

DOI: 10.15825/1995-1191-2021-3-162-170

ТОЛЕРАНТНОСТЬ И МИНИМИЗАЦИЯ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

О.А. Герасимова^{1, 2}, В.В. Боровик¹, Н.В. Марченко¹, И.И. Тилеубергенов¹

¹ ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

В обзоре современных публикаций рассматриваются молекулярные механизмы толерантности печени и ее аллотрансплантатов в аспекте минимизации и возможностей отмены иммуносупрессивной терапии, главным образом, в отдаленном периоде после трансплантации печени. Представлены сведения о клинических испытаниях Трег с целью индукции толерантности. Продемонстрированы данные нового консенсусного исследования об индивидуализации режимов иммуносупрессивной терапии. Рассматриваются варианты возможной отмены иммуносупрессии как в ранние, так и в отдаленные сроки после ТП. Предлагается к исследованию путь изучения лимфопролиферативного потенциала реципиента трансплантата печени, поскольку не только отторжением определяется продолжительность жизни, но и степенью влияния иммуносупрессии на костный мозг в зависимости от возраста пациента.

Ключевые слова: апоптоз, иммунная толерантность, иммуносупрессия, стромальные мезенхимальные клетки, T-регуляторные лимфоциты, трансплантат печени, NK-клетки.

TOLERANCE AND MINIMIZATION OF IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY AFTER LIVER TRANSPLANTATION

O.A. Gerasimova^{1, 2}, V.V. Borovik¹, N.V. Marchenko¹, I.I. Tileubergenov¹

¹ Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technology, St. Petersburg, Russian Federation

² Saint-Petersburg State University, St-Petersburg, Russian Federation

In this review of current publications, we look at the molecular mechanisms of tolerance of the liver and its allografts in terms of minimization and possibilities of withdrawing immunosuppressive therapy, mainly in the long-term period after liver transplantation. Information about clinical trials with regulatory T cells (Tregs) for the purpose of tolerance induction is presented. Data from a new consensus study on individualization of immunosuppressive therapy regimens are presented. Options for possible withdrawal of immunosuppression both in the early and in the long term after liver transplantation (LT) are considered. We suggest a way to study the lymphoproliferative potential of a liver transplant recipient to be investigated, since not only rejection determines life expectancy, but also the degree of immunosuppression effect on bone marrow depending on patient age.

Keywords: apoptosis, immune tolerance, immunosuppression, mesenchymal stem cells, regulatory T cells, liver transplant, NK cells.

С влиянием иммуносупрессивной терапии в отдаленном периоде после трансплантации печени (ТП) связан целый комплекс негативных последствий, которые ограничивают срок жизни реципиентов. И если выживаемость в первый год после ТП представляется удовлетворительной, то продолжитель-

ность жизни пациентов в поздние сроки остается существенно меньшей, чем в общей популяции (рис. 1), среди причин негативных исходов лидируют малигнизации, инфекции, кардиоваскулярные и нефрологические проблемы [1]. Поэтому остается актуальным поиск рациональных путей преодоления

Для корреспонденции: Герасимова Ольга Анатольевна. Адрес: 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 70. Тел. (812) 439-66-40. E-mail: ren321@mail.ru

Corresponding author: Olga Gerasimova. Address: 70, Leningradskaya str., Pesochny settlement, St. Petersburg, 197758, Russian Federation.

Phone: (812) 439-66-40. E-mail: ren321@mail.ru

нежелательных эффектов. Основными подходами к модификации иммуносупрессии после ТП, исходя из анализа современной литературы, можно признать интраоперационную и отсроченную индукцию толерантности, индивидуализацию и рационализацию режимов с целью уменьшения частоты развития побочных эффектов препаратов, и наконец, минимизацию иммуносупрессии вплоть до полной ее отмены.

Большинство исследователей считают печень иммуноприлегирированным органом, который может быть толерантным к различным воздействиям. Иммунологическая толерантность в печени опосредуется специализированными антигенпрезентирующими клетками (АПК), включая дендритные клетки (ДК), клетки Купфера, синусоидальные эндотелиальные клетки и звездчатые клетки печени. Эти клетки, предоставляя аутоантигены собственным Т-клеткам, способствуют их апоптозу, анергии или дифференцировке Т-лимфоцитов в регуляторные Т-клетки. Толерогенная роль иммунной системы печени была впервые продемонстрирована еще в 1969 г. R.Y. Calne et al. [2], которые обнаружили, что аллотрансплантаты свиной печени, которые имели несовпадения в главном комплексе гистосовместимости (МНС), приживались без иммуносупрессии.

Объяснение относительной толерогенности печени многофакторно: большой размер органа приводит к гораздо большей площади эндотелиальной

поверхности, на которой распределяются антитела, таким образом их эффекты ослабляются; печень обладает природной регенеративной способностью, поэтому при отторжении повреждение ткани печени потенциально обратимо. Экспрессия антигенов МНС II класса на клетках печени более вариабельна по сравнению с экспрессией, наблюдаемой в почках и сердце. Толерантность в печени имеет эволюционную основу, поскольку 75% кровотока в печени происходит из воротной вены, которая собирает кровь из желудочно-кишечного тракта, обогащенного микробными антигенами. Иммунная система печени эволюционировала, чтобы жестко регулировать иммунные реакции на безвредные кишечные микроорганизмы и избежать нежелательных реакций воспалительного типа [3].

