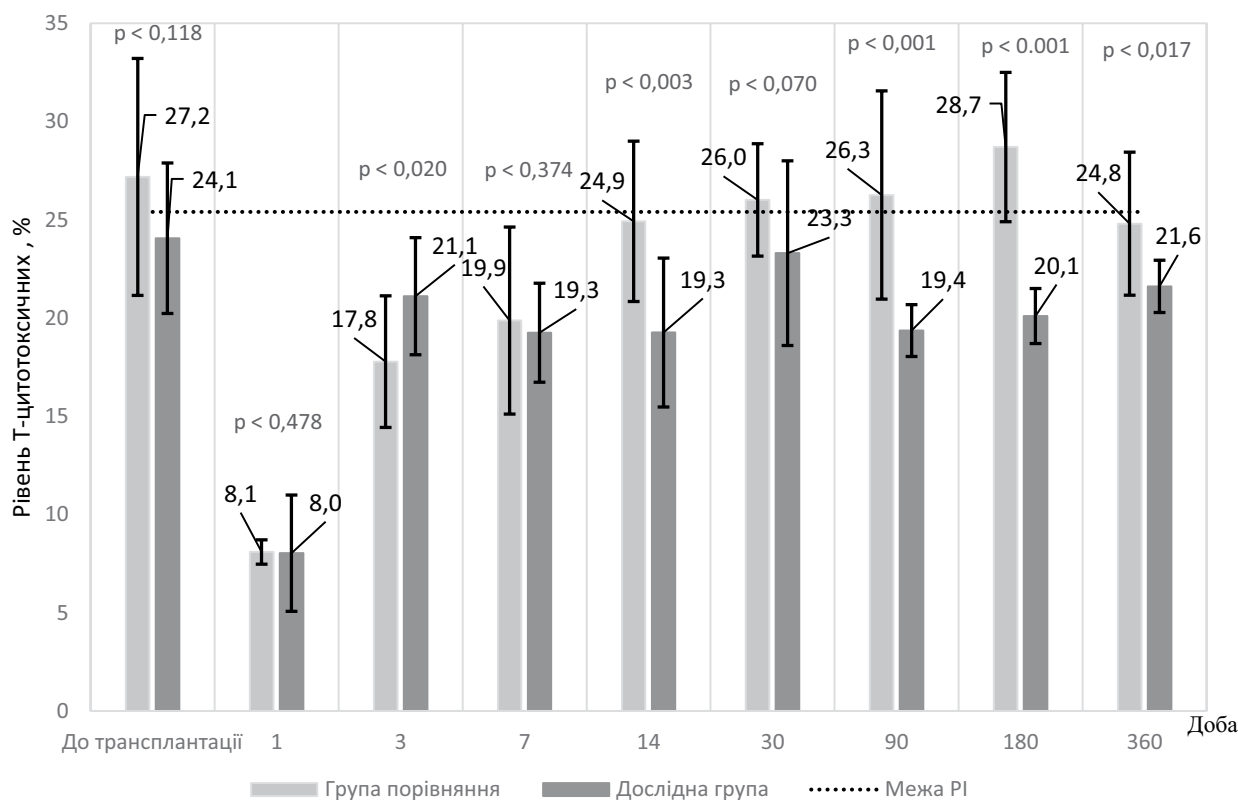


Рис. 3. Динаміка Т-цитотоксичних CD4-8+ лімфоцитів у пацієнтів дослідної групи та групи порівняння

Таблиця 4

Динаміка Т-хелперів CD4+8- лімфоцитів у сироватці крові пацієнтів дослідної групи та групи порівняння

