

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-4-73-79

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДЛИТЕЛЬНОГО ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА ПОЧКИ БЕЗ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ У РЕЦИПИЕНТКИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ СТВОЛОВЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ КЛЕТОК

Н.В. Шмарина^{1, 2}, Н.В. Боровкова^{1, 2}, Е.С. Столяревич³, В.А. Васильева⁴,
Р.В. Сторожев¹, И.В. Дмитриев^{1, 2}, А.Г. Балкаров^{1, 2}, Е.Н. Паровичникова⁴

¹ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Актуальность. Возможность индукции иммунологической толерантности у реципиентов аллогенного органного трансплантата является научной задачей трансплантологического сообщества, поскольку это обеспечит вероятность полного приживания чужеродного органа. Однако в настоящее время такая задача остается трудновыполнимой. **Цель:** продемонстрировать длительное функционирование трансплантата почки без признаков острого отторжения и иммуносупрессивной терапии у пациентки, которой по поводу посттрансплантационного лимфопролиферативного заболевания была выполнена аллогенная трансплантация аллогенных стволовых гемопоэтических клеток (ТГСК) от гаплоидентичного донора. **Методы и материалы.** Оценку функции трансплантата реципиента проводили с использованием клинико-лабораторных, инструментальных и патоморфологических методов исследования. **Результаты.** У реципиента почки на фоне отсутствия иммуносупрессивной терапии сроком более четырех лет отмечено сохранение стабильной удовлетворительной функции почечного трансплантата. **Заключение.** Описанный клинический случай свидетельствует о развитии иммунологической толерантности к трансплантату почки у реципиента аллогенных стволовых гемопоэтических клеток (ГСК).

Ключевые слова: иммунологическая толерантность, трансплантация почки, химеризм.

Для корреспонденции: Шмарина Нонна Валерьевна. Адрес: 129090, Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3, корп. 2, к. 101.

Тел./факс (495) 625-28-80. E-mail: nonna_shm@mail.ru

Corresponding author: Nonna Shmarina. Address: room 101, bldg. 2, 3, Bolshaya Sukharevskaya str., Moscow, Russian Federation. Phone/fax: (495) 625-28-80. E-mail: nonna_shm@mail.ru

CASE REPORT ON PROLONGED KIDNEY GRAFT SURVIVAL WITHOUT IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY AFTER ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

N.V. Shmarina^{1, 2}, N.V. Borovkova^{1, 2}, E.S. Stolyarevich³, V.A. Vasilyeva⁴, R.V. Storozhev¹, I.V. Dmitriev^{1, 2}, A.G. Balkarov^{1, 2}, E.N. Parovichnikova⁴

¹ Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

⁴ National Medical Research Centre for Hematology, Moscow, Russian Federation

Background. The possibility of inducing immunological tolerance in allogeneic organ transplant recipients is a research goal of the transplantology community, as it will ensure the likelihood of complete engraftment of a foreign organ. However, such a task presently remains difficult to accomplish. **Objective:** to demonstrate long-term kidney graft survival without signs of acute rejection and without immunosuppressive therapy in a patient who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) from a haploidentical donor for post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD). **Methods and materials.** Recipient's graft function was assessed using clinical, laboratory, instrumental and pathomorphological examination methods. **Results.** With no immunosuppressive therapy for more than four years, the kidney recipient showed stable, satisfactory graft function. **Conclusion.** The described clinical case demonstrates the development of immunological tolerance to a kidney graft in a recipient of allogeneic hematopoietic stem cells (HSCs).

Keywords: immunological tolerance, kidney transplantation, chimerism.