Достижение иммунной толерантности после ТП потенциально позволило бы избежать длительной иммуносупрессии. В настоящее время продолжают активно изучаться и уточняться механизмы толерантности трансплантированной печени. В формировании толерантности участвуют главным образом мезенхимальные стромальные клетки (МСК), Т-регуляторные лимфоциты (T-reg), НК-клетки донора (рис. 2). Treg признаны центральными регуляторами иммунного ответа, они экспрессируют FOXP3 – транскрипционный фактор, регулирующий транскрипцию генов, ответственных за дифференцировку

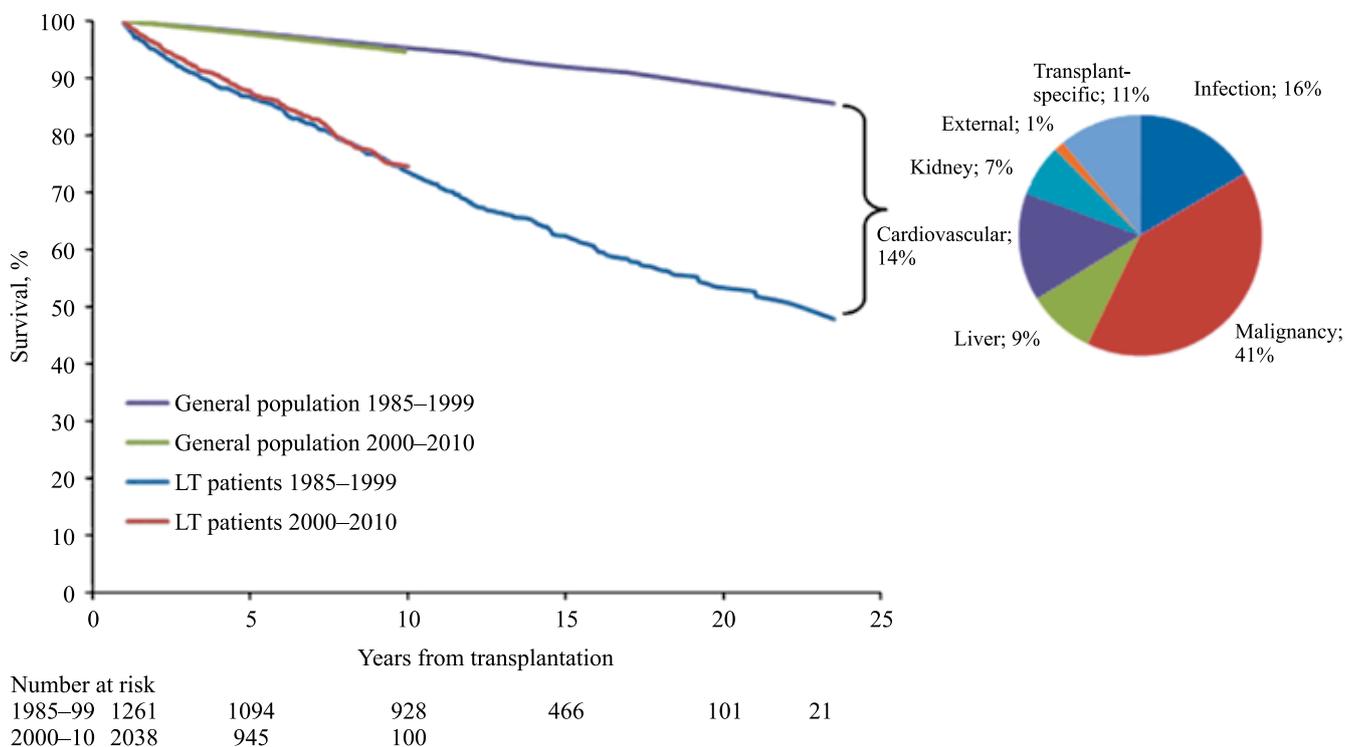


Рис. 1. Сравнительная с общей популяцией выживаемость пациентов после трансплантации печени в отдаленном периоде [1]

Fig. 1. Differences in long-term survival among liver transplant recipients and the general population [1]

Т-клеток и экспрессию цитокинов и других факторов, участвующих в супрессии иммунного ответа, важным маркером Т-регуляторных клеток является экспрессия на их поверхности рецептора к цитокину IL-2 – CD25.

Хотя презентация антигенов донорских дендритных клеток (ДК) является основным фактором отторжения, в печени были обнаружены и толерогенные фенотипы ДК [6, 7]. ДК также способны тормозить пролиферацию Т-клеток, предоставляя незначительное число костимулирующих молекул, которые наряду с высокой экспрессией PDL1 (лиганд PD1 – мембранного белка, который предотвращает активацию Т-лимфоцитов) вызывают анергию или делецию аллореактивного клона Т-клеток. ДК секретируют IL-10 и TGF-β, которые индуцируют дифференцировку Treg. Рецепторы CTLA4 на поверхности Treg связываются с белком B7 на ДК с более высоким сродством, чем CD28, нарушая взаимодействия между ДК и Т-клетками. Treg тоже вносят вклад в толерогенное микроокружение, секретируя TGF-β, IL-10 и IL-35, связывая IL-2 с CD25 с более высокой аффинностью, чем эффекторные Т-клетки, а также за счет прямой

цитотоксичности, осуществляемой двумя известными путями через гранзим, перфорин и взаимодействие Fas-FasL. В отличие от NK-клеток реципиента, которые могут опосредовать отторжение, NK-клетки донорского происхождения, трансплантированные в качестве клеток-пассажигов, способны напрямую лизировать аллореактивные иммунные клетки реципиента через взаимодействия NKG2D-MIC-A и TRAIL-TRAILR. Есть данные о том, что и NK-клетки реципиента могут иметь толерогенный потенциал. МСК подавляют пролиферацию и дифференцировку Т-клеток посредством секреции индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO) фермента, способного метаболизировать аминокислоту триптофан до кинуренина. Т-клеткам эта аминокислота необходима для активации, а дефицит триптофана индуцирует апоптоз или угнетает пролиферацию и дифференцировку при контакте клетки с клеткой, опосредованном PD-L1 [4, 5]. Клетки Купфера могут быть поляризованы по фенотипу M2, продуцируя IL-10 и TGF-β и, таким образом, тоже способствуя толерантности. Они также могут высвобождать оксид азота (NO) при участии IFN-γ для подавления пролиферации Т-клеток.

