

ПОКАЗАТЕЛИ МОНОЦИТАРНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ С УДОВЛЕТВОРИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИЕЙ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

С.В. Зыблева, С.Л. Зыблев

ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Республика Беларусь

Цель. Изучить показатели моноцитарного звена иммунитета у пациентов после трансплантации почки с удовлетворительной ранней и поздней функцией почечного трансплантата. **Материалы и методы.** Обследовано 76 пациентов, которым была выполнена пересадка почки. Определяли концентрацию креатинина, мочевины, цистатина С. Среди CD14⁺-моноцитов выделяли CD14^{mid/high} и CD14^{low} с определением для каждой из субпопуляций количества клеток, экспрессирующих рецепторы CD64 и CD86. Иммунологическое обследование проводили перед операцией, на 1-е, 3-и, 7, 30, 90, 180 и 360-е сутки после операции. **Результаты.** До трансплантации и в ранний посттрансплантационный период (первые 3 месяца) выявлен значимый дисбаланс двух субпопуляций моноцитов. К 6 месяцам наблюдения отмечается нормализация процентного отношения CD14⁺-клеток. Динамика субклассов моноцитов, экспрессирующих рецептор CD86, в посттрансплантационном периоде несколько отличается от динамики общего количества данных моноцитов, но к 6 месяцам наблюдения данные показатели нормализовались относительно группы здоровых лиц (CD14^{mid/high}CD86⁺ p₁₈₀ = 0,079; CD14^{low}CD86⁺ p₁₈₀ = 0,789). Уровень CD14^{low}CD64⁺ был значимо больше в группе реципиентов почечного трансплантата относительно группы сравнения весь период наблюдения (p₀ = 0,0006, p₁ = 0,0001, p₇ = 0,005, p₃₀ = 0,005, p₉₀ = 0,007, p₁₈₀ = 0,0002, p₃₆₀ = 0,001), в то время как количество CD14^{mid/high}CD64⁺ до 180-х суток не имело значимой разницы с группой сравнения (p₀ = 0,561, p₁ = 0,632, p₇ = 0,874, p₃₀ = 0,926, p₉₀ = 0,912), с последующим значимым ростом к 360-м суткам наблюдения (p₁₈₀ = 0,01, p₃₆₀ = 0,003). Определена отрицательная связь между уровнем CD14^{low}CD86⁺ на 0-е сутки с креатинином на 7-е и 360-е сутки (r = -0,4; p = 0,008 и r = -0,34; p = 0,042 соответственно), цистатином С на 7-е сутки (r = -0,57; p = 0,014). Также отрицательная связь была выявлена между CD14^{low}CD86⁺ на 1-е сутки с креатинином на 7-е и 360-е сутки (r = -0,4; p = 0,005 и r = -0,39; p = 0,02 соответственно). Выявлена положительная корреляция между показателем субпопуляции CD14^{low}CD64⁺ на 0-е сутки и уровнем креатинина и цистатина С на 7-е сутки (r = 0,54; p = 0,008 и r = 0,6; p = 0,008 соответственно), а также между количеством CD14^{low}CD64⁺ на 1-е сутки и уровнем креатинина и цистатина С на 7-е сутки (r = 0,55; p < 0,0001 и r = 0,58; p = 0,004 соответственно). Между CD14^{mid/high}CD64⁺ на 0-е сутки выявлена обратная, а на 7-е сутки положительная корреляция с уровнем цистатина С на 360-е сутки (r = -0,85; p = 0,015 и r = 0,50; p = 0,016 соответственно). **Заключение.** Перед операцией уровень CD14^{mid/high}, CD14^{mid/high}CD86⁺, CD14^{low}CD86⁺ был снижен, а CD14^{low}, CD14^{mid/high}CD64⁺, CD14^{low}CD64⁺ повышен. К 6-му месяцу все указанные субпопуляции, за исключением CD14^{mid/high}CD64⁺, достигли показателей здоровых людей. Наличие прямых связей количества субпопуляций CD14^{mid/high}, CD14^{low}CD64⁺, CD14^{mid/high}CD86⁺, CD14^{mid/high}CD64⁺ и обратных корреляций CD14^{low}, CD14^{low}CD86⁺ в раннем посттрансплантационном периоде с уровнем креатинина и цистатина С в отдаленные сроки обследования может быть использовано для прогноза поздней функции почечного трансплантата.

Ключевые слова: трансплантация почки, CD14⁺-моноциты.

Для корреспонденции: Зыблева Светлана Валерьевна. Адрес: 246000, Республика Беларусь, Гомель, ул. Ильича, д. 290. Тел. +375-232-38-99-09, Velcom +375 (44) 547-69-85. E-mail: zyb-svetlana@yandex.ru

Corresponding author: Svetlana Zybleva. Address: 290, Ilyicha str., Gomel, 246000, Belarus. Tel. +375-232-38-99-09, Velcom mobile +375 (44) 547-69-85. E-mail: zyb-svetlana@yandex.ru

