

А.Т. ЩАСТНЫЙ, А.С. ОСОЧУК,
А.Ф. МАРЦИНКЕВИЧ, С.С. ОСОЧУК



ВЛИЯНИЕ ТАКРОЛИМУСА НА ДИНАМИКУ ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА В РАННИЕ СРОКИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Витебский государственный медицинский университет, г. Витебск,
Республика Беларусь

Цель. Изучить влияние такролимуса на динамику изменений некоторых показателей клеточного иммунитета после пересадки почки у мужчин и женщин.

Материалы и методы. В исследование включено 28 человек обоего пола (15 мужчин и 13 женщин второго периода зрелого возраста (36–60 лет – мужчины и 36–55 лет – женщины)) с пересадкой почки в связи с хронической почечной недостаточностью. Осуществлялся забор венозной крови при поступлении (перед операцией), после операции (перед первым назначением такролимуса), через 24 часа и на 7-е сутки после операции пересадки почки. Забранную кровь исследовали на проточном цитометре в течение не более 4 часов после её забора.

Результаты. У женщин с хронической почечной недостаточностью в предоперационном периоде количество дендритных клеток ниже, чем у мужчин. После трансплантации почки выявлено снижение количества дендритных клеток миелоидного и лимфоидного ряда, снижение количества общих Т-лимфоцитов за счет Т-хелперов и увеличение количества натуральных киллеров. Применение такролимуса вернуло количество общих Т-лимфоцитов к дооперационным значениям за счет Т-хелперов и уменьшило количество натуральных киллеров, увеличило количество пре-В и В-лимфоцитов.

Заключение. Обнаруженные динамические изменения показателей клеточного иммунитета после трансплантации почки могут являться благоприятными для приживаемости трансплантата. Однако обращает на себя внимание рост количества CD3+CD4+ после назначения такролимуса, а также рост содержания CD19, требующие дальнейших исследований для отнесения выявленных эффектов к позитивным или негативным.

Ключевые слова: такролимус, трансплантация почки, дендритные клетки, натуральные киллеры, Т-лимфоциты, В-лимфоциты

Objective. To study the effect of tacrolimus on the dynamics of changes in some parameters of cellular immunity after kidney transplantation in men and women.

Methods. The study included people (n=28) of both sexes (15 men and 13 women of the second period of adulthood (36–60 years – men and 36–55 years – women)) with kidney transplantation due to chronic renal failure. Venous blood was taken at admission (before surgery), after surgery (before the first appointment of tacrolimus), 24 hours and 7 days after kidney transplantation. For flow cytometer analysis, samples were processed in the first 4 hours after the collection.

Results. In women with chronic renal failure in the preoperative period, the number of dendritic cells is lower than in men. After kidney transplantation, a decrease of the number of myeloid and lymphoid dendritic cells, a decrease of the number of total T-lymphocytes due to T-helpers, and an increase of the number of natural killers have been revealed. The application of tacrolimus returned the number of total T-lymphocytes to preoperative values due to T-helpers and reduced the number of natural killers, increased the number of pre-B and B-lymphocytes.

Conclusion. The observed dynamic changes in cellular immunity parameters after kidney transplantation may be favorable for graft survival. However, the increase of the number of CD3 + CD4 + after the appointment of tacrolimus, as well as the increase of the content of CD19, requires further research to classify the identified effects as positive or negative.

Keywords: tacrolimus, kidney transplantation, dendritic cells, natural killers, T-lymphocytes, B-lymphocytes

Novosti Khirurgii. 2022 Sep-Oct; Vol 30 (5): 434–439

The articles published under CC BY NC-ND license

The Effect of Tacrolimus on the Dynamics of Changes in the Parameters of Cellular Immunity in the Early Stages after Kidney Transplantation

A.T. Shchastny, A.S. Osouchuk, A.F. Martsinkevich, S.S. Osouchuk



Научная новизна статьи

Выявлены гендерные отличия у пациентов с хронической почечной недостаточностью в содержании дендритных клеток, которые нивелируются после пересадки почки. Следствием трансплантации почки явилось снижение количества дендритных клеток миелоидного и лимфоидного ряда, а также количества общих Т-лимфоцитов за счет Т-хелперов и увеличение количества натуральных киллеров. Под действием такролимуса количество общих

Т-лимфоцитов вернулось к дооперационным значениям за счет Т-хелперов, снизилось количество натуральных киллеров, а также увеличилось количество пре-В и В-лимфоцитов.