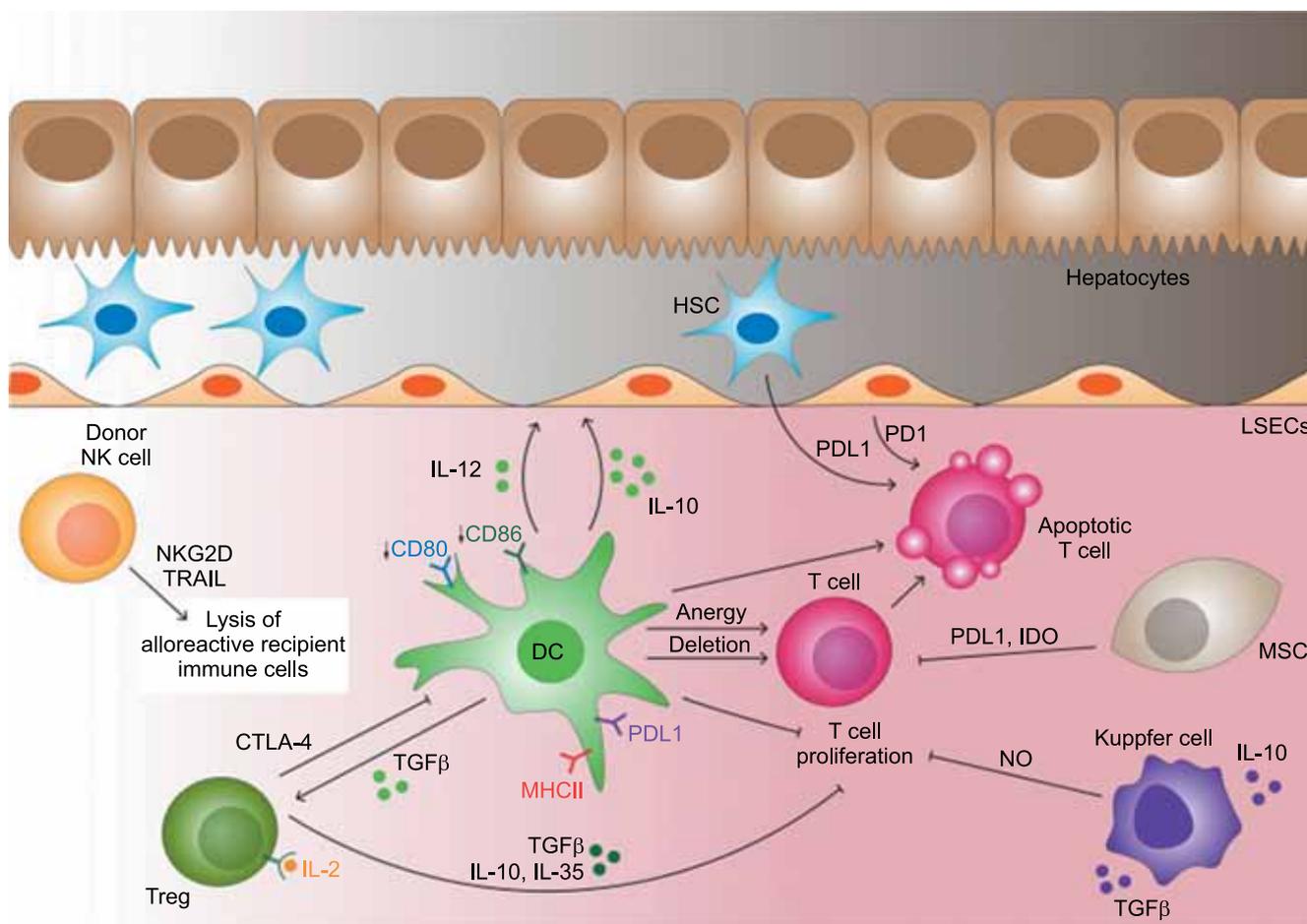


Рис. 2. Клеточные механизмы толерантности после ТП (описание в тексте) [3]

Fig. 2. Cellular mechanisms of liver allograft tolerance (description in text) [3]

Синусоидальные эндотелиоциты (LSEC) действуют как непрофессиональные АПК с обычно низкими уровнями экспрессии антигенов МНС II класса. LSEC вместе со звездчатыми клетками печени индуцируют апоптоз Т-клеток через взаимодействия PDL1-PD1 [3–8].

Печень сохраняет толерогенный потенциал даже тогда, когда аллореактивные Т-клетки получили доступ к паренхиме и началось повреждение ткани. По некоторым данным, аллореактивные Т-клетки вызывают гибель клеток печени либо через апоптоз, либо через лизосомную деградацию гепатоцитов. Этот процесс отчасти зависит и от Treg, обеспечивающих торможение реакции отторжения [9, 10].

Исследование этих механизмов представляется важным для обоснования возможностей индукции толерантности после ТП.

Клеточная терапия на основе Treg – многообещающий альтернативный подход, способствующий приживлению аллотрансплантата, потенциально сводящий к минимуму использование традиционной иммуносупрессии [11, 12]. В 2020 г. в журнале *Lancet* были опубликованы данные исследования ONE, демонстрирующие безопасность введения Treg реципиентам донорской почки [13]. В других центрах близки к завершению клинические испытания, которые находятся на разных фазах, и сосредоточены на изучении аллоантиген-специфичных Treg, поскольку они имеют лучшую подавляющую функцию по отношению к аллореактивным эффекторным Т-клеткам, чем поликлональные Treg [14]. Экспансия Treg *in vivo* представляет собой еще одну интересную терапевтическую стратегию. Treg проявляют более высокое сродство к IL-2, поэтому использование незначитель-

ных концентраций этой молекулы может увеличить пул Treg *in vivo* в несколько раз без значительного увеличения количества эффекторных Т-клеток [15].

В настоящее время во всем мире проводится несколько клинических испытаний с использованием ряда препаратов Treg при ТП (табл.). Поликлональная регуляторная Т-клеточная терапия с наращиванием клеток *ex vivo* используется в исследовании ThRIL в клинике Кингс-Колледж (Великобритания), в исследовании DeLTA и ARTEMIS в Калифорнийском университете (Сан-Франциско, США) используют донорский аллоантиген, реактивные регуляторные Т-клетки (daTregs), а также в Нанкинском медицинском университете (Китай) используют донорские антиген-специфические Treg у пациентов в ранние и поздние сроки после трансплантации печени.

