DOI: 10.15825/1995-1191-2020-1-40-49

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА ЛИМФОЦИТОВ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ МОНОНУКЛЕАРОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК ДО И ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Д.В. Артемов, А.Б. Зулькарнаев, А.В. Ватазин

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

Цель: проанализировать особенности субпопуляционного состава лимфоцитов и функциональной активности мононуклеаров периферической крови у больных хронической болезнью почек старшей возрастной группы. **Материалы и методы.** В исследование включены пациенты (n = 21) с хронической болезнью почек (ХБП) старше 55 лет, которым была выполнена аллотрансплантация почки (АТП) от субоптимальных доноров. Средний возраст составил 61,4 ± 4,5 года (от 55 до 69). Коморбидный фон оценивали по шкале CIRS-G, среднее количество баллов – 13,6 ± 5,09. Группу сравнения сформировали из 21 добровольца 55–70 лет без острых воспалительных заболеваний и признаков ХБП. Средний возраст составил 61,1 ± 4,4 года, среднее количество баллов по шкале CIRS-G – 12,11 ± 6,04. У всех участников исследования определяли субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови методом проточной цитометрии. Для оценки функционального состояния мононуклеаров периферической крови использовали метод витальной компьютерной лазерной цитоморфометрии. Оценивали показатель функциональной активности (ПФА) ядра клеток, который позволяет косвенно судить о степени функциональной активности клетки. **Результаты.** У больных ХБП до АТП отмечено уменьшение доли CD4-клеток ($p = 0,009$), увеличение доли CD8-клеток ($p = 0,02$), уменьшение отношения CD4/CD8 ($p = 0,017$), увеличение доли естественных киллеров ($p = 0,025$) по сравнению со здоровыми добровольцами. При этом снижение общей доли CD3-клеток, увеличение экспрессии HLA-DR CD3-клетками и увеличение доли В-клеток было статистически незначимо: $p = 0,137$, $p = 0,072$ и $p = 0,135$ соответственно. На пятые сутки после АТП доля CD3-клеток увеличивалась ($p = 0,017$) главным образом за счет роста доли CD4-клеток ($p = 0,002$) по сравнению с показателем до АТП. Также увеличилось содержание естественных киллеров ($p = 0,002$) и экспрессия HLA-DR на CD3-клетках ($p < 0,0001$). Увеличение доли CD8-клеток, отношения CD4/CD8 и снижения доли В-клеток было статистически незначимо: $p = 0,439$, $p = 0,277$ и $p = 0,236$ соответственно. У больных ХБП до АТП отмечено снижение ПФА по сравнению со здоровыми добровольцами ($p = 0,0138$). После АТП этот показатель значительно увеличился по сравнению со значением до АТП ($p < 0,0001$) и превысил значение ПФА у здоровых добровольцев ($p < 0,0001$). У здоровых добровольцев не было отмечено значимой связи функциональной активности мононуклеаров периферической крови с возрастом ($r = –0,263$ [95%ДИ –0,6236; 0,1907], $p = 0,264$, $r^2 = 0,069$). В то же время у больных ХБП мы отметили значимую отрицательную зависимость ПФА от возраста: $r = –0,52$ [95%ДИ –0,7771; –0,1135], $p = 0,0157$, $r^2 = 0,27$ до АТП; $r = –0,418$ [95%ДИ –0,7559; –0,06256], $p = 0,0272$, $r^2 = 0,175$ после АТП. **Заключение.** Больные ХБП старшей возрастной группы до и после АТП подвержены существенному изменению морфофункционального состояния мононуклеарных клеток периферической крови и субпопуляционного состава лимфоцитов. При этом выраженность изменения функционального состояния этих клеток имеет сильную связь с возрастом, чего не наблюдается в группе здоровых добровольцев. Это следует учитывать при выборе иммуносупрессивной терапии у реципиентов почечного трансплантата старшей возрастной группы.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, трансплантация почки, субпопуляции лимфоцитов, функциональная активность клеток.

Для корреспонденции: Артемов Дмитрий Владимирович. Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корпус 6. Тел. (926) 528-96-52. E-mail: anatom555@yandex.ru

For correspondence: Artemov Dmitriy Vladimirovich. Address: Building 6, 61/2, Shchepkina str., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel. (926) 528-96-52. E-mail: anatom555@yandex.ru

AGE-RELATED FEATURES OF THE PATTERN OF LYMPHOCYTE SUBPOPULATIONS AND FUNCTIONAL ACTIVITY OF PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELLS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE BEFORE AND AFTER TRANSPLANTATION

D.V. Artemov, A.B. Zulkarnaev, A.V. Vatazin

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute, Moscow, Russian Federation

Objective: to analyze the features of the pattern of lymphocyte subpopulations and the functional activity of peripheral blood mononuclear cells in older adult patients with chronic kidney disease. **Materials and methods.** The study featured 21 patients with chronic kidney disease (CKD), over 55 years of age, who underwent kidney transplantation (KT) from unrelated suboptimal donors. The average age was 61.4 ± 4.5 years (55 to 69). Comorbidity was assessed using the CIRS-G scale; the average number of points was 13.6 ± 5.09. The control group consisted of 21 volunteers, aged 55–70, without acute inflammatory diseases and signs of chronic kidney disease (CKD). The average age was 61.1 ± 4.4 years, the average CIRS-G score was 12.11 ± 6.04. In all patients, the pattern of lymphocyte subpopulations of peripheral blood was evaluated by flow cytometry. Vital computer laser cytomorphometry was used to assess the functional state of peripheral blood mononuclear cells. The Functional Activities Index (FAI) was evaluated to indirectly assess the degree of functional activity of cells. **Results.** In CKD patients before KT, there was a decrease in the proportion of CD4 cells ($p = 0.009$), an increase in the proportion of CD8 cells ($p = 0.02$), a decrease in the CD4/CD8 ratio ($p = 0.017$), an increase in the proportion of natural killers ($p = 0.025$) compared with healthy volunteers. Moreover, a decrease in the total proportion of CD3 cells, an increase in HLA-DR expression on CD3 cells, and an increase in the proportion of B cells were statistically insignificant: $p = 0.137$, $p = 0.072$ and $p = 0.135$, respectively. On the fifth day after KT, the proportion of CD3 cells increased ($p = 0.017$) mainly due to an increase in the proportion of CD4 cells ($p = 0.002$) compared to the pre-KT index. The proportion of natural killers ($p = 0.002$) and HLA-DR expression on CD3 cells ($p < 0.0001$) also increased. An increase in the proportion of CD8 cells and in the CD4/CD8 ratio, and a decrease in the proportion of B cells were statistically insignificant: $p = 0.439$, $p = 0.277$, and $p = 0.236$, respectively. A decrease in FAI was noted in patients with CKD before KT in comparison with healthy volunteers ($p = 0.0138$). After ATP, this indicator significantly increased compared to the pre-KT value ($p < 0.0001$) and exceeded the FAI value in healthy volunteers ($p < 0.0001$). In healthy volunteers, there was no significant correlation between the functional activity of peripheral blood mononuclear cells and age ($r = –0.263$ [95% CI –0.6236; 0.1907], $p = 0.264$, $r^2 = 0.069$). At the same time, significant negative correlation between FAI and age was noted in CKD patients: $r = –0.52$ [95% CI –0.7771; –0.1135], $p = 0.0157$, $r^2 = 0.27$ before KT; $r = –0.418$ [95% CI –0.7559; –0.06256], $p = 0.0272$, $r^2 = 0.175$ after KT. **Conclusion.** Older adult CKD patients before and after KT were likely to have significant changes in the morphofunctional state of peripheral blood mononuclear cells and pattern of lymphocyte subpopulations. Moreover, the severity of changes in the functional state of these cells had a strong correlation with age, which was not observed in the group of healthy volunteers. This should be considered when choosing immunosuppressive therapy in older kidney transplant recipients.