Кількість днів після трансплантації	Дослідна група					Група порівняння					P
	n	M	SD	min	max	n	M	SD	min	max	
До трансплантації	15	52,7	5,02	47,5	60,9	30	48,3	7,09	37,1	60,3	p<0,087
1	15	12,31	2,29	9,2	15,4	30	9,84	1,56	7,5	12,0	p<0,008
3	15	27,2	10,86	18,0	50,5	30	22,02	3,48	17,0	29,6	p<0,07
7	15	32,6	2,05	29,2	35,0	30	39,86	14,75	17,3	57,7	p<0,094
14	15	32,64	1,86	30,0	35,0	30	35,56	8,57	27,2	58,0	p<0,180
30	15	27,7	5,7	16,7	34,0	30	35,1	8,34	29,4	59,0	p<0,021
90	15	31,41	2,3	28,4	34,3	30	44,95	6,54	35,1	57,2	p<0,001
180	15	35,25	2,87	31,4	39,6	30	43,75	5,20	36,5	54,2	p<0,001
360	15	35,05	4,24	31,3	43,2	30	39,39	5,99	32,8	52,1	p<0,054

тини мають гіпореактивний фенотип. Існуючі дані свідчать, що Т-клітини є безпосередніми учасниками регуляції толерантності або алоактивації і дослідження їхнього фенотипу може бути корисним в оцінюванні статусу реципієнта НТ [2].

Останні дослідження показують значущість формування Т-клітинних клонів із певною реорганізацією Т-клітинного рецептора, які відіграють основну роль у Т-клітинному відторгненні. Показано, що реципієнти з цим типом відторгнення мають вищий рівень у клітин FoxP3, Т-хелперних і Т-цитотоксичних субпопуляцій ПК, ніж у реципієнтів НТ без відторгнення. Підвищення рівня цих клітинних субпопуляцій асоціювалося з вищим показником гранзиму В, перфоринів і HLA-DRA. В. Heng та співавт. зазначають, що ймовірність розвитку гострого відторгнення в реципієнтів НАТ збільшується

з 15% до 73%, на тлі позитивного вмісту гранзиму В і перфорину, і знижується до 2%, якщо обидва тести є негативними [6]. Jorritsma та співавт. свідчать, що мРНК гранзиму А значно підвищується в субклінічних і клінічних випадках Т-клітинного відторгнення порівняно з пацієнтами зі стабільним функціонуванням НТ. Причому доказано, що рівні мРНК гранзиму В і перфоринів є диференційними маркерами Т-клітинного відторгнення щодо тубулярного некрозу з чутливістю у 80% і специфічністю у 100% [13].

Імунорегуляторний індекс – співвідношення відсотків Т-хелперів щодо Т-цитотоксичних клітин – CD4+/CD8+ у дослідженнях клітинного імунітету має практично-діагностичне значення. За його рівнем можна зробити висновок про активацію або клітинної, або гуморальної ланок імунітету. Напри-