В случае родственной ТП клеточный продукт может быть произведен перед операцией трансплантации, и инфузия может проводиться в ранний посттрансплантационный период. Однако во всем мире преобладает ТП от посмертного донора, что затрудняет доступ и получение донорской ткани. Кроме того, производство препарата Treg очень ресурсоемкое. Очень мало лицензированных лабораторий, способных производить Treg в условиях GMP [16]. Существует еще множество технических проблем производства, масштабирования, хранения клеточного продукта, однако это направление представляется самым вдохновляющим для индукции толерантности как в ранние, так и в поздние сроки после ТП.

Поскольку донорская печень является чужеродным органом, постоянно предоставляющим АПК, а индукция толерантности не стала общедоступной, иммуносупрессивная терапия остается необходимой

Таблица

Клинические испытания с использованием *ex vivo* Treg при ТП [16]
Clinical trials using Treg *ex vivo* in liver transplantation [16]

Испытание	Цель и точка приложения	Страна	Дизайн	Возраст (лет)	Доза Treg	Повторные введения	Отмена ИСТ
NCT 01624077	Хроническое отторжение	Китай	Открытое в одной группе	10–60	1×10^6 клеток/кг донорские	Да	Да
ARTEMIS (NCT 02474199)	Индукция толерантности при родственной ТП	США	Открытое в одной группе	18–70	$300\text{--}500 \times 10^6$ клеток донорские	Нет	Да
ThRIL (NCT 02166177)	Индукция толерантности при родственной ТП	Великобритания	Открытое в одной группе	18–70	Аутологичные поликлональные 1-я когорта: $0,5\text{--}1,0 \times 1 \times 10^6$ клеток/кг 2-я когорта: $3,0\text{--}4,5 \times 1 \times 10^6$ клеток/кг 3-я когорта: $5,0\text{--}6,5 \times 1 \times 10^6$ клеток/кг	Нет	Нет
dELTA (NCT 02188719)	Индукция толерантности при ТП от посмертного донора	США	Нерандомизированное открытое	21–70	Донорские аллоантиген-реактивные 1-я когорта: 0 2-я когорта: $25\text{--}60 \times 10^6$ клеток 3-я когорта: $100\text{--}240 \times 10^6$ клеток 4-я когорта: $400\text{--}960 \times 10^6$ клеток	Нет	Да

для профилактики и лечения отторжения трансплантата.

В реальной клинической практике спектр препаратов для иммуносупрессии не так велик. Основу по-прежнему составляет такролимус. Схемы, состоящие из комбинации микофенолатов и ингибиторов кальциневрина (ИКН), или, в последнее время, эверолимуса, обычно используются как поддерживающий режим иммуносупрессии после ТП.

Механизмы подавления активации Т-клеток этими препаратами хорошо изучены, тем не менее воздействие указанных иммунодепрессантов на апоптоз гепатоцитов не было исследовано. Апоптоз гепатоцитов стимулирует фиброгенез при различных повреждениях печени [17]. С этой точки зрения интересным представляется исследование E.J. Lim et al. [18], где оценивали гибель гепатоцитов по маркерам апоптоза в биоптате иммуногистохимическим методом на фоне иммуносупрессии и сравнивали их с состоянием клеток печени у людей без заболеваний печени, оперированных по иным поводам. Уровень маркеров апоптоза гепатоцитов оказался достоверно выше у реципиентов трансплантата печени по сравнению с контролем. Апоптотические гепатоциты поглощаются и утилизируются как клетками Купфера, так и звездчатыми клетками печени. Клетки Купфера, которые поглотили апоптотические гепатоциты, секретируют TGF- β , основной фактор фиброгенеза [19]. На культуре мышечных гепатоцитов было показано, что комбинации циклоспорина (CyA) и микофенолата (MMF), такролимуса (Tas) и MMF снижали жизнеспособность клеток и увеличивали апоптоз гепатоцитов, а изолированно Tas и CyA таких эффектов не вызывали. Сиролимус как монокомпонент не влиял на жизнеспособность и апоптоз гепатоцитов, а в сочетании с MMF эти эффекты были выражены минимально [20]. Таким образом, выбирать рациональную схему иммуносупрессии возможно с учетом влияния препаратов и на апоптоз гепатоцитов, а следовательно, на фиброгенез. Обоснованными представляются схемы ИКН/mTOR и mTOR/MMF в отдаленном периоде после ТП [18].

Несмотря на то, что накоплен большой опыт использования иммуносупрессивных препаратов после ТП, тем не менее, схемы гетерогенны и не идеальны. Длительность выживания реципиентов связана не только и не столько с реакциями отторжения, но и с накоплением нежелательных явлений. Для их коррекции могут быть реализованы два подхода: предварительный индивидуальный подбор до ТП и стандартные схемы, которые модифицируются по мере развития осложнений [21]. В 2020 г. опубликован итальянский консенсус по применению эверолимуса в клинической практике после ТП, где предложены алгоритмы модификации иммуносупрессивной терапии. При выборе режима иммуносупрессивной

терапии следует учитывать комплекс клинических переменных, включая первичное заболевание, статус пациента при трансплантации, тип операции, особенности раннего послеоперационного периода, события и ожидаемые осложнения, связанные с длительным использованием ИКН, и риск *de novo* злокачественных новообразований. Стратегии предотвращения или ограничения нежелательных явлений, связанных с ИКН, стоит использовать как можно раньше после ТП. В настоящее время наиболее эффективными стратегиями нефрозащиты признаны снижение воздействия ИКН, что возможно при раннем введении эверолимуса или микофенолата, если эверолимус не показан. Представленные алгоритмы позволяют минимизировать риски нежелательных явлений и токсичности иммуносупрессантов (рис. 3, 4) [22]. Эти рекомендации согласуются и с приведенными выше экспериментальными данными о рациональных схемах иммуносупрессии, основанных на влиянии известных препаратов на фиброгенез в печени.