Keywords: chronic kidney disease, kidney transplantation, lymphocyte subpopulations, cell functional activity.

ВВЕДЕНИЕ

Количество пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) 5-й стадии неуклонно растет, о чем свидетельствуют данные отчетов крупных профессиональных сообществ в России и за рубежом. Это обусловлено значительным увеличением доступности заместительной почечной терапии, увеличивающейся распространенностью заболеваний, проявляющихся почечной недостаточностью, а также значительным улучшением качества современной заместительной почечной терапии, благодаря чему увеличивается продолжительность жизни данной категории больных [1–3].

Среди всех методов заместительной почечной терапии оптимальным является аллотрансплантация трупной почки (АТП), которая обеспечивает наилучшую медико-социальную реабилитацию, качество и продолжительность жизни пациентов [1–3]. Усугубляющийся дефицит донорских органов привел к пересмотру принципов их распределения. В настоящее время основополагающим является их качество [4]. Основным способом увеличения количества донорских органов, и в том числе почек, является использование органов, полученных от субоптимальных (маргинальных) доноров, то есть доноров с расширенными критериями (нестабильная гемодинамика,

сахарный диабет, гипертоническая болезнь, травмы, возрастные доноры и т. п.) [5–7].

Важной проблемой является трансплантация почки «возрастным» реципиентам. Реципиенты почечного аллотрансплантата старших возрастных групп по сравнению с лицами молодого возраста отличаются наличием неблагоприятного преморбидного фона, связанного с высокой частотой сопутствующих хронических заболеваний (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, сахарный диабет, хроническая анемия и др.) и высоким индексом полиморбидности. Клинические проявления и осложнения хронической болезни почек замаскированы под терапевтический симптомокомплекс, определяющий заболевания внутренних органов. Это делает трансплантацию в этой группе особенно сложной и подчеркивает важность выбора оптимальной иммуносупрессивной терапии.

Практическая реализация принципа «old for old» приводит к тому, что данная категория пациентов имеет бóльшие шансы получить орган от субоптимального донора, чем более молодые пациенты. При этом особенности иммунитета у пожилых пациентов должны учитываться при выборе иммуносупрессивной терапии [8–11]. Нет сомнений в том, что именно выбор оптимальной иммуносупрессивной терапии является основным условием большой продолжительности функционирования трансплантата и жизни реципиента. В связи с этим исследование различных аспектов возрастных особенностей иммунного гомеостаза у пациентов, которые ожидают трансплантацию почки, представляется нам важной и актуальной задачей.

Цель исследования: проанализировать особенности субпопуляционного состава лимфоцитов и функциональной активности мононуклеаров периферической крови у больных хронической болезнью почек старшей возрастной группы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены реципиенты (n = 21) старшей возрастной группы (старше 55 лет), которым была выполнена трансплантация почки в 2010–2018 годах. Средний возраст больных 61,4 ± 4,5 года (от 55 до 69 лет). Причины ХБП: гломерулонефрит – 23,8% (5 пациентов), пиелонефрит – 23,8% (5 пациентов), артериальная гипертензия – 23,8% (5 пациентов), сахарный диабет – 19% (4 пациента), поликистоз почек – 9,5% (2 пациента). Коморбидный фон оценивали по шкале Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G) в модификации Миллера [12]. Среднее количество баллов составило 13,6 ± 5,09.

Все больные получали заместительную почечную терапию: 19 пациентов – гемодиализ, 2 пациента – перитонеальный диализ.

В соответствии с принципом «old for old» [13, 14] все донорские почки были получены от субоптимальных доноров – «возрастных» и «асистолических» доноров 4-й (остановка сердца после диагностики смерти мозга, «контролируемый донор») или 5-й категории (внезапная остановка сердца у пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии, «неконтролируемый донор») по модифицированной Маастрихтской классификации доноров с небьющимся сердцем [15]. Срок консервации составил в среднем 13,2 ± 3,4 часа. В подавляющем большинстве случаев у донора были изъяты только почки.

Селекция пары донор–реципиент осуществлялась с учетом группы крови и лейкоцитарных антигенов человека A, B и DRB1 локусов. В зависимости от количества и сочетания несовпадений по локусам вычисляли индекс совместимости [16]: медиана составила 6 (интерквартильный размах от 6 до 7).

У всех реципиентов трансплантация выполнялась впервые, предсуществующих анти-HLA антител не было. Скрининг на антитела проводили при помощи мультиплексной технологии на платформе Luminex с реактивами LIFECODES Lifescreen Deluxe (Immucor). Трансплантация выполнялась только при отрицательной перекрестной пробе (комплемент-зависимый микролимфоцитотоксический тест).

Все пациенты получили стандартную индукционную терапию с применением анти-CD25 антител и метилпреднизолона. Мы использовали трехкомпонентный протокол иммуносупрессии: такролимус (с контролем концентрации и последующей коррекцией дозы), микофенолаты и преднизолон в стандартных дозировках [17].

Всем пациентам в послеоперационном периоде проводились стандартные клинико-лабораторные, рентгенологические, ультразвуковые исследования.

Мы сформировали группу сравнения из добровольцев (n = 21) 55–70 лет без острых воспалительных заболеваний и без признаков почечной недостаточности. Средний возраст в группе сравнения составил 61,1 ± 4,4 года, среднее количество баллов по шкале CIRS-G – 12,11 ± 6,04.

Иммунофенотипические исследования выполняли методом проточной цитометрии на аппарате FACSCalibur (Becton Dickinson, США). Проводился многопараметровый проточноцитофлюориметрический субпопуляционный анализ.