What this paper adds

Gender differences in dendritic cell population in patients with chronic renal failure which are leveled after kidney transplantation have been revealed. Kidney transplantation resulted in a decrease of the number of myeloid and lymphoid dendritic cells, as well as of the number of total T-lymphocytes due to T-helpers, and an increase of the number of natural killers. Under the influence of tacrolimus, the number of total T-lymphocytes has returned to preoperative values due to T-helpers, the number of natural killers has decreased, and the number of pre-B and B-lymphocytes has also increased.

Введение

Такролимус является одним из препаратов, входящих в комплекс обязательной фармакотерапии после пересадки органов [1]. По механизму действия он относится к ингибиторам кальциневрина, реализующего свою активность посредством связывания с рецепторами (FK506-binding protein — FKBP) с образованием комплекса, ингибирующего кальциневрин-фосфатазу, необходимую для переноса нуклеарного фактора активированных Т-лимфоцитов в ядро [2]. Результатом его действия является снижение активности и пролиферации CD4⁺ (Т-хелперов) и в том числе снижение продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ2, ИЛ3, ИЛ4, ИЛ5, ФНО, интерферона-гамма) [3]. К сожалению, в литературе отсутствует информация о влиянии такролимуса на дендритные клетки при трансплантации почки, а следовательно, и на процесс антигенпрезентации.

Недавние исследования показали, что фармакокинетика такролимуса обладает расовыми и гендерными отличиями [4]. Выявленные отличия объясняются вариабельностью строения CYP3A5 и полиморфизмом гена, кодирующего структуру АТФ-связывающего кассетного транспортера В1 (ABCB1), участвующих в элиминации такролимуса из кровотока и, таким образом, определяющих его концентрацию и длительность циркуляции в крови [5].

Целью нашего исследования было определение влияния такролимуса на динамику изменений клеточного состава крови после пересадки почки у мужчин и женщин.

Материалы и методы

Работа выполнена в рамках ГПНИ «Трансляционная медицина», подпрограмма 4.2 «Фундаментальные аспекты медицинской науки», задание 3.37 «Изучить состояние липид-транспортной и иммунной систем пациентов с пересадкой почки и обосновать подходы к их коррекции», № госрегистрации 20220305 от 16.03.2022.

Для достижения поставленной цели были обследованы 28 человек обоего пола. В целях

нивелирования возможных возрастных отличий в группу обследованных включены 15 мужчин и 13 женщин второго периода зрелого возраста (36–60 лет — мужчины и 36–55 лет — женщины) с пересадкой почки в связи с хронической почечной недостаточностью. Кровь для исследований забирали в «Минском научно-практическом центре хирургии, трансплантологии и гематологии» в вакутайнеры с ЭДТА при поступлении (перед операцией), после операции (перед первым назначением такролимуса), через 24 часа и на 7-е сутки после операции пересадки почки. Забранную кровь исследовали на проточном цитометре в течение не более 4 часов после ее забора.

Субпопуляции лимфоцитов и дендритные клетки определяли методом многоцветной проточной цитофлуориметрии на аппарате FACSLyric («Becton Dickinson», США), оснащенном тремя лазерами: 488 нм, 633 нм и 405 нм. Сбор и анализ данных проводили в рабочей программе FACSuite (v.5.1).

Настройку проточного цитометра выполняли с использованием калибровочной системы FC Beads 5-color kit и FC Beads 7-color kit (Becton & Dickinson).

Стабильность работы прибора оценивали с помощью калибровочной системы Cytometer Setup and Tracking.

Для подсчета субпопуляций лимфоцитов и определения дендритных клеток использовали моноклональные антитела: CD3 (FITC, Ex Bio), CD11c (PE, Beckman Coulter), CD56 (PerCP, Ex Bio), CD123 (PE Cy-7, Ex Bio), CD8 (APC, Beckman Coulter), CD4 (APC Cy-7, Ex Bio), CD19 (APC Cy-7, Ex Bio), CD14 (Pacific Blue, Beckman Coulter), HLA-DR (Krome Ornge, Beckman Coulter), CD45 (BV605, Biolegend).