К сожалению, результаты экспериментальных исследований, направленных на изучение механизмов толерантности, пока не позволяют установить определенные факторы для эффективной минимизации и отмены поддерживающей иммуносупрессивной терапии. В отсутствие надежных биомаркеров толерантности [23], при сложности и противоречивости молекулярных механизмов единственным надежным способом подтверждения толерантности является отсутствие отторжения после преднамеренного прекращения иммуносупрессии.

С клинической позиции толерантность определяется как стабильная функция трансплантата у реципиента, не принимающего иммунодепрессанты, у которого не обнаружено клинически значимого иммунного ответа.

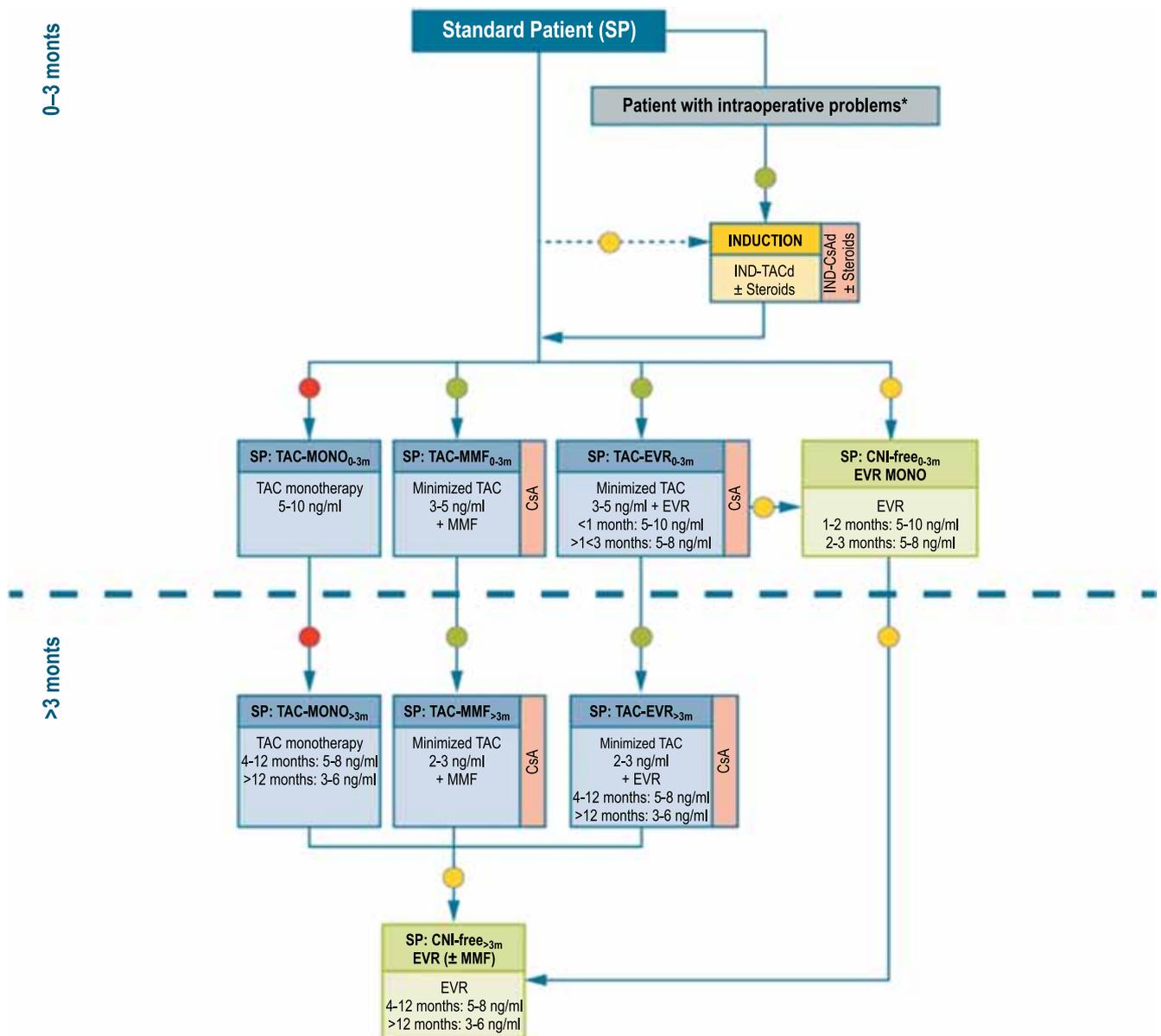
В 2015 г. Chi-Xian Zhang et al. представили обзор данных о минимизации и возможной отмене иммуносупрессивной терапии после ТП [24], на основании сведений о врожденном толерогенном свойстве печени и тщательной оценки клинических показателей. Успешное отлучение от иммуносупрессии оказалось возможным у почти 20% отобранных реципиентов трансплантата печени.

В более позднем исследовании [25] 95 реципиентов через 1–2 года после ТП были случайным образом распределены для отмены ($n = 77$) и продолжения поддерживающей терапии ($n = 18$). Критериями включения были: монокомпонентная иммуносупрессия; адекватная функция печени и почек; ≤ 2 стадия фиброза по Ishak; отсутствие отторжения по данным биопсии. Отмена иммуносупрессии проводилась по 8-ступенчатому алгоритму снижения с 8-недельным интервалом; 52 из 77 реципиентов (67,5%) снизили дозу до $\leq 50\%$ от базовой, а 10 из 77

(13,0%) полностью прекратили иммуносупрессию в течение ≥ 1 года. При отторжении или выраже лабораторных тестов усиливали иммуносупрессию. В 5 из 32 случаев отторжения потребовалось болюсное введение метилпреднизолона. Композитная конечная точка (смерть или потеря трансплантата; вторичная злокачественная опухоль 4-й степени или оппортунистическая инфекция; стадия Ishak ≥ 3 ; или $>25\%$ снижение скорости клубочковой фильтрации в течение 24 месяцев после рандомизации) достигнута у 12 из 66 (18%) и 4 из 13 (31%) в группах отмены и

минимизации соответственно. Таким образом, ранняя минимизация иммуносупрессии оказалась возможной у отдельных реципиентов печени, а полная отмена успешна только у совсем небольшой части.