ВВЕДЕНИЕ

Основной проблемой трансплантации органов является иммунный ответ организма, проявляющийся реакцией отторжения острого или хронического характера. Иммуносупрессивная терапия (ИСТ) в большинстве случаев подавляет иммунитет и позволяет функционировать трансплантированным органам ограниченное время. В настоящее время все известные иммуносупрессанты обладают более или менее значимыми побочными эффектами, что побуждает исследователей разрабатывать новые способы подавления иммунной системы [1]. Оптимальным представляется развитие иммунной толерантности реципиента, позволяющей трансплантату функционировать максимально долго и эффективно. Под толерантностью иммунной системы понимают отсутствие специфического ответа на определенные чужеродные антигены при сохранении возможности развить полноценный ответ на другие антигены. Сосуществование клеток не одного генетического происхождения в одном индивидууме называется биологической химерой. Химеризм классифицируют на полный и смешанный. Полный химеризм существует, когда все гемопоэтические клетки имеют донорское происхождение, в то время как смешанный химеризм представляет собой сосуществование как донорских, так и реципиентских клеток в различных пропорциях [2]. Смешанный гемопоэтический химеризм впервые был описан Owen в 1945 г. Он показал,

что разнояйцовые телята-близнецы с общим плацентарным кровообращением являются химерными и толерантными друг к другу [3]. В 1953 году Billingham, Brent, Medawar et al. описали состояние «активно приобретенной толерантности» к кожным аллотрансплантатам, развивающееся после пересадки жизнеспособных аллогенных клеток эмбрионам или новорожденным мышам [4]. Исследования смешанного химеризма и иммунологической толерантности на животных привели к использованию трансплантации ГСК как способу индукции толерантности при пересадке солидных органов у людей [5–7].

Формирование толерантности является определяющим условием длительного функционирования пересаженных органов и тканей. По механизму развития выделяют центральную и периферическую толерантность. Центральная толерантность направлена на предупреждение появления аутореактивных Т- и В-лимфоцитов в процессе их созревания и происходит в центральных органах иммуногенеза в тимусе и костном мозге [8, 9]. Элиминация потенциально опасных Т-лимфоцитов, реагирующих на собственные антигены, в этом случае осуществляется путем индукции программируемой гибели (апоптоз) клеток. Такой механизм получил название клональной делеции или негативной селекции. Для В-лимфоцитов возможен также другой механизм, а именно редактирование рецепторов, в результате чего последние более не могут связываться с собственными антигенами. При трансплантации аллогенных ГСК

(алло-ТГСК) центральная толерантность является ключевым механизмом и определяется наличием и селекцией в тимусе иммунных клеток донора [10]. При алло-ТГСК вновь образованные в костном мозге незрелые Т-клетки для дальнейшего созревания и пролиферации заселяют тимус, где активно пролиферируют и проходят позитивную селекцию путем связывания с короткими фрагментами белков на молекулах главного комплекса гистосовместимости, который у человека обозначают как HLA (англ. Human leukocyte antigens) I и II классов. В результате процесс положительного отбора приводит к выживанию зрелых CD8+ и CD4+ Т-клеток, способных распознавать молекулы HLA [11]. В случае если Т-клеточные рецепторы слишком сильно связываются с молекулами HLA в тимусе, внутриклеточная передача сигналов настолько сильна, что заканчивается апоптотической гибелью клеток, тем самым уничтожаются клетки с высокой вероятностью развития аутореактивности (негативная селекция).

Периферическая (посттимическая) толерантность направлена на выявление и контроль аутореактивных клонов клеток, избежавших механизмов центральной толерантности. Периферическая толерантность обеспечивается разными механизмами, в том числе путем игнорирования антигена при его недостаточном или избыточном количестве, а также при нарушении презентации антигена, анергией Т-клеток за счет недостаточной экспрессии Т-клеточного рецептора или корецепторных молекул, негативной активацией лимфоцитов, приводящей их к апоптозу, и действием Т-регуляторных клеток. Учитывая токсичность иммуносупрессивной терапии, продолжается поиск подходов, направленных на индукцию толерантности после трансплантации солидных органов. Эти подходы включают костимуляторную блокаду, лимфодеплецию, индукцию формирования регуляторных Т-клеток и смешанного химеризма [12]. Несмотря на достигнутые успехи исследований по индукции толерантности иммунной системы на животных моделях, перенос предлагаемых стратегий на людей представляется сложным.

Попытки избежать или минимизировать ИСТ у пациентов после трансплантации почки приводят к быстрому развитию отторжения и потери функции трансплантата [13]. В наблюдении, о котором мы хотим сообщить, можно говорить о формировании у пациентки толерантности к трансплантированному органу.