В исследовании использовались клетки периферической крови. Моноклональные антитела добавляли в соответствии с инструкциями фирм-производителей. Инкубацию проводили в фосфатно-солевом буфере с 1% ЭТС в темноте при +4°C в течение 25 минут. Лизис эритроцитов после инкубации проводили лизирующим раствором с NH₄Cl гита с последующей отмывкой фосфатно-солевым буфером (ФСБ). Для загрузки образца к клеточному осадку добавляли 250 мкл ФСБ.

Для анализа загружали не менее 50 событий в регион плазматоидных дендритных клеток.

Статистический анализ данных выполнен при помощи пакета прикладных программ R version 4.0.5 (2021-03-31).

Соответствие закону нормального распределения оцениваемых показателей проверяли по критерию Шапиро-Уилка, и при условии гауссовского распределения для сравнения использовались методы параметрической статистики, в обратном случае — непараметрические методы. Парное сравнение проводили на основании критерия Стьюдента или критерия Вилкоксона-Манна-Уитни. Множественное сравнение выполняли при помощи ANOVA (в случае гетерогенности дисперсий исследуемых признаков применяли поправку Уэлча) или Н-критерия Краскела-Уоллиса. Анализ *post hoc* выполняли согласно критерию Тьюки или Н-критерию Краскела-Уоллиса в модификации Данна с поправкой на множественные сравнения по методу Бенджамини-Иекутиели.

Анализ повторных измерений проводился при помощи линейных моделей со смешанными эффектами [6], где фиксированным фактором считали период операции и пол пациента, а случайным — идентификатор пациента. Оценка значимости отличий между уровнями фактора (период и пол) проводилась посредством построения контрастов линейной модели [8].

Корреляционный анализ проводили с использованием метода Спирмена.

Результаты и обсуждение

Анализ клеточного состава крови мужчин и женщин выявил статистически значимые отличия лишь в содержании дендритных клеток миелоидного ряда (DC1, $p=0,02$, таблица) у пациентов до пересадки почки.

В остальные сроки исследований изучаемых показателей, в том числе и после назначения такролимуса, статистически значимых гендерных отличий не выявлено. Таким образом, описанные М. Kathleen и соавторами гендерные фармакокинетические отличия в отношении количества определяемых клеток не выявлены.

Оценка динамики изменений количества DC1 и DC2 показала, что операция пересадки почки приводит к статистически значимому снижению их содержания во все сроки проведенных исследований ($p<0,001$, таблица). Результат совпадает с опубликованными ранее данными указывавшими на снижение количества дендритных клеток после операции пересадки почки [9]. Механизм снижения количества DC до конца не известен и может обуславливаться как стрессорным выделением глюкокортикоидов, так и фармакотерапией в до- и послеоперационном периодах. О при-

Таблица

Показатель	До операции	Перед приемом такролимуса	24 часа	7-е сутки
DC1	0,92±0,48	0,24±0,26	0,29±0,19	0,29±0,23
Миелоидные клетки	мужчины 1,10±0,42	женщины 0,69±0,47 $p=0,02$	$P_0<0,001$	$P_0<0,001$
DC2	0,05±0,05	0,01±0,02	0,01±0,02	0,01±0,01
Лимфоидные клетки		$P_0<0,001$	$P_0<0,001$	$P_0<0,001$
DC2/DC1	0,06±0,06	0,06±0,09	0,03±0,07	0,07±0,11
CD3	79,65±8,35	64,68±16,18	71,86±14,57	79,86±10,81
Общие Т-лимфоциты		$P_0<0,001$	$P_0=0,0064$ $P_1=0,0274$	$P_1<0,001$ $P_2=0,014$
CD 19	8,84±5,19	12,50±6,51	16,96±5,74	13,22±8,04
Пре-В и В-лимфоциты			$P_0<0,001$ $P_1=0,022$	$P_0=0,016$
CD56	12,73±7,76	22,56±13,43	8,73±5,41	6,77±4,17
Натуральные киллеры (NK)		$P_0<0,001$	$P_1<0,001$	$P_0=0,029$ $P_1<0,001$
CD3+CD4+ Т-хелперы	47,93±7,86	33,20±10,25	43,03±10,92	49,69±9,99
		$P_0<0,001$	$P_1<0,001$	$P_1<0,001$ $P_2=0,013$
CD3+CD8+Т-киллеры	29,14±8,69	29,02±11,59	28,11±9,24	27,77±9,47
CD3+HLA-DR+ Активированные Т-лимфоциты	5,71±4,90	5,55±4,14	6,27±4,55	6,25±5,14

Примечание: P_0 — до операции, P_1 — перед приемом такролимуса, P_2 — 24 часа.