Данные еще одного проспективного рандомизированного исследования [26], свидетельствуют, что у более 40% тщательно отобранных реципиентов печени через несколько лет после ТП возможна отмена иммуносупрессии. 102 стабильных реципиента печени через 3 года и более после ТП были отобраны для отмены. Прием препаратов постепенно прекращался



*Se grave evento intraoperatorio considerare switch a "Paziente critico – Alto rischio chirurgico".

CNI = Calcineurin inhibitors; CsA = Cyclosporin A; d = delayed; EVR = Everolimus; IND = Induction; MMF = Mycophenolate mofetil; TAC = Tacrolimus;

Рис. 3. Алгоритм иммуносупрессии для стандартного пациента. Зеленые круги – рекомендовано, желтые – с осторожностью, красные – не рекомендовано [22]

Fig. 3. Immunosuppression algorithm for standard patients. Key: green circle = recommended; yellow circle = caution advised; red circle = not recommended [22]

в течение нескольких месяцев. Первичной конечной точкой было развитие толерантности, определяемой как успешное прекращение приема иммуносупрессивных препаратов, когда в течение не менее 12 месяцев оставалась стабильной функция трансплантата и отсутствовали гистологические признаки отторжения. Из 98 реципиентов 57 сохранили и 41 успешно отменили все иммунодепрессанты. У толерантных пациентов прием препаратов прекращался в среднем

в течение $8,0 \pm 4,6$ месяца. 23 толерантных пациента перенесли один эпизод временной дисфункции аллотрансплантата, не связанной с отторжением. Все эпизоды разрешились спонтанно без увеличения доз иммунодепрессантов. Два толерантных пациента умерли с нормальной функцией трансплантата через 16 и 26 месяцев после полного прекращения приема препаратов из-за послеоперационных осложнений резекции рака толстой кишки и метастатиче-

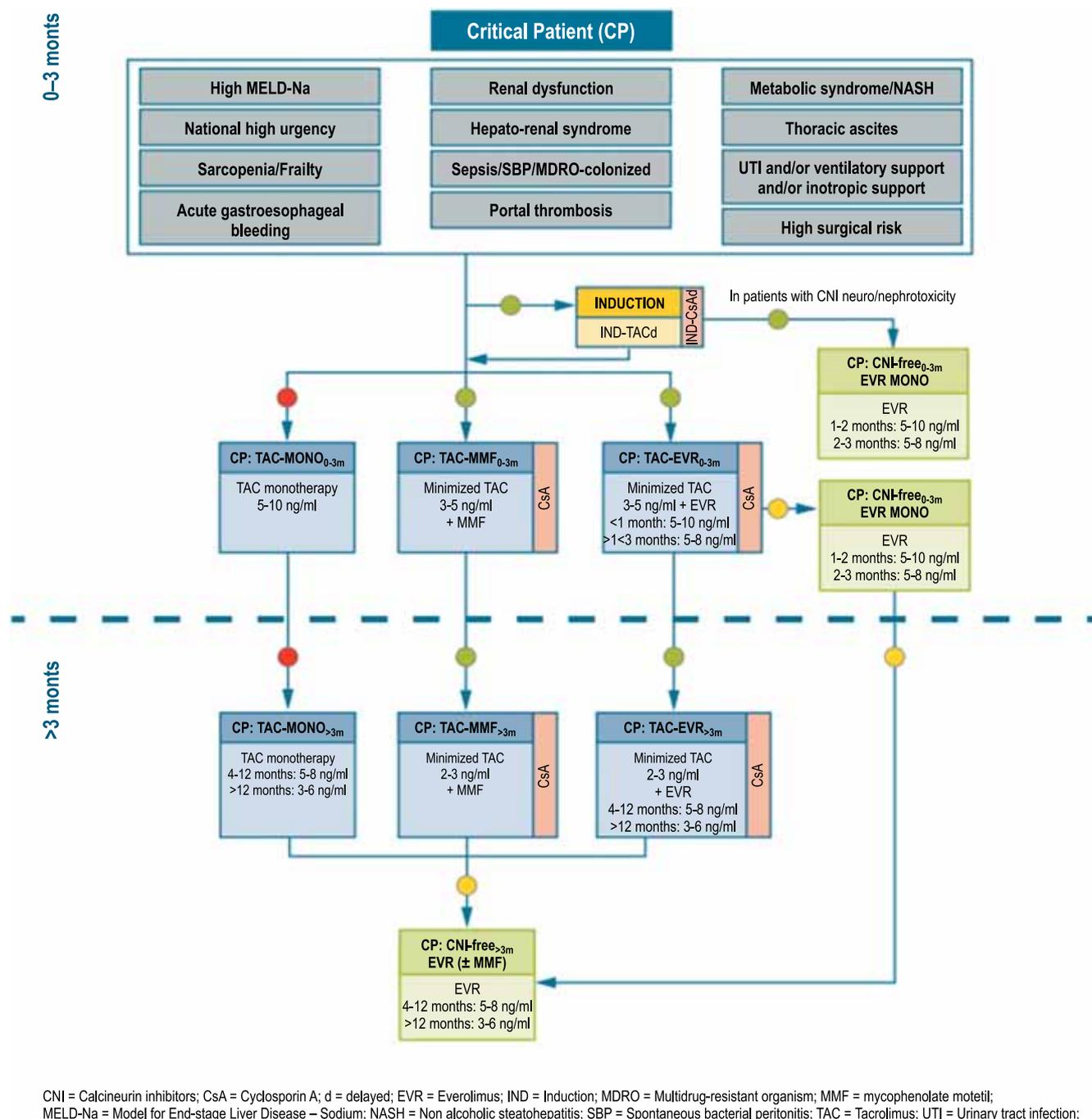


Рис. 4. Алгоритм иммуносупрессии для пациента с тяжелыми осложнениями. Зеленые круги – рекомендовано, желтые – с осторожностью, красные – не рекомендовано. По [22]