Цель: продемонстрировать длительное функционирование трансплантата почки без признаков острого отторжения и иммуносупрессивной терапии у пациентки, которой по поводу посттрансплантационного лимфолиферативного заболевания была выполнена аллогенная трансплантация аллогенных

стволовых гемопоэтических клеток от гаплоидентичного донора.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

У пациентки Б. 1985 года рождения в подростковом возрасте после перенесенного фарингита диагностирован мезангиолиферативный гломерулонефрит, проведена патогенетическая терапия преднизолоном и микофенолатами. К совершеннолетию у девушки отмечено прогрессирование ХПН до терминальной стадии, в связи с чем начата терапия программным гемодиализом. В 2011 году в возрасте 25 лет в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ей выполнена аллотрансплантация почки от посмертного донора. Несовпадения по антигенам главного комплекса гистосовместимости в паре «донор–реципиент» составили четыре антигена: А3, В7, 35, Dr10. Пациентка получила стандартную иммуносупрессивную терапию: такролимус, микофенолаты, преднизолон и индукцию базиликсимабом на 0-е и 4-е послеоперационные сутки. Функция трансплантата была отсроченной, восстановление диуреза наблюдали с 38-х суток послеоперационного периода, нормализацию креатинина крови – на 57-е сутки (121 мкмоль/л). В 2013 году перенесла острый пиелонефрит трансплантата, тогда же была выполнена биопсия трансплантата, где выявлена хроническая трансплантационная нефропатия 1-й ст. В 2016 г. в связи с планируемой беременностью выполнена конверсия микофенолатов на азатиоприн. Удовлетворительное состояние отмечала до апреля 2017 г., показатели азотистого обмена в крови составляли: креатинин 110–130 мкмоль/л, мочевины 7–8 ммоль/л.

В мае 2017 года отметила ухудшение состояния, которое клинически проявилось явлениями пищевой токсикоинфекции, лабораторно – повышением креатинина крови до 170 мкмоль/л. С июня по август 2017 г. состояние ухудшилось: появились слабость, эпизоды лихорадки, тяжесть в животе и увеличение его размеров, сухой кашель, за медицинской помощью не обращалась. В августе 2017 г. госпитализирована в отделение патологии трансплантированной почки ГКБ № 52 ДЗМ с лейкопенией – $2,8 \times 10^9$, протейнурией – 2,3 г/сут, повышением С-реактивного белка до 115 мг/дл и креатинином крови 214 мкмоль/л. В связи с лейкопенией отменен азатиоприн. Заподозрено лимфолиферативное заболевание, выполнена трепанобиопсия, стерильная пункция, взяты анализы на парапротеинемиию. 23 августа 2017 г. переведена в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, где установлен окончательный диагноз: диффузная В-крупноклеточная лимфома (посттрансплантационное лимфолиферативное заболевание (ПТЛЗ) – ДВККЛ) с поражением печени, селезенки, желудка и костного мозга, вероятно, ассоциированная с иммуносупрессивной те-

рапией. Учитывая тяжесть состояния, сепсис и иммунодефицит, была отменена оставшаяся ИСТ (такролимус и преднизолон). Для лечения ДВККЛ с 26 августа 2017 г. по 11 января 2018 г. пациентке проведено 6 курсов СНОД (суммарные дозы: циклофосфамид 1200 мг, доксорубин 75 мг, винкристин 2 мг, дексаметазон 80 мг) в сочетании с ритуксимабом (600 мг), первый курс проведен с предфазой, включавшей дексаметазон и циклофосфамид. После чего в течение года пациентка находилась в ремиссии по лимфопролиферативному заболеванию.

После завершения химиотерапии (6 курсов) в связи с риском отторжения почечного трансплантата с апреля 2018 г. больной была возобновлена ИСТ такролимусом (2 мг/сут).