Для оценки функционального состояния мононуклеаров периферической крови использовали метод витальной компьютерной лазерной цитоморфометрии на лазерном фазово-интерференционном микроскопе «Цитоскан» (МГИРЭА, Россия). Метод позволяет получить фазово-интерференционную картину живых клеток и оценить уровень анизотропии хроматина ядра. Это позволяет косвенно судить о степени функциональной активности, которую оце-

нивали по показателю функциональной активности (ПФА) ядра сепарированных мононуклеарных клеток периферической крови.

Протокол настоящего исследования получил одобрение локального этического комитета (протокол № 4 от 6 апреля 2010 года) и был утвержден решением ученого совета ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» (протокол № 4 от 19 апреля 2010 года). Все лица, участвующие в исследовании, подписали информированное согласие на участие в исследовании.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Проверка выборок на соответствие закону нормального распределения проводилась с использованием критерия Шапиро–Уилка. Переменные, имеющие нормальное распределение, представлены как среднее ± стандартное отклонение. Переменные, распределение которых отлично от нормального, а также переменные ординального типа представлены как медиана и интерквартильный размах: медиана (1-й квартиль; 3-й квартиль).

Для анализа связи между количественными признаками применялся коэффициент корреляции Пирсона, вычисляли коэффициент корреляции (r), его 95% доверительный интервал (95%ДИ), а также коэффициент детерминации (r^2).

При анализе нескольких выборок с нормальным распределением использовался дисперсионный анализ с апостериорным критерием Тьюки. Расчеты проводились в программе GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software, США). Оценивался двусторонний уровень значимости. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

С целью анализа особенностей активации клеточного звена иммунитета при трансплантации почки мы проанализировали различия субпопуляций лимфоцитов у здоровых добровольцев и больных ХБП 5Д стадии, получающих лечение диализом, до и после трансплантации (рис. 1).

При сравнении субпопуляций клеток больных с ХБП 5Д, получающих лечение диализом, с показателями здоровых добровольцев видно, что значительно возрастает вариабельность. Это свидетельствует о высокой неоднородности популяции диализных пациентов. При статистически незначимой тенденции к сокращению доли CD3-клеток ($p = 0,137$) значительно сокращается доля CD4-клеток ($p = 0,009$) и возрастает доля CD8-клеток ($p = 0,02$). В результате такой разнонаправленной динамики снизился иммунорегуляторный индекс (отношение CD4/CD8) – $p = 0,017$.

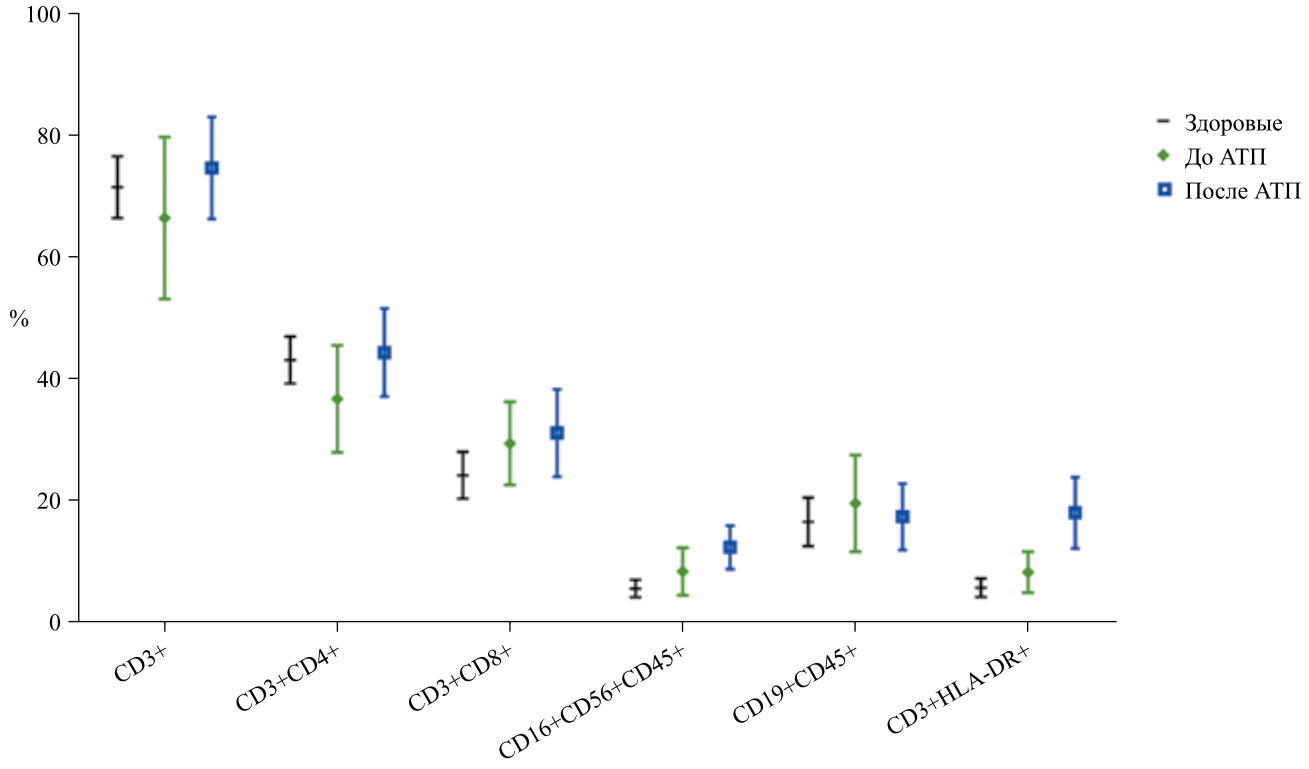

Рис. 1. Субпопуляции лимфоцитов, доли HLA-DR+-клеток и естественных киллеров у здоровых добровольцев, пациентов ХБП 5Д стадии до и после трансплантации почки

Fig. 1. Lymphocyte subsets, HLA-DR+ cell and natural killer cells fractions in healthy volunteers, CKD 5D patients before and after kidney transplantation

Кроме того, у больных на диализе возрастает количество естественных киллеров (p = 0,025) и отмечается тенденция к некоторому увеличению доли В-клеток (p = 0,135), а также увеличению экспрессии HLA-DR CD3-клетками (p = 0,072).

После трансплантации почки на пятые сутки после операции доля CD3-клеток статистически значимо увеличивается (p = 0,017), главным образом за счет роста доли CD4-клеток (p = 0,002) при незначительном увеличении доли CD8-клеток (p = 0,439). В результате иммунорегуляторный индекс незначительно возрос (p = 0,236). Также увеличилось содержание естественных киллеров (p = 0,002) и незначительно уменьшилась доля В-клеток (p = 0,277). Экспрессия HLA-DR на CD3-клетках значительно повысилась (p < 0,0001).