частности к снижению их количества глюкокортикоидов говорится в работе [10]. Однако, учитывая, что количество DC уменьшалось после операционного вмешательства и не отличалось в последующие сроки исследований, можно заключить, что введенный после операции такролимус не оказывал влияния на данный показатель. Учитывая, что DC являются ключом к приживаемости трансплантата [11, 12], можно заключить, что выявленное снижение их количества является позитивным в контексте прогноза приживания пересаженного органа.

Анализ полученных нами результатов показывает, что трансплантация почки снижает содержание CD3 (общие Т-лимфоциты) за счет CD3+CD4+ (Т-хелперы) ($p<0.001$), а введение такролимуса увеличивает их содержание по сравнению с ранним послеоперационным периодом через 24 часа и на 7-е сутки, что не согласуется с представленной ранее информацией [3]. Однако популяция клеток CD4+ (Т-хелперы) неоднородна и может увеличиваться под действием такролимуса за счет их регуляторного пула [13], что может объяснять полученный результат. Авторы статьи считают, что рост регуляторного пула является позитивным признаком. Однако окончательные выводы можно сделать после проведения дополнительных исследований.

Оценка содержания пре-В и В-лимфоцитов (CD19) показала, что операционное вмешательство не оказало влияния на их величину. Однако применение такролимуса статистически значимо увеличивало его по сравнению с предоперационным периодом и ранним послеоперационным периодом ($p<0.001$ и $p=0.022$ соответственно) через 24 часа после операции и по сравнению с дооперационным периодом на 7-е сутки ($p=0.016$). Выявленный факт можно расценить как негативный, поскольку высокое содержание В-лимфоцитов способно вызвать острое антителозависимое отторжение пересаженного органа, связанное с реакцией В-лимфоцитов на антигены групп крови [14]. Однако на 7-е сутки заканчивается критический период для острого отторжения органа, связанного с антигенами групп крови [14], и количество CD19 не отличалось от предыдущего срока исследований, вероятно, пациенты вошли в состояние так называемой «аккомодации» с меньшей вероятностью отторжения органа [15]. Вместе с тем выявленный факт увеличения количества CD19 после назначения такролимуса требует более пристального внимания и дальнейшего изучения.

Оценка изменений содержания натуральных киллеров (NK, CD56) показала, что операция пересадки почки статистически значимо увеличивала их количество ($p<0.001$), но первый

прием такролимуса статистически значимо снизил их содержание по сравнению с послеоперационным исследованием ($p<0.001$), а применение такролимуса в течение 7 дней снизило их содержание как по сравнению с 24 -часовым исследованием ($p<0.001$), так и по сравнению с предоперационным исследованием ($p=0.029$). В периодической печати отсутствует информация о влиянии такролимуса на количество NK-клеток, однако некоторые исследования свидетельствуют о способности ингибиторов кальциневрина, и в частности циклоспорина А, снижать активность пролиферации этих клеток [16]. Наше исследование указывает на способности такролимуса снижать количество NK-клеток. Учитывая способность CD56 принимать участие в отторжении органа [17, 18], полученный результат можно расценивать как позитивный. Однако снижение количества NK-клеток ассоциировано и с повышением восприимчивости к вирусным инфекциям, а также к онкологическим заболеваниям [16], что говорит о необходимости дополнительных исследований по выяснению взаимосвязи количества этих клеток и сопутствующих им заболеваний.

Таким образом, на основании представленных данных можно сделать следующие выводы:

- 1) у пациентов с хронической почечной недостаточностью определяются гендерные отличия по содержанию дендритных клеток, не определяющиеся после операции;
- 2) операция пересадки почки снижает количество дендритных клеток миелоидного и лимфоидного ряда, а также количество общих Т-лимфоцитов за счет Т-хелперов и увеличивает количество натуральных киллеров;
- 3) применение такролимуса не выявило гендерных отличий, вернуло количество общих Т-лимфоцитов к дооперационным значениям за счёт Т-хелперов и уменьшило количество натуральных киллеров, а также увеличило количество CD19.