В январе 2019 г. диагностирован рецидив ПТЛЗ-ДВККЛ, проведено 3 курса полихимиотерапии: цитарабин ($\Sigma = 4$ гр) + этопозид ($\Sigma = 400$ мг) в сочетании с леналидомидом ($\Sigma = 30$ мг), первый курс был проведен с предфазой циклофосфамидом и дексаметазоном. Достигнута вторая ПЭТ-негативная ремиссия ПТЛЗ-ДВККЛ. Сохранялась необходимость возобновления иммуносупрессивной терапии для предотвращения отторжения трансплантата почки, что повлекло бы за собой очередной рецидив заболевания, в связи с этим 14.05.2019 пациентке выполнена трансплантация ГСК от родственного гаплоидентичного донора (мамы) с применением технологии TCR $\alpha\beta$ + /CD19+ деpleции трансплантата. Выбор такого трансплантационного подхода определялся тем, что при нем не применяют длительную (6 месяцев) иммуносупрессивную терапию. Профилактику реакции «трансплантат против хозяина» выполняли по схеме: ритуксимаб + бортезомиб + тоцилизумаб + абатацепт, и она была завершена через 1 месяц после гаплоидентичной ТГСК. Предполагалось, что донорская иммунная система воспримет трансплантат почки как ткань хозяина и к нему также будет сформирована толерантность.

В связи с отсутствием приема иммуносупрессивных препаратов в течение трех месяцев от момента гаплоидентичной ТГСК для оценки состояния трансплантата почки в августе 2019 г. пациентке проведено обследование в ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». Данных за отторжение почечного аллотрансплантата (ПАТ) не получено: креатинин крови 120 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 34 мл/мин, антитела к молекулам HLA не выявлены. Учитывая нестандартную клиническую ситуацию и информированное согласие пациентки, выполнена биопсия трансплантата почки, по данным которой признаков отторжения также не выявлено, отмечены умеренный фокальный глобальный гломерулосклероз, артериосклероз, интерстициальный фиброз и атрофия канальцев (рис. 1).

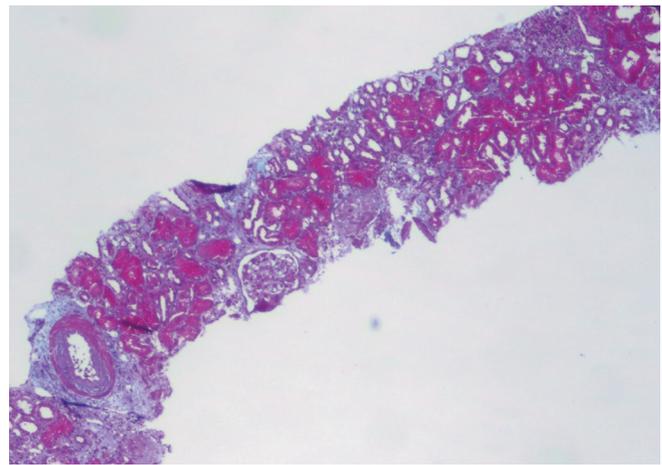


Рис. 1. Микрофотография. Препарат трансплантата почки: фокальный глобальный гломерулосклероз, артериосклероз, интерстициальный фиброз и атрофия канальцев 2–3-й ст.

Fig. 1. Micrograph. Kidney transplant specimen: focal global glomerulosclerosis, arteriosclerosis, interstitial fibrosis and tubular atrophy grade 2-3

Коллегиально трансплантологами и гематологами принято решение о продолжении наблюдения пациентки без назначения иммуносупрессивной терапии в связи с высоким риском развития рецидива ДВККЛ, а также в связи с высокой вероятностью формирования иммунологической толерантности вследствие функционирования новой донорской иммунной системы.

При повторной контрольной госпитализации в апреле 2021 г.: состояние пациентки удовлетворительное, стабильное. За время госпитализации колебания креатинина в крови в диапазоне 162–178 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – 54 мл/мин, суточная протеинурия – 1 г. По результатам ультразвукового исследования данных за дисфункцию трансплантата не получено: размеры трансплантата в пределах нормальных значений – 112 × 49 мм, артериальный кровоток регистрировался во всей почке до капсулы, индексы резистивности 0,56–0,66 (рис. 2).