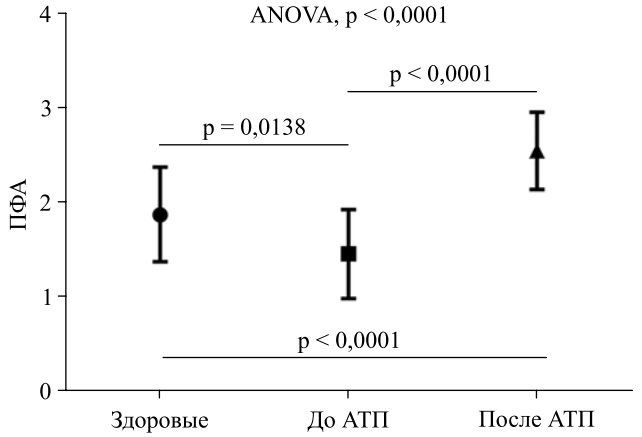

Рис. 2. Показатель функциональной активности мононуклеаров периферической крови у здоровых добровольцев, пациентов ХБП 5Д стадии до и после трансплантации почки

Fig. 2. Functional activity value of peripheral blood mononuclear cells in healthy volunteers, patients with CKD 5D before and after kidney transplantation

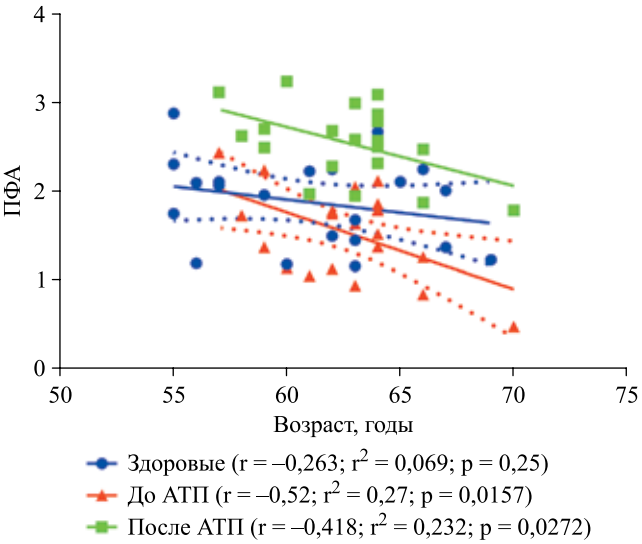

Рис. 3. Зависимость от возраста показателя функциональной активности мононуклеаров периферической крови у здоровых добровольцев, пациентов ХБП 5Д стадии до и после трансплантации почки

Fig. 3. Correlation of age and functional activity value of peripheral blood mononuclear cells in healthy volunteers, patients with CKD stage 5D before and after kidney transplantation

У больных ХБП 5Д происходит снижение функциональной активности мононуклеарных клеток периферической крови по сравнению со здоровыми добровольцами, что отражается в статистически значимом (p = 0,0138) снижении показателя ПФА. После трансплантации почки этот показатель значительно возрастает по сравнению с показателем до операции (p < 0,0001) и превышает значение ПФА у здоровых добровольцев (p < 0,0001) (рис. 2).

Нами были отмечены интересные возрастные особенности (рис. 3).

У здоровых добровольцев функциональная активность мононуклеаров периферической крови постепенно снижается по мере увеличения возраста. Тем не менее связь эта была слабой (r = –0,263 [95%ДИ –0,6236; 0,1907], r^2 = 0,069) и не достигла необходимого уровня статистической значимости (p = 0,264). В то же время у больных ХБП 5Д эта зависимость была такой же направленности, но выражена значительно сильнее: (r = –0,52 [95%ДИ –0,7771; –0,1135], r^2 = 0,27) и была статистически значима (p = 0,0157). У больных после трансплантации почки средний уровень ПФА был выше, чем до трансплантации (p < 0,0001, рис. 2), но связь с возрастом была похожей: r = –0,418 [95%ДИ –0,7559; –0,06256], r^2 = 0,175 и статистически значимой (p = 0,0272).

ОБСУЖДЕНИЕ

Возрастные особенности иммунных реакций известны давно. Так, реципиентам старших возрастных групп свойственно изменение соотношения различных субпопуляций лимфоцитов, а также метаболизма и функционального потенциала этих клеток [18–21]. Мы же сосредоточили свое внимание на особенностях субпопуляционного состава лимфоцитов и морфофункционального состояния мононуклеаров периферической крови у больных ХБП 5Д, а именно у пациентов старшей возрастной группы до и после трансплантации почки.

Известно, что больным хронической болезнью почек свойственно развитие хронического воспаления в сочетании со стойкой дисфункцией нативного и адаптивного иммунитета [22]. Клиническим проявлением этого факта, а также косвенным его подтверждением является повышенный риск инфекционных осложнений [23, 24] и злокачественных новообразований [23, 25], а также снижение эффективности вакцинации

[26, 27], о чем свидетельствуют результаты крупных исследований.

Нами было установлено, что у пациентов ХБП 5-й стадии происходит уменьшение доли CD4-клеток и увеличение доли CD8 Т-клеток, при этом их соотношение значительно уменьшается. Кроме этого, происходит некоторое снижение общей доли CD3-клеток (статистически не значимое в нашем исследовании) со значительным увеличением вариабельности этого показателя, что косвенно свидетельствует о неоднородности популяции пациентов ХБП.

Есть свидетельства тому, что тяжесть лимфопении связана с рядом факторов: тяжестью нарушения функции почек и окислительного стресса, уровнем мочевины, креатинина, фосфора, сахарным диабетом и др. [28–32]. Изменение субпопуляционного состава лимфоцитов, как и сокращение их общего количества, обусловлено повышенной склонностью к апоптозу, преображением цитокинового профиля, что свойственно больным ХБП [30, 33–35]. Помимо этого, процедура диализа сама по себе способствует апоптозу Т-клеток и снижает их пролиферативную способность [29, 31, 35].

Связанные с прогрессирующей утратой почечной функции нарушения регуляции Т-клеток часто описывают как преждевременное «старение иммунной системы», что характеризуется значительным сокращением популяции наивных Т-клеток и относительным увеличением Т-клеток памяти, снижением соотношения CD4/CD8 Т-клеток, повышенной склонностью к апоптозу, изменением рецепторного репертуара Т-клеток и сокращением длины теломер. У пациентов ХБП 25–45 лет показатели сопоставимы с показателями здоровых лиц 60–80 лет [30, 36, 37].