INDICATORS OF MONOCYTE-DERIVED COMPONENT OF THE IMMUNE SYSTEM IN PATIENTS WITH SATISFACTORY RENAL GRAFT FUNCTION

S.V. Zybleva, S.L. Zyblev

Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

Objective: to study the indicators of the monocyte-derived component of the immune system in kidney transplant recipients with satisfactory early and delayed renal transplant function. **Materials and methods.** The study involved 76 kidney transplant recipients. Concentrations of serum creatinine (sCr), serum urea (sUr) and serum cystatin C (sCysC) were measured. CD14^{mid/high} and CD14^{low} were isolated from CD14⁺ monocytes. CD64- and CD86-expressing cell counts were determined for each subpopulation. Immunological examination was performed before surgery, as well as at days 1, 3, 7, 30, 90, 180 and 360 after surgery. **Results.** There was significant imbalance between the two monocyte subpopulations before transplantation and in the early post-transplant period (first 3 months). By the end of a 6-month follow-up period, the percentage of CD14⁺ cells had normalized. The dynamics of the subclasses of CD86-expressing monocytes in the post-transplant period is somewhat different from the dynamics of the total count for these monocytes. However, by the end of a 6-month follow-up period, these biomarkers returned to normal for the group of healthy individuals (CD14^{mid/high}CD86⁺ p₁₈₀ = 0.079; CD14^{low}CD86⁺ p₁₈₀ = 0.789). CD14^{low}CD64⁺ level was significantly higher in the kidney transplant group than in the control group during the entire follow-up period (p₀ = 0.0006, p₁ = 0.0001, p₇ = 0.005, p₃₀ = 0.005, p₉₀ = 0.007, p₁₈₀ = 0.0002, p₃₆₀ = 0.001). On the other hand, CD14^{mid/high}CD64⁺ count for up to 180 days was not significantly different from that of the control group (p₀ = 0.561, p₁ = 0.632, p₇ = 0.874, p₃₀ = 0.926, p₉₀ = 0.912), with subsequent significant increase by day 360 of follow-up (p₁₈₀ = 0.01, p₃₆₀ = 0.003). We observed a negative correlation between CD14^{low}CD86⁺ level at day 0 and sCr levels at day 7 (r = -0.4; p = 0.008) and day 360 (r = -0.34; p = 0.042) and sCysC level at day 7 (r = -0.57; p = 0.014). A negative correlation was also found between CD14^{low}CD86⁺ at day 1 and sCr levels at day 7 (r = -0.4; p = 0.005) and day 360 (r = -0.39; p = 0.02). There was positive correlation between the CD14^{low}CD64⁺ subpopulation index at day 0 and sCr (r = 0.54; p = 0.008) and sCysC (r = 0.6; p = 0.008) levels at day 7, and also between the CD14^{low}CD64⁺ count at day 1 and sCr (r = 0.55; p < 0.0001) and sCysC (r = 0.58; p = 0.004) levels at day 7. CD14^{mid/high}CD64⁺ at day 0 negatively correlated with sCysC level at day 360 (r = -0.85; p = 0.015), while CD14^{mid/high}CD64⁺ at day 7 positively correlated with sCysC level at day 360 (r = 0.50; p = 0.016). **Conclusion.** Before transplant surgery, CD14^{mid/high}, CD14^{mid/high}CD86⁺, and CD14^{low}CD86⁺ counts were reduced, while those of CD14^{low}, CD14^{mid/high}CD64⁺ and CD14^{low}CD64⁺ were increased. By the 6-month follow-up, all these subpopulations except CD14^{mid/high}CD64⁺ had reached values for healthy people. Positive correlation between CD14^{mid/high}, CD14^{low}CD64⁺, CD14^{mid/high}CD86⁺, CD14^{mid/high}CD64⁺ counts in the early post-transplant period and sCr/sCysC levels in long-term follow-up, as well as negative correlation between CD14^{low}, CD14^{low}CD86⁺ counts in the early post-transplant period and sCr/sCysC levels in long-term follow-up can serve as a predictor of renal graft function.

Keywords: kidney transplantation, CD14⁺ monocytes.

ВВЕДЕНИЕ

Посттрансплантационный иммунологический мониторинг реципиентов почечного трансплантата имеет важное значение для улучшения результатов трансплантации. Однако влияние множества факторов на иммунный ответ реципиента затрудняет интерпретацию результатов иммунологического обследования. Особенно остро возникает данная проблема при решении вопросов, касающихся оценки эффективности и токсичности иммуносупрессивной терапии, прогноза функции почечного трансплантата, коррекции вторичного иммунодефицита у данных пациентов при развитии частых и тяжелых инфекционных осложнений, злокачественных новообразований.

Как известно, у пациентов в посттрансплантационном периоде имеют место нарушения основ функционирования как системы приобретенного иммунитета, так и врожденного иммунитета, связанного с клетками мононуклеарно-фагоцитарной системы. В связи с этим изучение особенностей субпопуляционного состава моноцитов периферической крови у пациентов с «нормально» протекающим посттрансплантационным периодом представляется вполне логичным и оправданным.

Моноциты являются важным типом клеток для изучения асептического воспаления, возникающего в почечном трансплантате при реперфузии. В зависимости от экспрессии высокоаффинного рецептора к липополисахариду (ЛПС) (CD14) принято

выделять классические субпопуляции моноцитов CD14⁺, переходные CD14⁺CD16⁺ и неклассические CD14^{high}CD16⁺. Как известно, CD14^{high}-моноциты принято относить к «классическим», представляющим более многочисленную популяцию менее зрелых клеток, а CD14^{low} – к «провоспалительным» [1]. Субпопуляции моноцитов различаются по экспрессии молекул, опосредующих распознавание, фагоцитоз и представление антигенов, что обуславливает их функциональные особенности. Хотя роли различных субпопуляций моноцитов четко не определены, неклассические моноциты обладают как провоспалительными, так и противовоспалительными свойствами, тогда как классические и промежуточные играют главную роль в фагоцитозе и воспалении [2–4].