Fig. 4. Immunosuppression algorithm for critically ill patients. Key: green circle = recommended; yellow circle = caution advised; red circle = not recommended. По [22]

ского рака яичников соответственно. Ни у одного из толерантных реципиентов во время последующего наблюдения не развилось отторжение. У 57 нетолерантных пациентов острое отторжение обнаружили в срок $6,4 \pm 4,4$ месяца после начала минимизации терапии. Все нетолерантные пациенты получали иммунодепрессанты во время отторжения. Биопсия печени была проведена в 89% случаев, и отторжение классифицировано в большинстве случаев как пограничное или легкое по критериям Banff. Случаев хронического отторжения не наблюдалось. У 21 пациента отторжение было купировано возвращением исходной иммуносупрессии. У остальных пациентов восстановление исходной иммуносупрессии сочетали с низкими дозами или умеренными дозами пероральных стероидов, лишь однажды потребовалось их болюсное введение. У 55 реципиентов (96,5%) через $5,6 \pm 5$ месяца после выявления отторжения полностью нормализовались все показатели. Потеря трансплантата не было.

По итогам исследования успешная отмена иммуносупрессии достоверно чаще происходила у мужчин ($p = 0,009$), у лиц более старшего возраста на момент ТП ($p = 0,05$), а также у тех, кто живет после ТП дольше ($p < 0,0001$). Время после ТП было определено как самый сильный предиктор клинической толерантности. У пациентов, включенных в исследование спустя более 10 лет после ТП, в 79% случаев отмена иммуносупрессии была успешной по сравнению с пациентами, живущими более 5,7 года, им отменить все препараты удалось только в 38% случаев. Достоверно легче отлучать от иммуносупрессии оказалось тех, у кого отсутствовали ИКН в схеме, применяемой при включении в исследование ($p = 0,005$).

Тем не менее рандомизированных исследований пошаговой минимизации и полной отмены иммуносупрессивной терапии в отдаленном периоде очень мало, а в сроки 1–2 года после ТП отмена представляется все же нецелесообразной.

Существует еще один не вполне традиционный взгляд на проблему длительного выживания или поддержания функционального состояния трансплантата печени. У части реципиентов утрата трансплантата печени может быть обусловлена не отторжением, а истощением пролиферативного потенциала лимфоцитарного ростка костного мозга (произведение числа стволовых/прогениторных лимфоцитов крови на митотическую активность), величина которого лимитирует продолжительность жизни при естественном старении организма [27]. Индивидуальный мониторинг лимфопротеративного потенциала мог бы способствовать своевременной коррекции доз и модификации схем иммуносупрессивной терапии. Исследование наименее изученной функциональной связи собственных Т-регуляторных лимфоцитов с пу-

лом стволовых гемопоэтических клеток представляется актуальным для объективизации индивидуального мониторинга иммуносупрессии в отдаленном периоде после ТП. Этот аспект можно рассматривать как один из подходов к минимизации, а возможно, и отмене иммуносупрессии.

В заключение следует сказать, что на основании дальнейших исследований молекулярных механизмов толерантности могут быть определены пути ее индукции в клинической практике, и тогда иммуносупрессивная терапия, возможно, утратит свою актуальность. Перспективным и многообещающим является введение аллогенных Treg с целью индукции иммунной толерантности. В отдаленном периоде после ТП актуальным остается сохранение режимов иммуносупрессии с учетом индивидуального профиля реципиента. Минимизация доз и отмена иммуносупрессии у тщательно отобранных реципиентов со стабильной функцией трансплантата представляется возможной, но требует тщательного мониторинга состояния трансплантата печени. В настоящее время необходимы дополнительные проспективные исследования для подтверждения безопасности и эффективности полной отмены иммуносупрессии по сравнению с поддерживающей терапией, а также для верификации биомаркеров толерантности.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации (№ 37.12-2021).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Aberg F, Gissler M, Karlsten TH, Ericsson BG, Foss A, Rasmussen A et al. Differences in long-term survival among liver transplant recipients and the general population: a population-based Nordic study. *Hepatology*. 2015; 61 (2): 668–677. doi: 10.1002/hep.27538.
2. Calne RY, Sells RA, Pena JR, Davis DR, Millard PR, Herbertson BM et al. Induction of immunological tolerance by porcine liver allografts. *Nature*. 1969; 223 (5205): 472–476. doi: 10.1038/223472a0. PMID: 4894426.
3. Ronca V, Wootton G, Milani C, Cain O. The Immunological basis of liver allograft rejection. *Front Immunol*. 2020; 11: 2155. doi: 10.3389/fimmu.2020.02155. PMID: 32983177.
4. Najar M, Raicevic G, Fayyad-Kazan H, Bron D, Toungouz M, Lagneaux L. Mesenchymal stromal cells and immunomodulation: a gathering of regulatory immune cells. *Cytotherapy*. 2016; 18: 160–171. doi: 10.1016/j.jcyt.2015.10.011.
5. Taner T, Abrol N, Park WD, Hansen MJ, Gustafson MP, Lerman LO et al. Phenotypic transcriptional, and functional analysis of liver mesenchymal stromal cells and