Выраженность изменений Т-клеточного иммунитета имеет непосредственную связь с результатами трансплантации почки. Увеличение времени ожидания трансплантации почки на диализе способствует накоплению аллореактивных Т-клеток, сопровождается увеличением риска острого отторжения трансплантата [38, 39] и значительно ухудшает результаты трансплантации [40–42]. Несмотря на то что особенности Т-клеточного иммунитета оказывают влияние на результаты трансплантации почки [32, 43, 44], в настоящее время эти знания не позволяют модифицировать существующую клиническую практику путем персонализации иммуносупрессивной терапии, что подчеркивает актуальность исследований в этом направлении. О том, что особенности нарушений Т-клеточного иммунитета (в контексте «старения» иммунной системы) могут оказывать влияние не только на ближайшие (поскольку имеющиеся нарушения формируют своего рода предтрансплантационный фон), но и долгосрочные результаты трансплантации почки, свидетельствуют результаты исследований, в которых было показано, что эти нарушения сохраняются и после успешной трансплантации [32, 37].

Естественные киллеры (ЕК) являются одной из специализированных субпопуляций лимфоцитов, которые играют важную роль в противовирусном и противоопухолевом иммунитете, а также регуляции гомеостаза и воспалительных процессов в тканях [45, 46]. В нашем исследовании доля этих клеток у больных ХБП была значительно больше, чем у здоровых добровольцев. Это свидетельствует об активации нативного иммунитета, что может носить компенсаторно-адаптационный характер на фоне дисфункции адаптивного Т-клеточного иммунитета при ХБП [47]. С другой стороны, увеличение доли ЕК у больных ХБП можно объяснить активным участием этих клеток в прогрессировании ХБП (независимо от основной этиологии заболевания почек) [48–51].

Доля В-клеток у здоровых лиц и пациентов ХБП различалась статистически незначимо. Тем не менее у последних она была несколько выше, как и неоднородность этого показателя. Этому также есть несколько не исключающих друг друга объяснений. В-клетки играют важную роль в патогенезе многих аутоиммунных поражений почек [52–54]. В нашем исследовании у значительной доли больных формальной причиной ХБП были гломерулонефрит и артериальная гипертензия (10 из 21). Тем не менее надо учитывать, что гистологическая верификация диагноза (причины ХБП) проводится крайне редко, что не позволяет исключить возможность наличия иной причины. В пользу этого также косвенно свидетельствует и факт того, что структура причин ХБП в нашей стране, по данным всероссийского регистра [2], значительно отличается от других крупных регистров [1, 3]. К тому же, например, мы не учитывали форму гломерулонефрита (что можно отнести к ограничению исследования). Другим объяснением (вытекающим из первого) может быть применение различных препаратов для лечения основного заболевания (причины ХБП). Например, ритуксимаб (анти-CD20 моноклональное антитело) широко применяется для лечения многих аутоиммунных заболеваний: ANCA-ассоциированного васкулита, мембранозной нефропатии, волчаночного нефрита, смешанной криоглобулинемии, нефротического синдрома при болезни минимальных изменений, фокально-сегментарного гломерулосклероза и др. [47, 55]. Следует отметить, что о полярности изменения доли В-клеток у пациентов ХБП нет единого мнения [56, 57].

В нашем исследовании пациенты с ХБП имели повышенный уровень экспрессии HLA-DR по сравнению со здоровыми лицами. Этому может способствовать хроническое воспаление низкой степени активности, свойственное пациентам с ХБП [22, 58, 59].

У реципиентов почечного трансплантата на пятые сутки после трансплантации нами было отмечено увеличение доли CD3-клеток, CD4-клеток, ЕК, а также экспрессии HLA-DR. Это можно рассматривать, с одной стороны, как неспецифическую реакцию на оперативное вмешательство [60–63]. С другой стороны, синхронное увеличение доли CD4-клеток и ЕК может быть специфической реакцией на аллотрансплантацию [64–69].

Если не брать во внимание проблему предсенсибилизированных пациентов, то тяжелые гуморальные реакции на трансплантат, клиническим проявлением которых является реакция отторжения, относятся, как правило, к позднему послеоперационному периоду и протекают при активном участии адаптивного иммунитета. Мы сознательно сформировали выборку пациентов, не имеющих предсуществующих анти-HLA антител. В патогенезе синдрома ишемии-реперфузии основную роль играют неспецифические реакции нативного иммунитета с активацией главным образом клеточного звена. В связи с этим мы оценили морфофункциональные параметры клеточного звена иммунитета (как основного эффекторного звена) у реципиентов почечного аллотрансплантата.

После трансплантации происходит увеличение активности мононуклеаров периферической крови (даже по сравнению со здоровыми добровольцами). Это вполне ожидаемо и может объясняться как неспецифическими, так и специфическими механизмами. В то же время у больных ХБП 5, как до, так и после трансплантации, выявлена статистически значимая связь ПФА от возраста, что не было отмечено в группе здоровых добровольцев. Это достаточно хорошо укладывается в современную концепцию формирующихся на фоне ХБП нарушений морфофункционального состояния клеток иммунной системы. Вместе с тем выявленная зависимость свидетельствует в пользу того, что возраст реципиента является важным фактором, способным повлиять на выбор режима иммуносупрессивной терапии. Это приобретает еще большую актуальность в свете того, что пожилым пациентам свойственно существенное изменение метаболизма иммуносупрессивных препаратов, и соответственно, их концентрации в крови (в частности – ингибиторов кальциневрина), что делает еще более сложным достижение зыбкого баланса между недостаточной и избыточной иммуносупрессией [8–11, 70, 71].

ВЫВОДЫ

Больные ХБП старшей возрастной группы до и после АТП подвержены существенному изменению морфофункционального состояния мононуклеарных клеток периферической крови и субпопуляционного состава лимфоцитов. При этом выраженность изменения функционального состояния этих клеток имеет сильную связь с возрастом, чего не наблюдается в группе здоровых добровольцев. Это следует учитывать при выборе иммуносупрессивной терапии у реципиентов почечного трансплантата старшей возрастной группы.