Учитывая умеренное повышение уровня креатинина крови и протеинурию, пациентке выполнена биопсия трансплантата почки. В гистологическом заключении отмечены хроническое неактивное отторжение, умеренный фиброз интерстиция и атрофия канальцев (рис. 3). Отложение C4d-компонента комплемента в тканях почечного трансплантата по данным иммунофлюоресцентного исследования не выявлено. При исследовании плазмы крови на наличие анти-HLA антител, в том числе донор-специфических, получен отрицательный результат.

Учитывая отсутствие активного отторжения трансплантата почки, противокризисную терапию

пациентке не проводили. В стационаре было проведено консервативное лечение, направленное на улучшение микроциркуляции в ПАТ, отмечено снижение креатинина крови до 150 мкмоль/л. Пациентка выписана с рекомендациями продолжения наблюдения без приема иммуносупрессантов.

При контрольном осмотре в марте 2022 г. пациентка Б. оставалась без иммуносупрессивной терапии, отмечала хорошее самочувствие, высокое качество жизни, была социально адаптирована – работала программистом. Лабораторно: креатинин крови составлял 168 мкмоль/л, мочевины – 13,6 ммоль/л, СКФ – 44 л/мин, суточная протеинурия – 0,86 г/сут. При ультразвуковом исследовании данных за дис-

функцию трансплантата почки получено не было. От проведения биопсии решено воздержаться в связи со стабильными показателями функции трансплантата.

В январе 2023 г. пациентка вызвана на плановый осмотр. Иммуносупрессивные препараты не принимала. Самочувствие было удовлетворительным, продолжала работать. Креатинин крови – 154 мкмоль/л, мочевины – 17 ммоль/л, СКФ – 44 мл/мин, суточная протеинурия – 0,87 г. При исследовании в крови наличия антител к антигенам главного комплекса гистосовместимости не выявлено. По данным ультразвукового исследования признаков нарушения функции ПАТ не отметили (рис. 4).

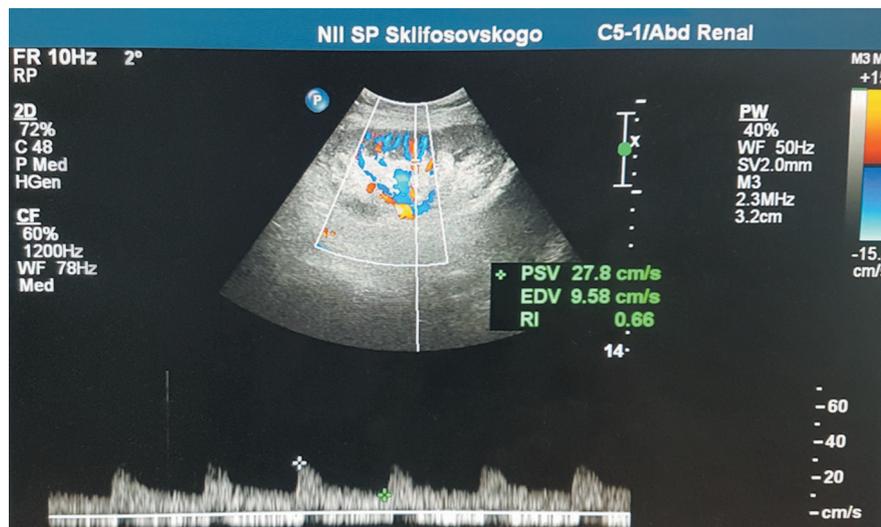


Рис. 2. Ультрасонограмма почечного трансплантата пациентки Б., апрель 2021 г.