- their immunomodulatory properties. *Liver Transpl.* 2020; 26: 549–563. doi: 10.1002/lt.25718.
6. Thomson AW, Lu L. Are dendritic cells the key to liver transplant tolerance? *Immunol Today.* 1999; 20: 27–32. doi: 10.1016/S0167-5699(98)01378-4.
 7. Thomson AW, Humar A, Lakkis FG, Metes DM. Regulatory dendritic cells for promotion of liver transplant operational tolerance: rationale for a clinical trial and accompanying mechanistic studies. *Hum Immunol.* 2018; 79: 314–321. doi: 10.1016/j.humimm.2017.10.017.
 8. Diehl L, Schurich A, Grochtmann R, Hegenbarth S, Chen L, Knolle PA. Tolerogenic maturation of liver sinusoidal endothelial cells promotes B7- homolog 1-dependent CD8+ T cell tolerance. *Hepatology.* 2008; 47: 296–305. doi: 10.1002/hep.21965.
 9. Shalev I, Selzner N, Shyu W, Grant D, Levy G. Role of regulatory T cells in the promotion of transplant tolerance. *Liver Transpl.* 2012; 18: 761–770. doi: 10.1002/lt.23458.
 10. Joffre O, Santolaria T, Calise D, Al Saati T, Hudrisier D, Romagnoli P et al. Prevention of acute and chronic allograft rejection with CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T lymphocytes. *Nat Med.* 2008; 14: 88–92. doi: 10.1038/nm1688.
 11. Todo S, Yamashita K, Goto R, Zaitzu M, Nagatsu A, Oura T et al. A pilot study of operational tolerance with a regulatory T-cell-based cell therapy in living donor liver transplantation. *Hepatology.* 2016; 64: 632–643. doi: 10.1002/hep.28459.
 12. Landwehr-Kenzel S, Issa F, Luu SH, Schmuck M, Lei H, Zobel A et al. Novel GMP-compatible protocol employing an allogeneic B cell bank for clonal expansion of allospecific natural regulatory T cells. *Am J Transplant.* 2014; 14: 594–606. doi: 10.1111/ajt.12629.
 13. Sawitzki B, Harden PN, Reinke P, Moreau A, Hutchinson JA, Game DS et al. Regulatory cell therapy in kidney transplantation (The ONE Study): a harmonised design and analysis of seven non-randomised, single-arm, phase 1/2A trials. *Lancet.* 2020; 395: 1627–1639. doi: 10.1016/S0140-6736(20) 30167-7.
 14. MacDonald KG, Hoeffli RE, Huang Q, Gillies J, Luciani DS, Orban PC et al. Alloantigen-specific regulatory T cells generated with a chimeric antigen receptor. *J Clin Invest.* 2016; 126: 1413–1424. doi: 10.1172/JCI 82771.
 15. Boardman DA, Philippeos C, Fruhwirth GO, Ibrahim MA, Hannen RF, Cooper D et al. Expression of a chimeric antigen receptor specific for donor HLA Class I enhances the potency of human regulatory T Cells in preventing human skin transplant rejection. *Am J Transplant.* 2017; 17: 931–943. doi: 10.1111/ajt.14185.
 16. Whitehouse GP, Hope A, Sanchez-Fueyo A. Regulatory T-cell therapy in liver transplantation. *Transpl Int.* 2017; 30 (8): 776–784. doi: 10.1111/tri.12998. PMID: 28608637.
 17. Canbay A, Friedman S, Gores GJ. Apoptosis: the nexus of liver injury and fibrosis. *Hepatology.* 2004; 39 (2): 273–278. PMID: MEDLINE:14767974.
 18. Lim EJ, Chin R, Nachbur U, Silke J, Jia Z, Angus PW et al. Effect of immunosuppressive agents on hepatocyte apoptosis post-liver transplantation. *PLoS ONE.* 2015; 10 (9): e0138522. doi: 10.1371/journal.pone.0138522.
 19. Johnson JD, Ao Z, Ao P, Li H, Dai L-J, He Z et al. Different effects of FK506, rapamycin, and mycophenolate mofetil on glucose-stimulated insulin release and apoptosis in human islets. *Cell Transplant.* 2009; 18 (8): 833–845. PMID: MEDLINE:19500470. doi: 10.3727/096368909X471198.
 20. Neef M, Ledermann M, Saegesser H, Schneider V, Reichen J. Low-dose oral rapamycin treatment reduces fibrogenesis, improves liver function, and prolongs survival in rats with established liver cirrhosis. *J Hepatol.* 2006; 45 (6): 786–796. PMID: MEDLINE:17050028.
 21. De Simone P, Carrai P, Coletti L, Ghinolfi D, Petrucci S, Filippini F. Modification of immunosuppressive therapy as risk factor for complications after liver transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2017; 31 (2): 199–209. doi: 10.1016/j.bpg.2017.03.001. PMID: 28624108.
 22. Cillo U, De Carlis L, Del Gaudio M, De Simone P, Faggioli S, Lupo F et al. Immunosuppressive regimens for adult liver transplant recipients in real-life practice: consensus recommendations from an Italian Working Group. *Hepatol Int.* 2020; 14 (6): 930–943. doi: 10.1007/s12072-020-10091-5. PMID: 33099753.
 23. Shevchenko OP, Kurabekova RM, Tsirolnikova OM. Biomarkers of immune tolerance in liver transplantation. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2016; 18 (3): 137–144. doi.org/10.15825/1995-1191-2016-3-137-144.
 24. Zhang CX, Wen PH, Sun YL. Withdrawal of immunosuppression in liver transplantation and the mechanism of tolerance. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2015; 14 (5): 470–476. doi: 10.1016/s1499-3872(15)60411-8. PMID: 26459722.
 25. Shaked A, DesMarais MR, Kopetskie H, Feng S, Punch JD, Levitsky J et al. Outcomes of immunosuppression minimization and withdrawal early after liver transplantation. *Am J Transplant.* 2019; 19 (5): 1397–1409. doi: 10.1111/ajt.15205.
 26. Benítez C, Londoño MC, Miquel R, Manzia TM, Abraldes JG, Lozano JJ et al. Prospective multicenter clinical trial of immunosuppressive drug withdrawal in stable adult liver transplant recipients. *Hepatology.* 2013; 58 (5): 1824–1835. doi: 10.1002/hep.26426. PMID: 23532679.
 27. Shoutko AN, Gerasimova OA, Ekimova LP, Zhebrebtsov FK, Mus VF, Matyurin KS et al. Lymphocyte reproductive activity normalized to numbers of hematopoietic stem cells in blood and rate of death in fatal diseases. *Int J of Genetics and Genomics.* 2017; 5: 54–62. doi: 10.11648/j.ijgg.20170505.12.

Статья поступила в редакцию 19.04.2021 г.
The article was submitted to the journal on 19.04.2021