Работы были выполнены с использованием средств гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых № МД-2253.2018.7.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. USRDS.org [Internet]. United States Renal Data System. 2016 USRDS annual data report. Volume 2 – End-stage Renal Disease (ESRD) in the United States: 1 · Incidence, Prevalence, Patient Characteristics, and Treatment Modalities 2016; Available at: https://www.usrds.org/2016/view/Default.aspx.
2. *Томилина НА, Андрусев АМ, Перегудова НГ, Шинкарев МБ.* Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации В 2010–2015 гг. Отчет по данным общероссийского регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества, часть первая. *Нефрология и диализ*. 2017; 19 (4, приложение): 1–95. *Tomilina NA, Andrusev AM, Peregudova NG, Shinkarev MB*. Renal replacement therapy for End Stage Renal Disease in Russian Federation, 2010–2015. Russian National Renal Replacement Therapy Registry Report of Russian Public Organization of Nephrologists «Russian Dialysis Society», Part 1. *Nefrologiya i dializ [Nephrology and dialysis]*. 2017; 19 (4, supplement): 1–95. [In Russ, English abstract]. doi: 10.28996/1680-4422-2017-4suppl-1-95.
3. ERA-EDTA-reg.org [Internet]. European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2015. 2017; Available at: https://www.era-edta-reg.org/files/annualreports/pdf/AnnRep2015.pdf.
4. *Chopra B, Sureshkumar KK*. Changing organ allocation policy for kidney transplantation in the United States. *World J Transplant*. 2015; 5 (2): 38–43. doi: 10.5500/wjt.v5.i2.38.
5. *Нестеренко ИВ, Ватазин АВ, Филипцев ПЯ, Янковой АГ*. Новый подход в оценке почечных трансплантатов, полученных от возрастных маргинальных доноров. *Медицинский альманах*. 2008; 5: 23–24. *Nesterenko IV, Vatazin AV, Filiptsev PYa, Yankovoi AG*. The new approach to kidney trasplants having got from aged marginal donors. *Meditsinskii al'manakh*. 2008; 5: 23–24. [In Russian].
6. *Нестеренко ИВ, Ватазин АВ, Филипцев ПЯ, Янковой АГ*. Трансплантация почки от маргинальных доноров, получающих в процессе кондиционирования высокие дозы инотропной поддержки. *Медицинский*

альманах. 2008; 5: 25–27. *Nesterenko IV, Vatazin AV, Filiptsev PYa, Yankovoi AG*. The kidney transplantation from marginal donors getting high doses of inotropic support while conditioning process. *Meditsinskii al'manakh*. 2008; 5: 25–27. [In Russian].

7. *Нестеренко ИВ, Филипцев ПЯ, Ватазин АВ*. Новые аспекты использования маргинальных доноров с сопутствующими заболеваниями. *Альманах клинической медицины*. 2008; 18: 29–34. *Nesterenko IV, Filiptsev PYa, Vatazin AV*. New aspects of using marginal donors with concomitant diseases. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2008; 18: 29–34. [In Russian].
8. *Meier-Kriesche HU, Kaplan B*. Immunosuppression in elderly renal transplant recipients: are current regimens too aggressive? *Drugs Aging*. 2001; 18 (10): 751–759. doi: 10.2165/00002512-200118100-00004.
9. *Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Hanson JA, Kaplan B*. Exponentially increased risk of infectious death in older renal transplant recipients. *Kidney Int*. 2001; 59 (4): 1539–1543. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.0590041539.x.
10. *de Fijter JW*. The impact of age on rejection in kidney transplantation. *Drugs Aging*. 2005; 22 (5): 433–449. doi: 10.2165/00002512-200522050-00007.
11. *Danovitch GM., Gill J, Bunnapradist* S. Immunosuppression of the elderly kidney transplant recipient. *Transplantation*. 2007; 84 (3): 285–291. doi: 10.1097/01.tp.0000275423.69689.dc.
12. *Miller MD, Paradis CF, Houck PR, Mazumdar S, Stack JA, Rifai AH*. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res*. 1992; 41: 237–248.
13. *Singh P, Ng YH, Unruh M*. Kidney Transplantation Among the Elderly: Challenges and Opportunities to Improve Outcomes. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2016; 23 (1): 44–50. doi: 10.1053/j.ackd.2015.11.002.
14. *Nikodimopoulou M, Karakasi K, Daoudaki M, Fouza A, Vagiotas L, Myserlis G et al*. Kidney Transplantation in Old Recipients From Old Donors: A Single-Center Experience. *Transplant Proc*. 2019; 51 (2): 405–407. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.01.019.
15. *Geraci PM, Sepe V*. Non-heart-beating organ donation in Italy. *Minerva Anestesiol*. 2011; 77 (6): 613–623.
16. *Трансплантология*. 2-е изд., испр. и доп. Под ред. В.И. Шумакова. М.: МИА, 2006. *Transplantology*. 2nd edition. V.I. Shumakov, ed. Moscow: MIA, 2006. (In Russ.).
17. *Трансплантология. Фармакотерапия без ошибок*. Под ред. С.В. Готье, Я.Г. Мойсюка. М.: Е-ното, 2014: 122–179. *Transplantology. Pharmacotherapy without mistakes*. S.V. Gautier, Ya.G. Moisyuk, eds. Moscow: E-noto, 2014: 122–179. (In Russian).
18. *Jagger A, Shimojima Y, Goronzy JJ, Weyand CM*. Regulatory T cells and the immune aging process: a mini-review. *Gerontology*. 2014; 60 (2): 130–137. doi: 10.1159/000355303.
19. *Valdiglesias V, Sánchez-Flores M, Maseda A, Marcos-Pérez D, Millán-Calenti JC, Pásaro E et al*. Lymphocyte Subsets in a Population of Nonfrail Elderly Individuals. *J Toxicol Environ Health A*. 2015; 78 (13–14): 790–804. doi: 10.1080/15287394.2015.1051170.
20. *Pinti M, Appay V, Campisi J, Frasca D, Fülöp T, Sauce D et al*. Aging of the immune system: Focus on inflammation and vaccination. *Eur J Immunol*. 2016; 46 (10): 2286–2301. doi: 10.1002/eji.201546178.
21. *Gill Z, Nieuwoudt M, Ndifon W*. The Hayflick Limit and Age-Related Adaptive Immune Deficiency. *Gerontology*. 2018; 64 (2): 135–139. doi: 10.1159/000478091.
22. *Betjes MG*. Immune cell dysfunction and inflammation in end-stage renal disease. *Nat Rev Nephrol*. 2013; 9 (5): 255–265. doi: 10.1038/nrneph.2013.44.
23. *Vogelzang JL, van Stralen KJ, Noordzij M, Diez JA, Carrero JJ, Couchoud C et al*. Mortality from infections and malignancies in patients treated with renal replacement therapy: data from the ERA-EDTA registry. *Nephrol Dial Transplant*. 2015; 30 (6): 1028–1037. doi: 10.1093/ndt/gfv007.
24. *Navaneethan SD, Schold JD, Arrigain S, Jolly SE, Nally JV Jr*. Cause-Specific Deaths in Non-Dialysis-Dependent CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2015; 26 (10): 2512–2520. doi: 10.1681/ASN.2014101034.
25. *Cheung CY, Chan GC, Chan SK, Ng F, Lam MF, Wong SS et al*. Cancer Incidence and Mortality in Chronic Dialysis Population: A Multicenter Cohort Study. *Am J Nephrol*. 2016; 43 (3): 153–159. doi: 10.1159/000445362.
26. *Litjens NH, Huisman M, van den Dorpel M, Betjes MG*. Impaired immune responses and antigen-specific memory CD4+ T cells in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2008; 19 (8): 1483–1490. doi: 10.1681/ASN.2007090971.
27. *Kim JU, Kim M, Kim S, Nguyen TT, Kim E, Lee S, Kim S, Kim H*. Dendritic Cell Dysfunction in Patients with End-stage Renal Disease. *Immune Netw*. 2017; 17 (3): 152–162. doi: 10.4110/in.2017.17.3.152.
28. *Litjens NH, van Druningen CJ, Betjes MG*. Progressive loss of renal function is associated with activation and depletion of naive T lymphocytes. *Clin Immunol*. 2006; 118 (1): 83–91. doi: 10.1016/j.clim.2005.09.007.
29. *Yoon JW, Gollapudi S, Pahl MV, Vaziri ND*. Naïve and central memory T-cell lymphopenia in end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2006; 70 (2): 371–376. doi: 10.1038/sj.ki.5001550.
30. *Betjes MG, Langerak AW, van der Spek A, de Wit EA, Litjens NH*. Premature aging of circulating T cells in patients with end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2011; 80 (2): 208–217. doi: 10.1038/ki.2011.110.
31. *Lisowska KA, Dębska-Ślizień A, Jasiulewicz A, Heleniak Z, Bryl E, Witkowski JM*. Hemodialysis affects phenotype and proliferation of CD4-positive T lymphocytes. *J Clin Immunol*. 2012; 32 (1): 189–200. doi: 10.1007/s10875-011-9603-x.
32. *Meijers RW, Litjens NH, de Wit EA, Langerak AW, Baan CC, Betjes MG*. Uremia-associated immunological aging is stably imprinted in the T-cell system and not reversed by kidney transplantation. *Transpl Int*. 2014; 27 (12): 1272–1284. doi: 10.1111/tri.12416.
33. *Meier P, Dayer E, Blanc E, Wauters JP*. Early T cell activation correlates with expression of apoptosis markers in

patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13 (1): 204–212.
34. *Xie DQ, Gan H, Du XG, Li ZR, Wu J*. The characterization of Th1/Th2 profile in end-stage renal disease patients and the correlation with the apoptosis of T lymphocyte. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*. 2006; 22 (6): 763–766.
35. *Winterberg PD, Ford ML*. The effect of chronic kidney disease on T cell alloimmunity. *Curr Opin Organ Transplant*. 2017; 22 (1): 22–28. doi: 10.1097/MOT.0000000000000375.
36. *Lisowska KA, Debska-Slizien A, Radzka M, Witkowski JM, Rutkowski B, Bryl E*. Recombinant human erythropoietin treatment of chronic renal failure patients normalizes altered phenotype and proliferation of CD4-positive T lymphocytes. *Artif Organs*. 2010; 34 (3): E77–84. doi: 10.1111/j.1525-1594.2009.00942.x.
37. *Betjes MG, Litjens NH*. Chronic kidney disease and premature ageing of the adaptive immune response. *Curr Urol Rep*. 2015; 16 (1): 471. doi: 10.1007/s11934-014-0471-9.
38. *Augustine JJ, Poggio ED, Clemente M, Aeder MI, Bodziak KA, Schulak JA et al*. Hemodialysis vintage, black ethnicity, and pretransplantation antidonor cellular immunity in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18 (5): 1602–1606. doi: 10.1681/ASN.2006101105.
39. *Crespo E, Lucia M, Cruzado JM, Luque S, Melilli E, Manonelles A et al*. Pre-transplant donor-specific T-cell alloreactivity is strongly associated with early acute cellular rejection in kidney transplant recipients not receiving T-cell depleting induction therapy. *PLoS One*. 2015; 10 (2): e0117618. doi: 10.1371/journal.pone.0117618.
40. *Hart A, Salkowski N, Snyder JJ, Israni AK, Kasiske BL*. Beyond «Median Waiting Time»: Development and Validation of a Competing Risk Model to Predict Outcomes on the Kidney Transplant Waiting List. *Transplantation*. 2016; 100 (7): 1564–1570. doi: 10.1097/TP.0000000000001185.
41. *Gritane K, Jusinskis J, Malcevs A, Suhorukovs V, Amerika D, Puide I et al*. Influence of Pretransplant Dialysis Vintage on Repeated Kidney Transplantation Outcomes. *Transplant Proc*. 2018; 50 (5): 1249–1257. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.01.056.
42. *Ватазин АВ, Зулькарнаев АБ, Степанов ВА*. Анализ выживаемости пациентов в листе ожидания трансплантации почки с позиции конкурирующих рисков. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2019; 21 (1): 35–45. *Vatazin AV, Zulkarnaev AB, Stepanov VA*. Survival analysis of patients in the waiting list for kidney transplantation in terms of competing risks. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2019; 21 (1): 35–45. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2019-1-35-45.
43. *Crepin T, Carron C, Roubiou C, Gaugler B, Gaiffe E, Simula-Faivre D et al*. ATG-induced accelerated immune senescence: clinical implications in renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2015; 15 (4): 1028–1038. doi: 10.1111/ajt.13092.
44. *Luque Y, Jamme M, Rabant M, DeWolf S, Noël LH, Thervet E et al*. Long-term CD4 lymphopenia is associated with accelerated decline of kidney allograft function. *Nephrol Dial Transplant*. 2016; 31 (3): 487–495. doi: 10.1093/ndt/gfv362.
45. *Björkström NK, Ljunggren HG, Michaëlsson J*. Emerging insights into natural killer cells in human peripheral tissues. *Nat Rev Immunol*. 2016; 16 (5): 310–320. doi: 10.1038/nri.2016.34.
46. *Abel AM, Yang C, Thakar MS, Malarkannan S*. Natural Killer Cells: Development, Maturation, and Clinical Utilization. *Front Immunol*. 2018; 9: 1869. doi: 10.3389/fimmu.2018.01869.
47. *Xiang FF, Zhu JM, Cao XS, Shen B, Zou JZ, Liu ZH et al*. Lymphocyte depletion and subset alteration correlate to renal function in chronic kidney disease patients. *Ren Fail*. 2016; 38 (1): 7–14. doi: 10.3109/0886022X.2015.1106871.
48. *Schmaderer C, Heemann U*. Blocking innate immunity to slow the progression of chronic kidney disease. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2014; 387 (10): 905–907. doi: 10.1007/s00210-014-1031-z.
49. *Spada R, Rojas JM, Pérez-Yagüe S, Mulens V, Cannata-Ortiz P, Bragado R et al*. NKG2D ligand overexpression in lupus nephritis correlates with increased NK cell activity and differentiation in kidneys but not in the periphery. *J Leukoc Biol*. 2015; 97 (3): 583–598. doi: 10.1189/jlb.4A0714-326R.
50. *Law BMP, Wilkinson R, Wang X, Kildey K, Lindner M, Rist MJ et al*. Interferon-γ production by tubulointerstitial human CD56 bright natural killer cells contributes to renal fibrosis and chronic kidney disease progression. *Kidney Int*. 2017; 92 (1): 79–88. doi: 10.1016/j.kint.2017.02.006.
51. *Turner JE*. Natural killers: the bad guys in fibrosis? *Kidney Int*. 2017; 92 (1): 9–11. doi: 10.1016/j.kint.2017.03.011.
52. *Hamze M, Desmetz C, Guglielmi P*. B cell-derived cytokines in disease. *Eur Cytokine Netw*. 2013; 24 (1): 20–26. doi: 10.1684/ecn.2013.0327.
53. *Couser WG*. Primary Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017; 12 (6): 983–997. doi: 10.2215/CJN.11761116.
54. *Caravaca-Fontán F, Gutiérrez E, Delgado Lillo R, Praga M*. Monoclonal gammopathies of renal significance. *Nefrologia*. 2017; 37 (5): 465–477. doi: 10.1016/j.nefro.2017.03.012.
55. *Kattah AG, Fervenza FC, Roccatello D*. Rituximab-based novel strategies for the treatment of immune-mediated glomerular diseases. *Autoimmun Rev*. 2013; 12 (8): 854–859. doi: 10.1016/j.autrev.2012.09.002.
56. *Pahl MV, Gollapudi S, Sepassi L, Gollapudi P, Elahimehr R, Vaziri ND*. Effect of end-stage renal disease on B-lymphocyte subpopulations, IL-7, BAFF and BAFF receptor expression. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25 (1): 205–212. doi: 10.1093/ndt/gfp397.
57. *Kim KW, Chung BH, Jeon EJ, Kim BM, Choi BS, Park CW et al*. B cell-associated immune profiles in patients with end-stage renal disease (ESRD). *Exp Mol Med*. 2012; 44 (8): 465–472. doi: 10.3858/emm.2012.44.8.053.