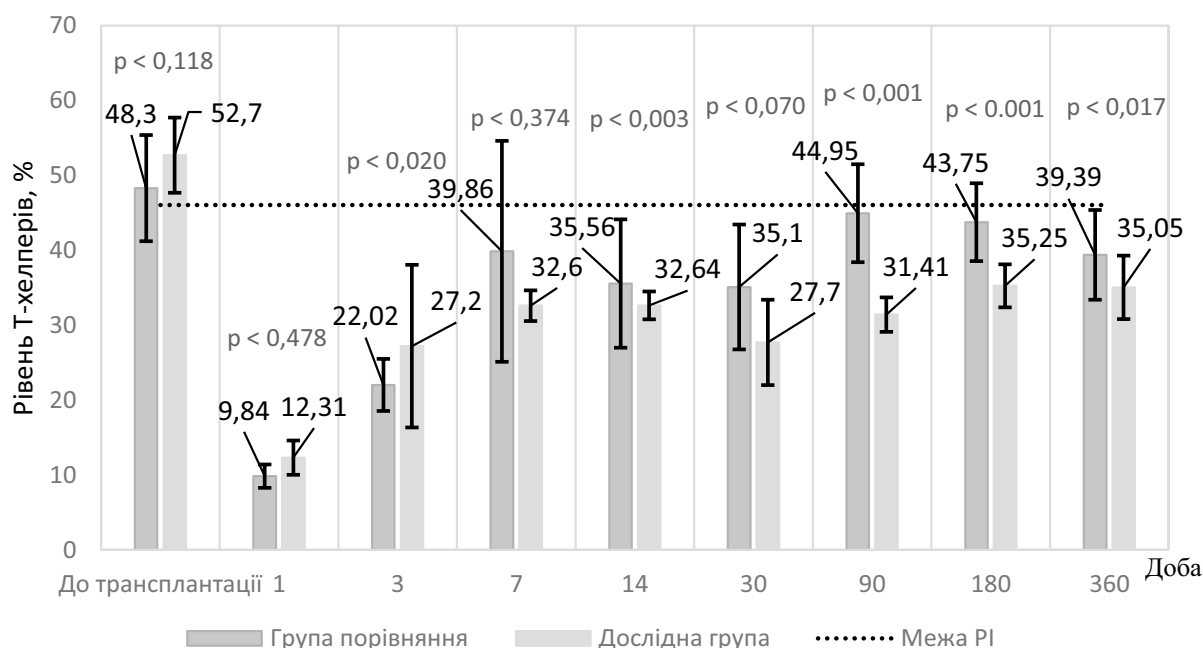


Рис. 4. Динаміка Т-хелперів CD4+8- лімфоцитів у пацієнтів дослідної групи та групи порівняння

Original articles. Urology and gynecology

Таблиця 5

Динаміка імунорегуляторного індексу в пацієнтів дослідної групи та групи порівняння

Кількість днів після трансплантації	Дослідна група					Група порівняння					p
	n	M	SD	min	max	n	M	SD	min	max	
До трансплантації	15	2,3	0,5	1,66	3,34	30	1,9	0,7	1,17	2,87	p<0,140
1	15	1,8	0,7	0,71	2,72	30	1,2	0,1	1,02	1,44	p<0,009
3	15	1,3	0,3	1,02	1,96	30	1,3	0,3	1,06	1,88	p<0,468
7	15	1,2	0,2	1,02	1,79	30	2,0	0,7	1,15	2,81	p<0,142
14	15	1,7	0,3	1,4	2,3	30	1,5	0,5	1,08	2,91	p<0,104
30	15	1,2	0,1	1,03	1,48	30	1,4	0,4	1,08	2,5	p<0,125
90	15	1,6	0,1	1,51	1,81	30	1,8	0,5	1,03	2,26	p<0,168
180	15	1,8	0,3	1,43	2,16	30	1,5	0,23	1,16	1,97	p<0,029
360	15	1,6	0,2	1,39	1,8	30	1,5	0,1	1,52	1,71	p<0,289