Fig. 2. Ultrasonogram of the kidney graft of patient B. April 2021

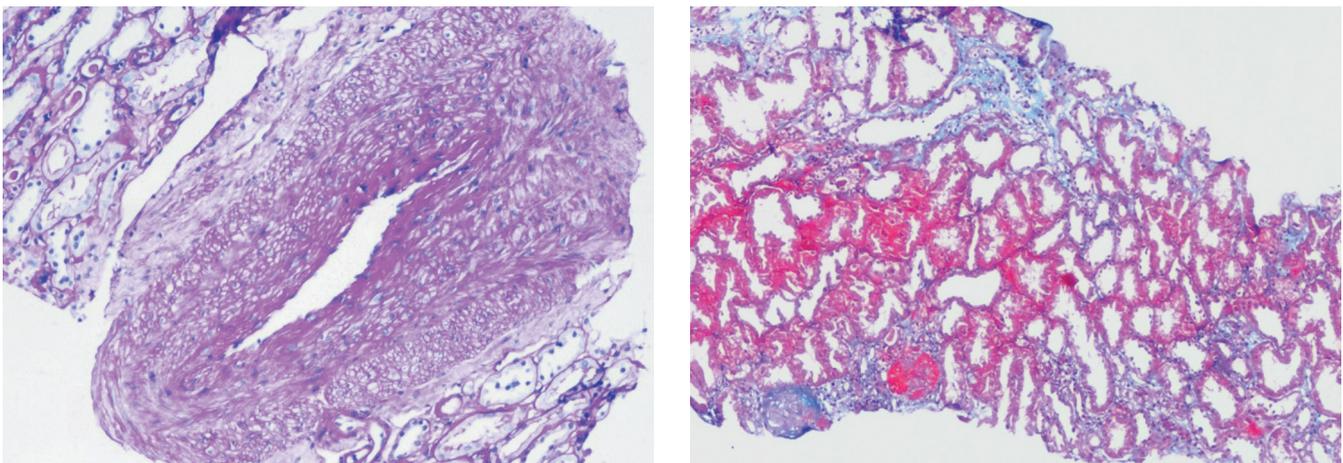


Рис. 3. Микрофотография. Препараты трансплантата почки: а – трансплантационная васкулопатия: утолщение стенок артерии за счет миоинтимальной пролиферации и интимального фиброза, воспалительные клетки в толще интимы; б – фокальный гломерулосклероз, интерстициальный фиброз и атрофия канальцев 2-й ст.

Fig. 3. Micrograph. Kidney graft specimens: а – transplant vasculopathy (arterial wall thickening due to myointimal proliferation and intimal fibrosis, inflammatory cells in the intima thickness); б – focal global glomerulosclerosis, interstitial fibrosis and tubular atrophy grade 2

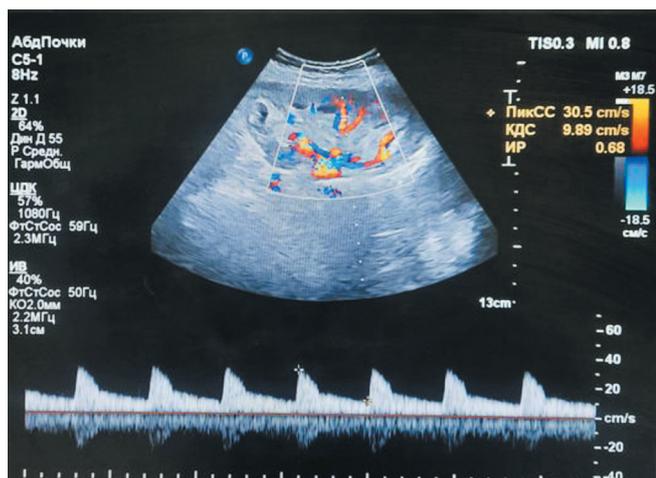


Рис. 4. Ультрасонограмма почечного трансплантата (12 лет после трансплантации почки). Индекс резистентности в сегментарной артерии почечного трансплантата в пределах нормы

Fig. 4. Ultrasonogram of the kidney graft (12 years after kidney transplantation). Resistive index in the segmental artery of the renal graft is within normal range

Таким образом, по полученным данным можно говорить о стабильной удовлетворительной функции почечного трансплантата у пациентки, не получающей иммуносупрессивную терапию более 4 лет. Общий срок функции трансплантата на момент написания статьи составил 12 лет. В течение 4 лет после гаплоидентичной ТГСК, по данным контрольных обследований, сохраняется ПЭТ-негативная ремиссия ПТЛЗ-ДБККЛ на фоне 100% донорского химеризма при отсутствии признаков реакции «трансплантат против хозяина».