58. *Malinowski K, Tsukuda K, Terashima T, Rapaport FT*. Effects of end-stage renal disease on the expression of differentiation and HLA-DR markers on the surface of T and B lymphocytes. *Transplant Proc*. 1997; 29 (1–2): 1020–1024.
59. *Naicker SD, Cormican S, Griffin TP, Maretto S, Martin WP, Ferguson JP et al*. Chronic Kidney Disease Severity Is Associated With Selective Expansion of a Distinctive Intermediate Monocyte Subpopulation. *Front Immunol*. 2018; 9: 2845. doi: 10.3389/fimmu.2018.02845.
60. *Shimaoka M, Hosotsubo K, Sugimoto M, Sakaue G, Taenaka N, Yoshiya I et al*. The influence of surgical stress on T cells: enhancement of early phase lymphocyte activation. *Anesth Analg*. 1998; 87 (6): 1431–1435.
61. *Buunen M, Gholghesaei M, Veldkamp R, Meijer DW, Bonjer HJ, Bouvy ND*. Stress response to laparoscopic surgery: a review. *Surg Endosc*. 2004; 18 (7): 1022–1028. doi: 10.1007/s00464-003-9169-7.
62. *Bartal I, Melamed R, Greenfeld K, Atzil S, Glasner A, Domankevich V et al*. Immune perturbations in patients along the perioperative period: alterations in cell surface markers and leukocyte subtypes before and after surgery. *Brain Behav Immun*. 2010; 24 (3): 376–386. doi: 10.1016/j.bbi.2009.02.010.
63. *Caprara GV, Nisini R, Castellani V, Vittorio P, Alessandri G, Vincenzo Z et al*. Lymphocyte subsets are influenced by positivity levels in healthy subjects before and after mild acute stress. *Immunol Lett*. 2017; 188: 13–20. doi: 10.1016/j.imlet.2017.05.012.
64. *Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR*. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med*. 2003; 349 (24): 2326–2333. doi: 10.1056/NEJMoa020009.
65. *Martín-Fontecha A, Thomsen LL, Brett S, Gerard C, Lipp M, Lanzavecchia A et al*. Induced recruitment of NK cells to lymph nodes provides IFN-gamma for T(H)1 priming. *Nat Immunol*. 2004; 5 (12): 1260–1265. doi: 10.1038/ni1138.
66. *Zingoni A, Sornasse T, Cocks BG, Tanaka Y, Santoni A, Lanier LL*. Cross-talk between activated human NK cells and CD4+ T cells via OX40-OX40 ligand interactions. *J Immunol*. 2004; 173 (6): 3716–3724. doi: 10.4049/jimmunol.173.6.3716.
67. *Noval Rivas M, Hazzan M, Weatherly K, Gaudray F, Salmon I, Braun MY*. NK cell regulation of CD4 T cell-mediated graft-versus-host disease. *J Immunol*. 2010; 184 (12): 6790–6798. doi: 10.4049/jimmunol.0902598.
68. *Zecher D, Li Q, Oberbarnscheidt MH, Demetris AJ, Shlomchik WD, Rothstein DM, Lakkis FG*. NK cells delay allograft rejection in lymphopenic hosts by downregulating the homeostatic proliferation of CD8+ T cells. *J Immunol*. 2010; 184 (12): 6649–6657. doi: 10.4049/jimmunol.0903729.
69. *Garrod KR, Liu FC, Forrest LE, Parker I, Kang SM, Cahalan MD*. NK cell patrolling and elimination of donor-derived dendritic cells favor indirect alloreactivity. *J Immunol*. 2010; 184 (5): 2329–2336. doi: 10.4049/jimmunol.0902748.
70. *Meier-Kriesche H, Ojo AO, Arndorfer JA, Leichtman AB, Lake K, Cibrik DM et al*. Need for individualized immunosuppression in elderly renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2001; 33 (1–2): 1190–1191. *Jacobson PA, Schladt D, Oetting WS, Leduc R, Guan W, Matas AJ, Israni A*. Lower calcineurin inhibitor doses in older compared to younger kidney transplant recipients yield similar troughs. *Am J Transplant*. 2012; 12 (12): 3326–3336. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04232.x.

Статья поступила в редакцию 23.07.2019 г.
The article was submitted to the journal on 23.07.2019