Классические моноциты CD14⁺CD16⁻ составляют около 80–85% всей популяции моноцитов. Данная субпопуляция моноцитов отличается выраженной фагоцитарной активностью, в том числе опсонизированных компонентами комплемента, обусловленной экспрессией скавенджер-рецепторов, рецептора CD11b/CD18 (CR3) [5, 6]. Также субпопуляция CD14⁺CD16⁻ экспрессирует высокоаффинный рецептор CD64, который у неактивированных клеток связан с иммуноглобулином G. Рецептор CD64 также ассоциирован с рецептором к интерферону (IFN γ). В свою очередь наличие связи CD64–IgG поддерживает сигнальные пути в преактивированном состоянии и обеспечивает быстрое проведение сигнала при связывании с рецептором IFN γ [1, 7, 8]. За счет менее выраженной экспрессии HLA-DR и костимуляторных молекул CD80 и CD86 данная субпопуляция моноцитов обладает менее важными свойствами антигенпрезентации по сравнению с остальными субпопуляциями [5].

Две остальные группы моноцитов относятся к минорным субпопуляциям. Переходные моноциты CD14⁺CD16⁺ образуются в результате активации и дифференцировки классических моноцитов [5]. На поверхности данных клеток экспрессируются рецепторы CD64 и CD16, CD14 и TLR, HLA-DR и костимуляторных молекул. В связи с этим их основные функции – это IgG-опосредованный фагоцитоз, антигенпрезентация, распознавание PAMP и синтез цитокинов [5, 6, 9].

В свою очередь экспрессия скавенджер-рецепторов и CR3 на переходных моноцитах менее плотная, чем на классических [6].

С минимальной плотностью CD14⁺ и скавенджер-рецепторы экспрессируют неклассические моноциты, что снижает их роль в распознавании комплекса ЛПС + ЛПС-связывающий белок и элиминации апоптотических клеток. Однако неклассические моноциты с максимальной плотностью экспрессируют HLA-DR и костимуляторные молекулы, вследствие

чего антигенпрезентация является одной из основных их функций [5, 6].

В нашем исследовании мы изучили особенности фенотипа субпопуляций моноцитов у пациентов после трансплантации почки, определили взаимосвязи между содержанием моноцитов в периферической крови и показателями, отражающими функцию почечного трансплантата при удовлетворительном течении посттрансплантационного периода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (ГУ «РНПЦ РМиЭЧ»), Гомель, Республика Беларусь. В исследовании участвовали реципиенты почечного трансплантата (РПТ), которым выполнена пересадка почки по поводу хронической болезни почек 5-й стадии в хирургическом отделении (трансплантации, реконструктивной и эндокринной хирургии) ГУ «РНПЦ РМиЭЧ». Была сформирована группа обследуемых из 76 человек (основная группа), соответствующих следующим критериям: первичная почечная трансплантация; индукционная терапия моноклональными анти-CD25-антителами; трехкомпонентная иммуносупрессивная терапия в течение первых 12 месяцев наблюдения; удовлетворительная функция почечного трансплантата на 7-е сутки и в течение первых 12 месяцев.

Всем пациентам определяли концентрации в сыворотке крови креатинина, мочевины, цистатина C, а также проводили иммунологическое обследование перед операцией, на 1-е, 3-и, 7, 30, 90, 180 и 360-е сутки после операции.

Мужчин в данной группе было 49 (64,47%), женщин – 27 (35,53%). Средний возраст (Me) составил $46,89 \pm 1,37$ [44,16; 49,63] года. До трансплантации 76,32% пациентов находились на программном гемодиализе и 23,68% – на перитонеальном диализе. Среднее время холодовой ишемии $11,87 \pm 0,43$ часа. Отрицательный результат прямой перекрестной пробы (cross-match) наблюдался в 100% случаев.

При уровне креатинина на 7-е сутки после операции ниже 300 мкмоль/л функцию считали первичной – первичная функция трансплантата (ПФТ), при значениях, равных или превышающих 300 мкмоль/л, и при наличии показаний к диализу на первой неделе после трансплантации состояние классифицировалось как дисфункция почечного трансплантата (ДФТ) [10]. Удовлетворительная функция почечного трансплантата через год характеризовалась уровнем креатинина крови ниже 150 мкмоль/л, а также отсутствием эпизодов отторжения трансплантата и необходимости в диализе на первом году наблюдения [11].

В качестве группы сравнения участвовали 90 практически здоровых пациентов. Срок посттрансплантационного наблюдения составил 12 месяцев. Клиническое исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией 1975 года и одобрено комитетом по этике ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» (протокол № 5 от 02.12.2013).

Пациенты получали индукционную терапию моноклональными анти-CD25-антителами, ингибиторы кальциневрина в сочетании с микофенолатом (89,5%) или азатиоприном (10,5%), а также кортикостероиды. Моноклональные анти-CD25-антитела вводились дважды в дозе 20 мг – в 0-е и 4-е сутки. 73,7% пациентов получали в качестве ингибитора кальциневрина циклоспорин, а 26,3% – такролимус.