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение является уникальным примером развития толерантности к пересаженному солидному органу на фоне формирования полного гемопоэтического донорского химеризма вследствие трансплантации ГСК. Стоит отметить, что подход, в котором отмечалось развитие иммунологической толерантности при использовании аллогенной ТГСК при трансплантации солидных органов, рассматривается как наиболее перспективное направление, позволяющее отказаться от иммуносупрессивной терапии. Так, были опубликованы результаты трех пилотных исследований по индукции толерантности к почечным аллотрансплантатам от живых доноров, выполненных в Стэнфордской, Северо-Западной и Массачусетской больницах общего профиля [14, 15]. Пациентам проводили сочетанную трансплантацию почки и костного мозга от HLA-несовместимого донора. На этапах подготовки к трансплантации все испытуемые получали немиелоаблативное кондиционирование. У пациентов до-

бывались развития стабильного химеризма в 38,5% случаев, транзитного химеризма – в 26% случаев, что в 63% случаев позволило полностью отказаться от иммуносупрессивной терапии. Несмотря на хорошее приживление почечного трансплантата, такой подход крайне ограничен из-за высокого риска развития реакции «трансплантат против хозяина» [12, 14, 15].

Уникальность представленного нами случая развития толерантности к аллотрансплантату почки обусловлена рядом существенных отличий от описанных в литературе стратегий индукции гемопоэтического химеризма. Осложнением длительной иммуносупрессивной терапии у пациентки явилось развитие агрессивной В-клеточной лимфомы через шесть лет после трансплантации почки. Лечение посттрансплантационного лимфопролиферативного заболевания включало в себя первый и повторный этапы программной химиотерапии и в последующем – трансплантацию аллогенных ГСК от родственного гаплоидентичного донора. Мы можем предположить, что формирование иммунологической толерантности к аллотрансплантату почки, скорее всего, обусловлено тем, что клетки донорской иммунной системы в процессе приживления и экспансии воспринимали почечный трансплантат как ткань хозяина по универсальному механизму. Так как для донорской иммунной системы все антигены в организме реципиента чужие, то донорские аллореактивные Т-клетки были рестриктированы и в отношении аллотрансплантата почки.

Таким образом, вследствие того что после трансплантации аллогенных стволовых гемопоэтических клеток была индуцирована иммунологическая толерантность не только ко всем тканям хозяина, но и к ткани, функционирующей в организме реципиента почки от другого донора, необходимости в пожизненном приеме иммуносупрессивных препаратов не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанное клиническое наблюдение представляет собой единственный в нашей практике успешный случай формирования иммунологической толерантности, позволяющей пациентке с трансплантированной почкой обходиться без иммуносупрессивной терапии более 4 лет.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Willekens B, Wens I, Wouters K, Cras P, Cools N. Safety and immunological proof-of-concept following treatment with tolerance-inducing cell products in patients