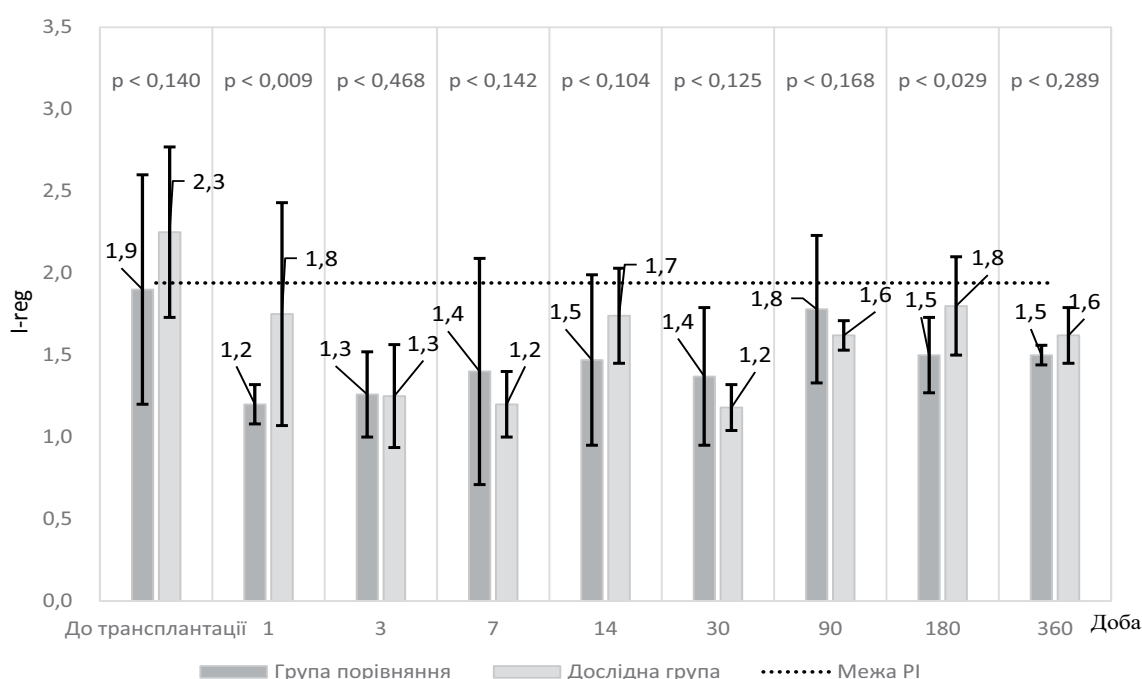


Рис. 5. Динаміка імунорегуляторного індексу в пацієнтів дослідної групи та групи порівняння

клад, при збільшенні його >3,0 ум. од. можна зробити висновок про активацію гуморального ланцюга за аутоімунним типом, а при значеннях <1,0 можна передбачити активацію Т-цитотоксичної ланки, зокрема, проліферацію Т-цитотоксичних клітин, що в трансплантаційному імунітеті є важливим для передбачення Т-клітинної реакції щодо донорських антигенів і Т-клітинного відторгнення.

Перевищення рівня цього показника за межі контролю протягом усього періоду спостереження в жодній групі не виявлено, що є свідченням того, що не відзначено ознак активації гуморальної ланки імунітету, проте низький рівень цього показника в наведеному випадку, зважаючи на нормальний рівень Т-цитотоксичних клітин протягом усього періоду спостереження в усіх групах дослідження, вказує на

ознаки значної дії базової індукційної ІСТ, вплив якої на рівень Т-клітин значно пом'якшується додатковим введенням СК порівняно з групою порівняння.