Иммунологическое обследование реципиентов проводили на проточном цитофлуориметре FACS Canto II (Becton Dickinson and Company, BD Biosciences, США) в комплекте со станцией пробоподготовки с применением моноклональных антител к CD14PC7, CD64FITC, CD86PE (Beckman Coulter, США) моно-, двух- и шестипараметрического анализа согласно инструкции производителя с применением многократного поступательного гейтирования.

Определение относительного и абсолютного количества субпопуляций моноцитов

Забор крови производили из локтевой вены, в пробирки с антикоагулянтом ЭДТА. Для определения экспрессии поверхностных маркеров моноцитов методом проточной цитометрии производили пробоподготовку по безотмывочной технологии. К 100 мкл крови добавляли моноклональные антитела CD14PC7, CD64FITC, CD86PE (Beckman Coulter, США) в объемах, рекомендуемых фирмой-производителем. Инкубировали 15 минут в темноте при комнатной температуре. Для лизиса эритроцитов ис-

пользовали лизирующий раствор OptiLyse В. Пробы анализировали на проточном цитофлуориметре FACS CantoII (BD, США). Накапливали до 20 000 событий. Популяцию моноцитов определяли как CD14⁺-клетки. В зависимости от плотности экспрессии CD14 среди CD14⁺-моноцитов выделяли две субпопуляции: CD14^{mid/high} (классические), CD14^{low} (неклассические). Для каждой из субпопуляций определяли относительное количество клеток, экспрессирующих рецепторы CD64 и CD86. Для вычисления абсолютного содержания данных субпопуляций использовали данные общего анализа крови, выполнявшегося из данной пробирки в тот же день.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ Statistica 10.0. Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами, а количественных признаков – в формате: среднее (доверительный интервал) – М [Confidence -95%; +95%] и медиана (интерквартильный размах) – Me [Q25; Q75]. Для сравнения значений использовался метод числовых характеристик (Mann–Whitney U Test, Wilcoxon Matched Pairs Test) с оценкой распределения переменных. Связь показателей с помощью корреляционного анализа оценивали с использованием определения ранговой корреляции Спирмана (Spearman Rank Order Correlations). Результаты считали статистически значимыми при достигнутом уровне значимости менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе биохимических показателей ренальной функции получены результаты, представленные в табл. 1.

При исследовании показателей моноцитов периферической крови реципиентов почечного трансплантата, экспрессирующих на своей поверхности основной дифференцирующий маркер – рецептор к липолисахариду CD14, определялось четкое разде-

Таблица 1

Биохимические показатели ренальной функции у реципиентов почечного трансплантата (Me [Q25; Q75])

Biochemical parameters of renal function in recipients of kidney transplant and comparison group (Me [Q25; Q75])

Группа	Мочевина, ммоль/л	Креатинин, мкмоль/л	Цистатин С, мг/л
РПТ0	19,2 [16,8; 22,2]	649,50 [569,0; 927,5]	5,94 [3,71; 6,39]
РПТ1	17,0 [15,0; 21,9]	466,5 [354,0; 616,5]*	2,51 [1,99; 3,77]*
РПТ7	10,35 [7,8; 14,5]*	148,0 [114,0; 196,5]*	1,33 [1,19; 1,92]*
РПТ30	10,7 [8,1; 13,4]*	115,0 [102,0; 136,0]*	1,37 [1,22; 1,75]*
РПТ90	8,2 [6,5; 10,1]*	99,0 [86,0; 129,5]*	1,46 [1,23; 1,68]*
РПТ180	8,2 [6,1; 10,0]*	106,0 [86,0; 125,0]*	1,49 [1,16; 1,77]*
РПТ360	7,2 [5,9; 10,6]*	106,5 [84,0; 130,0]*	1,51 [1,26; 1,72]*

Примечание. * – p < 0,05 по сравнению с дооперационным уровнем.

Note. * – p < 0,05 compared to preoperative level.

ление моноцитов на две субпопуляции: CD14^{+mid/high} и CD14^{+low} (табл. 2 и 3).

В группе РПТ до трансплантации уровень CD14^{+low} был значимо выше, чем в группе сравнения

($p_{\text{Mann-Whitney U Test}} = 0,0003$). Была отмечена отрицательная тенденция динамики данной субпопуляции на 1-е сутки относительно дооперационного уровня ($p_{\text{Wilcoxon Matched Pairs Test}} = 0,001$) и достижение резуль-

Таблица 2

Показатели субпопуляций CD14^{+low}-моноцитов у реципиентов почечного трансплантата и группы сравнения (Me [Q25; Q75])

Indices of CD14^{+low} monocyte subpopulations in recipients of kidney transplant and comparison group (Me [Q25; Q75])