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Работа выполнялась в рамках ГПНИ «Трансляционная медицина», подпрограмма 4.2 «Фундаментальные аспекты медицинской науки», задание 3.37 «Изучить состояние липид-транспортной и иммунной систем пациентов с пересадкой почки и обосновать подходы к их коррекции», № госрегистрации 20220305 от 16.03.2022. Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов авторы не получали.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Одобрение комитета по этике

Исследование одобрено этическим комитетом Витебского государственного медицинского университета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клим Ф, Набоков АВ. Такролимус в базовой иммуносупрессии после трансплантации почки: практические рекомендации по применению. *Нефрология*. 2007;11(4):95-98. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2007-11-4-95-98>
2. Liu J, Farmer JD Jr, Lane WS, Friedman J, Weissman I, Schreiber SL. Calcineurin is a common target of cyclophilin-cyclosporin A and FKBP-FK506 complexes. *Cell*. 1991;66(4):807-15. doi:10.1016/0092-8674(91)90124-h
3. Stuetz A, Grassberger M, Meingassner JG. Pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981)--preclinical pharmacologic profile and skin selectivity. *Semin Cutan Med Surg*. 2001;20(4):233-41. doi:10.1053/sder.2001.29066
4. Tornatore KM, Meaney CJ, Attwood K, Brazeau DA, Wilding GE, Consiglio JD, Gundroo A, Chang SS, Gray V, Cooper LM, Venuto RC. Race and sex associations with tacrolimus pharmacokinetics in stable kidney transplant recipients. *Pharmacotherapy*. 2022;42(2):94-105. doi:10.1002/phar.
5. He Y, Ma Y, Fu Q, Liang J, Yu X, Huang H, Zhong L, Huang B. The CYP3A5 and ABCB1 Gene Polymorphisms in Kidney Transplant Patients and Establishment of Initial Daily Tacrolimus Dosing Formula. *Ann Pharmacother*. 2022;56(4):393-400. doi:10.1177/
6. Бунак ВВ. Выделение этапов онтогенеза и хронологические границы возрастных периодов. В кн: Бунак ВВ. Советская педагогика. 1965;11:105-19.
7. Bates D, Machler M, Bolker B, Walker S. Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. *J. Stat. Softw*. 2015;67(1):1-48. doi: 10.18637/jss.v067.i01
8. Searle SR, Speed FM, Milliken GA. Population Marginal Means in the Linear Model: An Alternative to Least Squares Means. *Am. Stat.* 1980;34(4):216-21. doi:10.1080/00031305.1980.10483031
9. Hesselink DA, Vaessen LM, Hop WC, Schoordijk W, Ijzermans JN, Baan CC, Weimar W. The effects of renal transplantation on circulating dendritic cells. *Clin Exp Immunol*. 2005;140(2):384-93. doi:10.1111/j.1365-2249.2005.02755.x
10. Shodell M, Siegal FP. Corticosteroids depress IFN-alpha-producing plasmacytoid dendritic cells in human blood. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(3):446-48. doi:10.1067/mai.2001.117928.
11. Roelen DL, Schuurhuis DH, van den Boogaardt DE, Koekkoek K, van Miert PM, van Schip JJ, Laban S, Rea D, Melief CJ, Offringa P, Ossendorp F, Claas FH. Prolongation of skin graft survival by modulation of the alloimmune response with alternatively activated dendritic cells. *Transplantation*. 2003;76(11):1608-15. doi:10.1097/01.TP.0000086340.30817.BA
12. Miranda V, Berton I, Read J, Cook T, Smith J, Dorling A, van Lechler R. Modified dendritic cells co-expressing self and allogeneic major histocompatibility complex molecules: an efficient way to induce indirect