- with autoimmune diseases or receiving organ transplantation: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Autoimmun Rev*. 2021 Aug; 20 (8): 102873. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102873. Epub 2021 Jun 11. PMID: 34119672.
2. Sykes M, Sachs DH. Mixed chimerism. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2001 May 29; 356 (1409): 707–726. doi: 10.1098/rstb.2001.0853. PMID: 11375074; PMCID: PMC1088458.
 3. Owen RD. Immunogenetic Consequences of Vascular Anastomoses Between Bovine Twins. *Science*. 1945 Oct 19; 102 (2651): 400–401. doi: 10.1126/science.102.2651.400. PMID: 17755278.
 4. Billingham RE, Brent L, Medawar PB. Actively acquired tolerance of foreign cells. *Nature*. 1953 Oct 3; 172 (4379): 603–606. doi: 10.1038/172603a0. PMID: 13099277.
 5. Spitzer TR, Delmonico F, Tolkoff-Rubin N, McAfee S, Sackstein R, Saidman S et al. Combined histocompatibility leukocyte antigen-matched donor bone marrow and renal transplantation for multiple myeloma with end stage renal disease: the induction of allograft tolerance through mixed lymphohematopoietic chimerism. *Transplantation*. 1999 Aug 27; 68 (4): 480–484. doi: 10.1097/00007890-199908270-00006. PMID: 10480403.
 6. Kawai T, Cosimi AB, Spitzer TR, Tolkoff-Rubin N, Suthanthiran M, Saidman SL et al. HLA-mismatched renal transplantation without maintenance immunosuppression. *N Engl J Med*. 2008 Jan 24; 358 (4): 353–361. doi: 10.1056/NEJMoa071074. PMID: 18216355; PMCID: PMC2819046.
 7. Ciancio G, Burke GW, Garcia-Morales R, Suzart K, Rosen A, Ricordi C et al. Effect of living-related donor bone marrow infusion on chimerism and in vitro immunoregulatory activity in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2002 Aug 27; 74 (4): 488–496. doi: 10.1097/00007890-200208270-00010. PMID: 12352907.
 8. Хубутия МИШ, Гуляев ВА, Хватов ВБ, Леманев ВЛ, Кабанова СА, Новрузбеков МС и др. Иммунологическая толерантность при трансплантации органов. *Трансплантология*. 2017; 9 (3): 211–225. *Khubutiya MSh, Gulyaev VA, Khvatov VB, Lemenev VL, Kabanova SA, Novruzbekov MS et al.* Immunological tolerance in organ transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2017; 9 (3): 211–225. (in Russ). doi: 10.23873/2074-0506-2017-9-3-211-225.
 9. Ватазин АВ, Кильдюшевский АВ, Федулкина ВА, Фаенко АП. Механизмы отторжения почечного аллотрансплантата и иммунологическая толерантность. *Нефрология*. 2016; 20 (6): 33–41. *Vatazin AV, Kil'dyushevskiy AV, Fedulkina VA, Fayenko AP.* Механизмы отторжения почечного аллотрансплантата и иммунологическая толерантность. *Нефрология*. 2016; 20 (6): 33–41. (in Russ).
 10. Manilay JO, Pearson DA, Sergio JJ, Swenson KG, Sykes M. Intrathymic deletion of alloreactive T cells in mixed bone marrow chimeras prepared with a non-myeloablative conditioning regimen. *Transplantation*. 1998 Jul 15; 66 (1): 96–102. doi: 10.1097/00007890-199807150-00015. PMID: 9679828.
 11. Bluestone JA, Anderson M. Tolerance in the Age of Immunotherapy. *N Engl J Med*. 2020 Sep 17; 383 (12): 1156–1166. doi: 10.1056/NEJMra1911109. PMID: 32937048; PMCID: PMC7534289.
 12. Ezekian B, Schroder PM, Freischlag K, Yoon J, Kwun J, Knechtle SJ. Contemporary Strategies and Barriers to Transplantation Tolerance. *Transplantation*. 2018 Aug; 102 (8): 1213–1222. doi: 10.1097/TP.0000000000002242. PMID: 29757903; PMCID: PMC6059978.
 13. Davis S, Cooper JE. Acute antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients. *Transplant Rev (Orlando)*. 2017 Jan; 31 (1): 47–54. doi: 10.1016/j.tre.2016.10.004. Epub 2016 Oct 10. PMID: 28126347.
 14. Kawai T, Sachs DH, Sprangers B, Spitzer TR, Saidman SL, Zorn E et al. Long-term results in recipients of combined HLA-mismatched kidney and bone marrow transplantation without maintenance immunosuppression. *Am J Transplant*. 2014 Jul; 14 (7): 1599–1611. doi: 10.1111/ajt.12731. Epub 2014 Jun 5. PMID: 24903438; PMCID: PMC4228952.
 15. Oura T, Cosimi AB, Kawai T. Chimerism-based tolerance in organ transplantation: preclinical and clinical studies. *Clin Exp Immunol*. 2017 Aug; 189 (2): 190–196. doi: 10.1111/cei.12969. Epub 2017 Apr 20. PMID: 28369830; PMCID: PMC5508349.

Статья поступила в редакцию 29.05.2023 г.
The article was submitted to the journal on 29.05.2023