Группы	Ед. изм.	Субпопуляции моноцитов		
		CD14 ^{+low}	CD14 ^{+low} CD86 ⁺	CD14 ^{+low} CD64 ⁺
ГС	отн х %	3,7 [1,9; 5,5]	93,80 [88,2; 96,4]	82,00 [50,0; 91,3]
	10 ⁹ кл/л	0,02 [0,01; 0,03]	0,02 [0,01; 0,02]	0,008 [0,006; 0,019]
РПТ0	отн х %	7,50 [6,52; 8,04]*	78,27 [69,19; 90,36]*	96,14 [94,69; 97,59]*
	10 ⁹ кл/л	0,02 [0,01; 0,02]	0,011 [0,011; 0,026]	0,016 [0,014; 0,032]
РПТ1	отн х %	3,2 [2,28; 3,74]**	58,53 [48,7; 66,85]*	96,46 [94,69; 98,55]*
	10 ⁹ кл/л	0,01 [0,01; 0,01]	0,004 [0,004; 0,005]	0,007 [0,006; 0,008]
РПТ7	отн х %	5,57 [4,87; 6,39]***	81,43 [72,36; 90,51]*	93,94 [91,69; 95,39]*
	10 ⁹ кл/л	0,03 [0,01; 0,04]	0,021 [0,01; 0,02]	0,024 [0,014; 0,031]*
РПТ30	отн х %	6,08 [5,48; 7,13]***	71,27 [59,92; 75,80]*	96,94 [95,09; 98,39]*
	10 ⁹ кл/л	0,04 [0,02; 0,05]	0,022 [0,017; 0,04]	0,037 [0,018; 0,051]
РПТ90	отн х %	6,68 [6,21; 7,57]***	71,66 [66,36; 79,60]*	93,92 [92,39; 95,21]*
	10 ⁹ кл/л	0,04 [0,03; 0,05]	0,032 [0,02; 0,04]	0,04 [0,028; 0,048]*
РПТ180	отн х %	4,48 [3,43; 5,09]**	91,90 [88,31; 96,24]	97,13 [95,52; 98,18]*
	10 ⁹ кл/л	0,02 [0,01; 0,03]	0,02 [0,016; 0,03]	0,022 [0,018; 0,034]*
РПТ360	отн х %	4,79 [3,15; 7,0]**	85,03 [77,04; 90,12]*	94,96 [92,72; 96,64]*
	10 ⁹ кл/л	0,03 [0,02; 0,04]	0,026 [0,018; 0,04]	0,029 [0,018; 0,043]*

Примечание. Здесь и в табл. 3: * – $p < 0,05$ относительно показателей группы сравнения; ** – $p < 0,05$ по сравнению с дооперационным уровнем.

Note. Here and in the table 3: * – $p < 0.05$ relative to the matched control group; ** – $p < 0.05$ compared to preoperative level.

Таблица 3

Показатели субпопуляций CD14^{+mid/high}-моноцитов у реципиентов почечного трансплантата и группы сравнения (Me [Q25; Q75])

Indices of CD14^{+mid/high} monocyte subpopulations in recipients of kidney transplant and comparison group (Me [Q25; Q75])

Группы	Ед. изм.	Субпопуляции моноцитов		
		CD14 ^{+mid/high}	CD14 ^{+mid/high} CD86 ⁺	CD14 ^{+mid/high} CD64 ⁺
ГС	отн х %	95,5 [93,6; 98,1]	98,6 [97,6; 99,6]	97,2 [96,3; 98,5]
	10 ⁹ кл/л	0,42 [0,37; 0,56]	0,41 [0,37; 0,56]	0,41 [0,36; 0,54]
РПТ0	отн х %	92,50 [91,96; 93,48]*	99,40 [99,02; 99,81]*	97,80 [96,22; 99,15]
	10 ⁹ кл/л	0,18 [0,16; 0,37]	0,18 [0,16; 0,43]	0,172 [0,152; 0,43]
РПТ1	отн х %	96,8 [96,26; 97,72]**	98,33 [98,02; 98,75]	97,80 [96,22; 99,15]
	10 ⁹ кл/л	0,39 [0,28; 0,42]	0,36 [0,16; 0,19]	0,52 [0,39; 0,73]
РПТ7	отн х %	94,43 [93,61; 95,13]**	98,83 [98,52; 99,20]	97,56 [96,22; 99,00]
	10 ⁹ кл/л	0,18 [0,16; 0,39]	0,18 [0,16; 0,44]	0,155 [0,08; 0,45]
РПТ30	отн х %	93,92 [92,87; 94,52]**	81,46 [76,42; 90,30]*	97,70 [96,00; 99,17]
	10 ⁹ кл/л	0,29 [0,18; 0,39]**	0,28 [0,14; 0,49]	0,36 [0,16; 0,50]
РПТ90	отн х %	93,32 [92,43; 93,79]***	94,63 [94,24; 95,0]*	97,38 [96,22; 98,95]
	10 ⁹ кл/л	0,18 [0,16; 0,39]	0,17 [0,15; 0,43]	0,179 [0,15; 0,39]
РПТ180	отн х %	95,52 [94,91; 96,58]**	97,19 [95,01; 98,69]	98,86 [98,19; 99,3]*
	10 ⁹ кл/л	0,19 [0,16; 0,39]	0,18 [0,15; 0,45]	0,18 [0,15; 0,45]
РПТ360	отн х %	95,21 [93,0; 96,85]**	97,80 [97,13; 98,57]	99,47 [99,13; 99,7]*
	10 ⁹ кл/л	0,17 [0,15; 0,19]	0,15 [0,15; 0,19]	0,16 [0,16; 0,18]

тата группы сравнения ($p_{1\text{Mann-Whitney U Test}} = 0,289$) с восстановлением и даже значимым превышением контрольного к 7-м суткам ($p_{7\text{Mann-Whitney U Test}} = 0,001$; $p_{30\text{Mann-Whitney U Test}} = 0,038$; $p_{90\text{Mann-Whitney U Test}} = 0,001$).