- pathway regulation. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(4):987-97. doi:10.1097/01.asn.0000119575.98696.1d.
13. Kogina K, Shoda H, Yamaguchi Y, Tsuno NH, Takahashi K, Fujio K, Yamamoto K. Tacrolimus differentially regulates the proliferation of conventional and regulatory CD4(+) T cells. *Mol Cells*. 2009;28(2):125-30. doi:10.1007/s10059-009-0114-z
14. Hirose T, Iwami D, Hotta K, Sasaki H, Higuchi H, Shinohara N. Percentage of CD19+ Cells in Peripheral Blood Lymphocytes After Rituximab-Based Desensitization as a Predictor of Acute Antibody-Mediated Rejection in ABO-Incompatible Kidney Transplantation. *Transplant Proc*. 2019;51(5):1382-86. doi:10.1016/j.transproceed.2019.01.127
15. Takahashi K, Saito K. ABO-incompatible kidney transplantation. *Transplant Rev (Orlando)*. 2013;27(1):1-8. doi:10.1016/j.trre.2012.07.003
16. Wai LE, Fujiki M, Takeda S, Martinez OM, Krams SM. Rapamycin, but not cyclosporine or FK506, alters natural killer cell function. *Transplantation*. 2008;85(1):145-49. doi:10.1097/01.tp.0000296817.28053.7b.
17. Kitchens WH, Uehara S, Chase CM, Colvin RB, Russell PS, Madsen JC. The changing role of natural killer cells in solid organ rejection and tolerance. *Transplantation*. 2006;81(6):811-17. doi:10.1097/01.tp.0000202844.33794.0e
18. Miyairi S, Baldwin WM 3rd, Valujskikh A, Fairchild RL. Natural Killer Cells: Critical Effectors During Antibody-mediated Rejection of Solid Organ Allografts. *Transplantation*. 2021;105(2):284-90. doi:10.1097/TP.0000000000003298

REFERENCES

1. Kliem V, Nabokov AV. Tacrolimus in base immunosuppression after renal transplantation: reasons, dosing and management. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2007;11(4):95-98. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2007-11-4-95-98>
2. Liu J, Farmer JD Jr, Lane WS, Friedman J, Weissman I, Schreiber SL. Calcineurin is a common target of cyclophilin-cyclosporin A and FKBP-FK506 complexes. *Cell*. 1991;66(4):807-15. doi:10.1016/0092-8674(91)90124-h
3. Stuetz A, Grassberger M, Meingassner JG. Pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981)--preclinical pharmacologic profile and skin selectivity. *Semin Cutan Med Surg*. 2001;20(4):233-41. doi:10.1053/sder.2001.29066
4. Tornatore KM, Meaney CJ, Attwood K, Brazeau DA, Wilding GE, Consiglio JD, Gundroo A, Chang SS, Gray V, Cooper LM, Venuto RC. Race and sex associations with tacrolimus pharmacokinetics in stable kidney transplant recipients. *Pharmacotherapy*. 2022;42(2):94-105. doi:10.1002/phar.
5. He Y, Ma Y, Fu Q, Liang J, Yu X, Huang H, Zhong L, Huang B. The CYP3A5 and ABCB1 Gene Polymorphisms in Kidney Transplant Patients and Establishment of Initial Daily Tacrolimus Dosing Formula. *Ann Pharmacother*. 2022;56(4):393-400. doi:10.1177/
6. Bunak VV. Allocation of stages of ontogenesis and chronological boundaries of age periods. In book: Bunak VV. Sovetskaja pedagogika. 1965;11:105-119. (In Russ.)
7. Bates D, Machler M, Bolker B, Walker S. Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. *J. Stat. Softw*. 2015; 67(1):1-48. doi: 10.18637/jss.v067.i01
8. Searle SR, Speed FM, Milliken GA. Population Marginal Means in the Linear Model: An Alternative

to Least Squares Means. *Am. Stat.* 1980; 34(4): 216-21. doi: 10.1080/00031305.1980.10483031

9. Hesselink DA, Vaessen LM, Hop WC, Schoordijk W, Ijzermans JN, Baan CC, Weimar W. The effects of renal transplantation on circulating dendritic cells. *Clin Exp Immunol.* 2005;140(2):384-93. doi:10.1111/j.1365-2249.2005.02755.x

10. Shodell M, Siegal FP. Corticosteroids depress IFN- α -producing plasmacytoid dendritic cells in human blood. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(3):446-48. doi:10.1067/mai.2001.117928.

11. Roelen DL, Schuurhuis DH, van den Boogaardt DE, Koekkoek K, van Miert PM, van Schip JJ, Laban S, Rea D, Melief CJ, Offringa P, Ossendorp F, Claas FH. Prolongation of skin graft survival by modulation of the alloimmune response with alternatively activated dendritic cells. *Transplantation.* 2003;76(11):1608-15. doi:10.1097/01.TP.0000086340.30817.BA

12. Miranda V, Berton I, Read J, Cook T, Smith J, Dorling A, van Lechler R. Modified dendritic cells co-expressing self and allogeneic major histocompatibility complex molecules: an efficient way to induce indirect pathway regulation. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(4):987-97. doi:10.1097/01.asn.0000119575.98696.1d.