Висновки

За результатами аналізу імунологічних показників ПК реципієнтів НТ, яким вводили СК, показано відсутність ознак запалення на тканинному рівні та формування алотолерантності в організмі реципієнта, що дає змогу прогнозувати його тривале функціонування в подальшому. Введення СК є чинником, який доповнює формування стійкості щодо ауто- та генетично чужорідних антигенів у пізні терміни після трансплантації. Додаткове введення СК підсилює дію тимоглобуліну і сприяє стабілізації рівня Т-цитотоксичних клітин.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Alelign T, Ahmed MM, Bobosha K, Tadesse Y, Howe R, Petros B. (2018, Mar 5). Kidney Transplantation: The Challenge of Human Leukocyte Antigen and Its Therapeutic Strategies. *J Immunol Res.* 2018; 5986740. doi: 10.1155/2018/5986740. PMID: 29693023; PMCID: PMC5859822.
2. Brouard S, Mansfield E, Braud C, Li L, Giral M, Hsieh SC et al. (2007, Sep 25). Identification of a peripheral blood transcriptional biomarker panel associated with operational renal allograft tolerance. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 104(39): 15448-15453. Epub 2007 Sep 14. doi: 10.1073/pnas.0705834104. PMID: 17873064; PMCID: PMC2000539.
3. Cornell LD, Smith RN, Colvin RB. (2008). Kidney transplantation: mechanisms of rejection and acceptance. *Annu Rev Pathol.* 3: 189-220. doi: 10.1146/annurev.pathmechdis.3.121806.151508. PMID: 18039144.
4. Cucchiari D, Podestà MA, Ponticelli C. (2024, Dec). Pathophysiology of rejection in kidney transplantation. *Expert Rev Clin Immunol.* 20(12): 1471-1481. Epub 2024 Oct 28. doi: 10.1080/1744666X.2024.2421310. PMID: 39467249.
5. Hassanein M, Augustine JJ. (2023, Jul 4). Chronic Kidney Transplant Rejection. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 31747169.
6. Heng B, Li Y, Shi L, Du X, Lai C, Cheng L, Su Z. (2015, Jul). A Meta-analysis of the Significance of Granzyme B and Perforin in Noninvasive Diagnosis of Acute Rejection After Kidney Transplantation. *Transplantation.* 99(7): 1477-1486. doi: 10.1097/TP.0000000000000567. PMID: 25643139.
7. Korobko YYe, Konoplytskiy VS. (2023). Peculiarities of differentiating surgical pathology of the abdominal cavity and pelvic organs in girls using ultrasound. *Paediatric Surgery (Ukraine).* 1(78): 96-102. doi: 10.15574/PS.2023.78.96.
8. Kotenko OG, Matvienkiv AO, Hryhorian MS, Minich AA, Kotenko IO, Mykhailiuk OS. (2023). Tacrolimus-associated sinus obstruction syndrome after liver transplantation from a living related donor. *Paediatric Surgery (Ukraine).* 2(79): 99-104. doi: 10.15574/PS.2023.79.99.
9. Melnichenko MG, Eliy LB. (2017). Estimability of patient condition. *Paediatric Surgery. Ukraine.* 2(55): 102-108. [Мельниченко МГ, Елій ЛБ. (2017). Можливості оцінки стану пацієнта. *Хірургія дитячого віку.* 2(55): 102-108]. doi: 10.15574/PS.2017.55.102.
10. Naik RH, Shawar SH. (2023, Feb 9). Renal Transplantation Rejection. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 31971715.
11. Rendell V, Bath NM, Brennan TV. (2020). Medawar's Paradox and Immune Mechanisms of Fetomaternal Tolerance. *OBM Transplant.* 4(1): 26. Epub 2020 Mar 10. doi: 10.21926/obm.transplant.2001104. PMID: 32582882; PMCID: PMC7314236.
12. Uchida J, Iwai T, Machida Y. (2025). Frailty in kidney transplant recipients. *Int J Urol.* 32(3): 229-238. Epub 2024 Nov 25. doi: 10.1111/iju.15639. PMID: 39582365.
13. Van Ham SM, Heutink KM, Jorritsma T, Bemelman FJ, Strik MC, Vos W et al. (2010, Nov). Urinary granzyme A mRNA is a biomarker to diagnose subclinical and acute cellular rejection in kidney transplant recipients. *Kidney Int.* 78(10): 1033-1040. Epub 2010 Aug 18. doi: 10.1038/ki.2010.274. PMID: 20720522.
14. Voroniak OS, Zohrabian RO. (2020). *Mozhlyvis vykorystannia stovburovykh klitin pry transplantatsii nyrky: eksperymentalni doslidzhennia (ohliad literatury).* Počki. 9(4): 240-248. [Вороняк ОС, Зограб'ян РО. (2020). Можливість використання стовбурових клітин при трансплантації нирки: експериментальні дослідження (огляд літератури). *Нирки.* 9(4): 240-248]. doi: 10.22141/2307-1257.9.4.2020.218239.
15. Voroniak O, Zograbyan R. (2022). The first experience of cord blood stem cells application in kidney transplantation: A descriptive study. *Ukr J Nephrol Dial.* 3(75): 34-42. doi: 10.31450/ukrjnd.3(75).2022.05.
16. Voroniak A, Zograbyan R. (2022, Feb). The Opportunity of Stem Cells Application in Kidney Transplantation: Clinical Studies (review). *KIDNEYS.* 10; 4: 229-236, doi: 10.22141/2307-1257.10.4.2021.247897.

Відомості про авторів:

Вороняк Олексій Сергійович – лікар-хірург-трансплантолог, н.с. відділення трансплантації нирки ННЦХТ ім. О.О. Шалімова НАМН України. Адреса: м. Київ, вул. Акад. Шалімова, 30. <https://orcid.org/0000-0001-7188-5596>.

Салютін Руслан Вікторович – медичний директор ННЦХТ ім. О.О. Шалімова НАМН України. Адреса: м. Київ, вул. Акад. Шалімова, 30. <https://orcid.org/0000-0002-2940-1313>.

Стаття надійшла до редакції 30.12.2024 р., прийнята до друку 18.03.2025 р.