Некоторое снижение данной субпопуляции мы отметили на 180-е и 360-е сутки, но не ниже показателя группы сравнения ($p_{180\text{Mann-Whitney U Test}} = 0,72$; $p_{360\text{Mann-Whitney U Test}} = 0,279$). Что касается сравнения с дооперационным количеством данной субпопуляции и ее относительной динамики, то мы выявили снижение $CD14^{+low}$ -моноцитов на 1-е сутки ($p_{0,1\text{Wilcoxon Matched Pairs Test}} = 0,001$) и рост данной субпопуляции с 7-х суток ($p_{0,7\text{Wilcoxon Matched Pairs Test}} = 0,028$, $p_{0,30\text{Wilcoxon Matched Pairs Test}} = 0,028$, $p_{0,90\text{Wilcoxon Matched Pairs Test}} = 0,005$, $p_{0,180\text{Wilcoxon Matched Pairs Test}} = 0,001$,

$p_{0,360\text{Wilcoxon Matched Pairs Test}} = 0,023$). Динамика субпопуляции $CD14^{+low}$ -моноцитов представлена на рис. 1.

$CD14^{+low}$ -моноциты относятся к антигенпрезентирующим, которые отвечают за повышенную продукцию провоспалительных цитокинов – интерлейкинов-1, -6, фактора некроза опухолей. Увеличение их количества может служить маркером острых и обострения хронических инфекционных заболеваний [12]. Количество $CD14^{+low}$ -моноцитов в динамике снизилось относительно дооперационного уровня, однако весь период наблюдения мы отмечали превышение уровня в группе сравнения, что объяснимо влиянием комплекса факторов, включающих оперативное вмешательство, антигенный конфликт, иммуносупрессивную терапию.

Моноциты $CD14^{+high}$ принято считать «классическими», представляющими более многочисленную популяцию менее зрелых клеток, осуществляющих противомикробную защиту за счет фагоцитарной активности [13]. В нашем исследовании отмечен сниженный предтрансплантационный уровень субпопуляции $CD14^{+mid/high}$ ($p_{0\text{Mann-Whitney U Test}} = 0,0005$) (табл. 3, рис. 2).

Начиная с 1-х суток после операции, уровень данной субпопуляции достиг группы сравнения и сохранялся таковым до 3 месяцев наблюдения, кратковременно снизился на 90-е сутки наблюдения и восстановился к 180-м суткам ($p_{1\text{Mann-Whitney U Test}} = 0,207$, $p_{7\text{Mann-Whitney U Test}} = 0,528$, $p_{30\text{Mann-Whitney U Test}} = 0,077$, $p_{90\text{Mann-Whitney U Test}} = 0,003$, $p_{180\text{Mann-Whitney U Test}} = 0,858$, $p_{360\text{Mann-Whitney U Test}} = 0,426$). Хотя относительно дооперационного уровня весь период наблюдения отмечалась значимая тенденция к росту ($p_{0,1\text{Wilcoxon Matched Pairs Test}} = 0,001$, $p_{0,7\text{Wilcoxon Matched Pairs Test}} = 0,0003$, $p_{0,30\text{Wilcoxon Matched Pairs Test}} = 0,003$, $p_{0,90\text{Wilcoxon Matched Pairs Test}} = 0,028$, $p_{0,180\text{Wilcoxon Matched Pairs Test}} = 0,005$, $p_{0,360\text{Wilcoxon Matched Pairs Test}} = 0,001$).

Исходя из полученных результатов, можно констатировать, что до трансплантации и в ранний посттрансплантационный период (первые 3 месяца) выявлен значимый дисбаланс двух субпопуляций моноцитов. К 6-му месяцу наблюдения мы отметили нормализацию процентного отношения $CD14^{+}$ -клеток.

Проведя корреляционный анализ уровня субпопуляций $CD14^{+low}$ и $CD14^{+mid/high}$ с показателями, характеризующими почечную функцию, мы выявили отрицательную корреляцию относительного количества $CD14^{+low}$ до трансплантации с уровнем креатинина в 1-е сутки ($r = -0,60$; $p = 0,008$) и абсолютным их количеством на 7-е сутки с уровнем креатинина через 1 год ($r = -0,85$; $p = 0,016$). Также высокий уровень $CD14^{+low}$ на 30-е сутки наблюдения отрицательно коррелировал с содержанием цистатина С в крови через год ($r = -0,81$; $p = 0,015$). В свою очередь дооперационный уровень $CD14^{+mid/high}$ и содержание креатинина

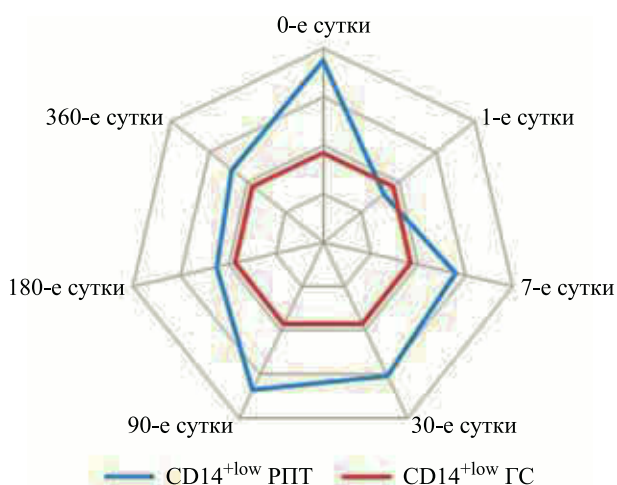


Рис. 1. Динамика $CD14^{+low}$ -моноцитов у реципиентов почечного аллотрансплантата в течение первого года наблюдения (ГС)