13. Kogina K, Shoda H, Yamaguchi Y, Tsuno NH, Takahashi K, Fujio K, Yamamoto K. Tacrolimus differentially regulates the proliferation of conventional and regulatory CD4(+) T cells. *Mol Cells.* 2009;28(2):125-

30. doi:10.1007/s10059-009-0114-z

14. Hirose T, Iwami D, Hotta K, Sasaki H, Higuchi H, Shinohara N. Percentage of CD19⁺ Cells in Peripheral Blood Lymphocytes After Rituximab-Based Desensitization as a Predictor of Acute Antibody-Mediated Rejection in ABO-Incompatible Kidney Transplantation. *Transplant Proc.* 2019;51(5):1382-86. doi:10.1016/j.transproceed.2019.01.127

15. Takahashi K, Saito K. ABO-incompatible kidney transplantation. *Transplant Rev (Orlando).* 2013;27(1):1-8. doi:10.1016/j.trre.2012.07.003

16. Wai LE, Fujiki M, Takeda S, Martinez OM, Krams SM. Rapamycin, but not cyclosporine or FK506, alters natural killer cell function. *Transplantation.* 2008;85(1):145-49. doi:10.1097/01.tp.0000296817.28053.7b.

17. Kitchens WH, Uehara S, Chase CM, Colvin RB, Russell PS, Madsen JC. The changing role of natural killer cells in solid organ rejection and tolerance. *Transplantation.* 2006;81(6):811-17. doi:10.1097/01.tp.0000202844.33794.0e

18. Miyairi S, Baldwin WM 3rd, Valujskikh A, Fairchild RL. Natural Killer Cells: Critical Effectors During Antibody-mediated Rejection of Solid Organ Allografts. *Transplantation.* 2021;105(2):284-90. doi:10.1097/TP.0000000000003298

Адрес для корреспонденции

210009, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27,
Витебский государственный
медицинский университет,
кафедра госпитальной хирургии
с курсом ФПК и ПК,
тел.: +375-29-595-04-03,
e-mail: aos19950207@gmail.com,
Осочук Александр Сергеевич

Address for correspondence

210009, Republic of Belarus,
Vitebsk, ave. Frunze, 27,
Vitebsk State Medical University,
Department of Hospital Surgery
with the Course of Advanced Training,
tel. +375-29-595-04-03,
e-mail: aos19950207@gmail.com,
Osouchuk Alexander S.

Сведения об авторах

Шастный Анатолий Тадеушевич, д.м.н., профессор, ректор Витебского государственного медицинского университета, г. Витебск, Республика Беларусь. <https://orcid.org/0000-0003-2796-4240>

Осочук Александр Сергеевич, аспирант кафедры госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь. <https://orcid.org/0000-0002-5942-3601>

Марцинкевич Александр Францевич, к.б.н., доцент кафедры общей и клинической биохимии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь. <https://orcid.org/0000-0003-3655-4489>

Осочук Сергей Стефанович, д.м.н., профессор, заведующий НИЛ ВГМУ, Витебский государственный медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь. <https://orcid.org/0000-0003-2074-3832>

Information about the authors

Shchastny Anatoly Tadeushevich, MD, Professor, Rector of the Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus. <https://orcid.org/0000-0003-2796-4240>

Osouchuk Aleksandr Sergeevich, Post-Graduate Student of the Department of Hospital Surgery with the Course of Advanced Training, Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus. <https://orcid.org/0000-0002-5942-3601>

Martsinkevich Alexander Frantsevich, PhD, Associate Professor of the Department of General and Clinical Biochemistry with the Course of Advanced Training, Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus. <https://orcid.org/0000-0003-3655-4489>

Osouchuk Sergey Stefanovich, MD, Professor, Head of the Research Laboratory of VSMU, Vitebsk State Medical University. Vitebsk, Republic of Belarus. <https://orcid.org/0000-0003-2074-3832>

Информация о статье

Поступила 13 июля 2022 г.
Принята в печать 15 сентября 2022 г.
Доступна на сайте 31 октября 2022 г.

Article history

Arrived: 13 July 2022
Accepted for publication: 15 September 2022
Available online: 31 October 2022