Fig. 1. Dynamics of $CD14^{+low}$ monocytes in recipients of kidney allograft during the first year of observation (CG)

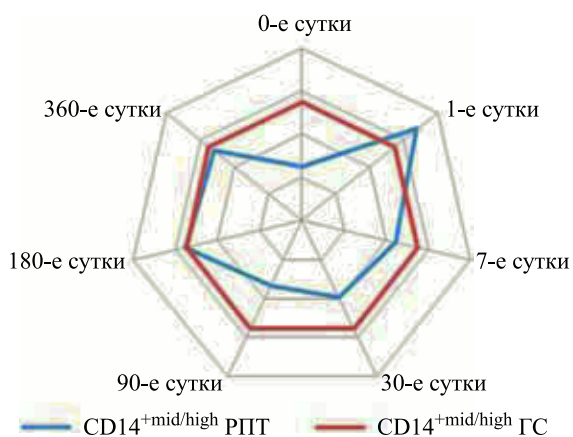


Рис. 2. Динамика $CD14^{+mid/high}$ -моноцитов у реципиентов почечного аллотрансплантата в течение первого года наблюдения

Fig. 2. Dynamics of $CD14^{+mid/high}$ monocytes in recipients of kidney allograft during the first year of observation

в сыворотке крови в 1-е сутки имели положительную корреляцию ($r = 0,60$; $p = 0,008$), а уровень $CD14^{+mid/high}$ через 1 месяц наблюдения и цистатин С через 1 год имели положительную связь ($r = 0,8$; $p = 0,015$). Таким образом, обратная связь уровня $CD14^{+low}$ и прямая $CD14^{+mid/high}$ на ранних этапах обследования с уровнями креатинина и цистатина С через 12 месяцев наблюдения демонстрируют возможность прогностического использования данных показателей.

Мы проанализировали количество субпопуляций $CD14^{+mid/high}$ и $CD14^{+low}$, экспрессирующих рецептор CD86, являющийся костимуляционным лигандом молекул CD28 и CD152, взаимодействие между которыми способствует либо позитивной, либо негативной регуляции иммунного ответа [14].

В группе РПТ практически весь период наблюдения, за исключением 180-х суток, был выявлен значимо более низкий уровень субпопуляции $CD14^{+low}CD86^{+}$ -моноцитов, чем в группе сравнения ($p_{0Mann-Whitney U Test} = 0,0004$, $p_{1Mann-Whitney U Test} < 0,0001$, $p_{7Mann-Whitney U Test} = 0,001$, $p_{30Mann-Whitney U Test} = 0,0001$, $p_{90Mann-Whitney U Test} < 0,0001$, $p_{180Mann-Whitney U Test} = 0,789$, $p_{360Mann-Whitney U Test} = 0,0006$). Что касается динамики относительно дооперационного уровня, то тенденция к снижению количества $CD14^{+low}CD86^{+}$ сохранялась вплоть до 360-х суток, когда различий с дооперационным периодом выявлено не было ($p_{0,1Wilcoxon Matched Pairs Test} = 0,001$, $p_{0,7Wilcoxon Matched Pairs Test} = 0,0003$, $p_{0,30Wilcoxon Matched Pairs Test} = 0,028$, $p_{0,90Wilcoxon Matched Pairs Test} = 0,005$, $p_{0,180Wilcoxon Matched Pairs Test} = 0,001$, $p_{0,360Wilcoxon Matched Pairs Test} = 0,307$) (рис. 3).

В свою очередь, субпопуляция моноцитов $CD14^{+mid/high}CD86^{+}$ имела менее выраженную динамику и только на 30-е и 90-е сутки значимо снизилась относительно дооперационного уровня ($p_{0,30Wilcoxon Matched Pairs Test} = 0,028$, $p_{0,90Wilcoxon Matched Pairs Test} = 0,005$). В группе сравнения количество $CD14^{+mid/high}CD86^{+}$ -клеток до трансплантации было несколько выше ($p = 0,02$), но в дальнейшем отмечалось снижение данной субпопуляции и восстановление к 6-му месяцу наблюдения ($p_{1Mann-Whitney U Test} = 0,528$, $p_{7Mann-Whitney U Test} = 0,479$, $p_{30Mann-Whitney U Test} < 0,0001$, $p_{90Mann-Whitney U Test} = 0,002$, $p_{180Mann-Whitney U Test} = 0,079$, $p_{360Mann-Whitney U Test} = 0,209$) (рис. 4).

Исходя из наблюдаемых результатов, можно констатировать, что динамика двух изучаемых субклассов моноцитов, экспрессирующих рецептор CD86, в посттрансплантационном периоде несколько отличается от динамики общего количества данных моноцитов, но к 6-му месяцу наблюдения произошло не просто восстановление дооперационного уровня, а нормализация данных показателей относительно группы здоровых лиц.

Со стабильным постоянством количество минорной субпопуляции моноцитов, экспрессирующей

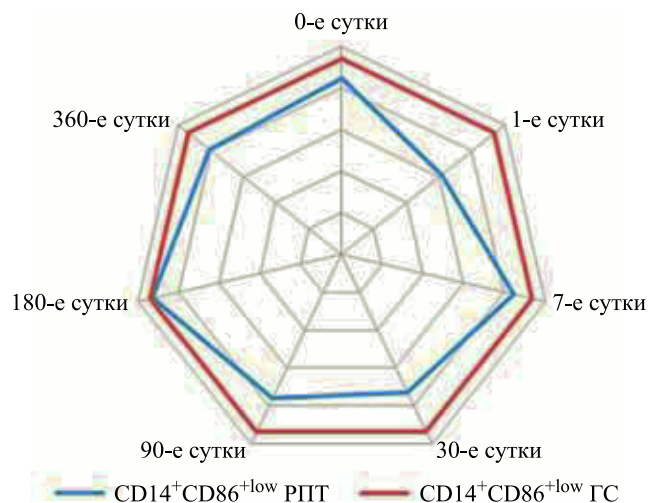


Рис. 3. Динамика $CD14^{+low}CD86^{+}$ -моноцитов у реципиентов почечного аллотрансплантата в течение первого года наблюдения

Fig. 3. Dynamics of $CD14^{+low}CD86^{+}$ monocytes in recipients of kidney allograft during the first year of observation

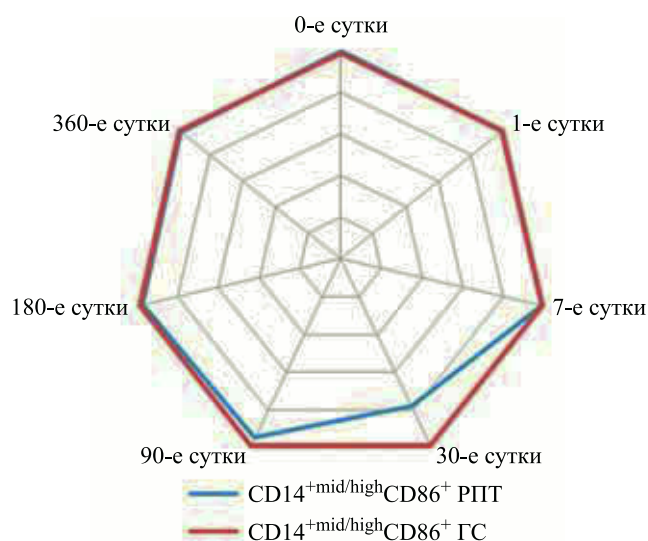


Рис. 4. Динамика $CD14^{+mid/high}CD86^{+}$ -моноцитов у реципиентов почечного аллотрансплантата в течение первого года наблюдения

Fig. 4. Dynamics of $CD14^{+mid/high}CD86^{+}$ monocytes in recipients of kidney allograft during the first year of observation

высокоаффинный рецептор к IgG $CD14^{+low}CD64^{+}$, преобладало в группе реципиентов почечного трансплантата относительно группы сравнения весь период наблюдения ($p_{0Mann-Whitney U Test} = 0,0006$, $p_{1Mann-Whitney U Test} = 0,0001$, $p_{7Mann-Whitney U Test} = 0,005$, $p_{30Mann-Whitney U Test} = 0,005$, $p_{90Mann-Whitney U Test} = 0,007$, $p_{180Mann-Whitney U Test} = 0,0002$, $p_{360Mann-Whitney U Test} = 0,001$) (рис. 5).

Некоторое отличие было выявлено в динамике классических моноцитов, экспрессирующих IgG-рецептор. Так, до 180-х суток количество суб-

популяции CD14^{mid/high}CD64⁺ не имело значимой разницы с группой сравнения ($p_{0\text{Mann-Whitney U Test}} = 0,561$, $p_{1\text{Mann-Whitney U Test}} = 0,632$, $p_{7\text{Mann-Whitney U Test}} = 0,874$, $p_{30\text{Mann-Whitney U Test}} = 0,926$, $p_{90\text{Mann-Whitney U Test}} = 0,912$). Затем прогрессивный рост уровня данной субпопуляции привел к максимальному количеству изучаемых клеток на 360-е сутки наблюдения ($p_{180\text{Mann-Whitney U Test}} = 0,01$, $p_{360\text{Mann-Whitney U Test}} = 0,003$) (рис. 6).

Корреляционный анализ вышеуказанных субпопуляций с показателями функции почечного трансплантата выявил следующее. Определена отрицательная

связь между уровнем CD14^{low}CD86⁺ на 0-е сутки с креатинином на 7-е и 360-е сутки ($r = -0,4$; $p = 0,008$ и $r = -0,34$; $p = 0,042$ соответственно), цистатином С на 7-е сутки ($r = -0,57$; $p = 0,014$). Также отрицательная связь была выявлена между CD14^{low}CD86⁺ на 1-е сутки с креатинином на 7-е и 360-е сутки ($r = -0,4$; $p = 0,005$ и $r = -0,39$; $p = 0,02$ соответственно). Выявлена положительная корреляция между показателем субпопуляции CD14^{low}CD64⁺ на 0-е сутки и уровнем креатинина и цистатина С на 7-е сутки ($r = 0,54$; $p = 0,008$ и $r = 0,6$; $p = 0,008$ соответственно), а также между количеством CD14^{low}CD64⁺ на 1-е сутки и уровнем креатинина и цистатина С на 7-е сутки ($r = 0,55$; $p < 0,0001$ и $r = 0,58$; $p = 0,004$ соответственно).

Между CD14^{mid/high}CD86⁺ на 0-е сутки и на 7-е сутки уровнем цистатина С на 360-е сутки была выявлена прямая корреляционная связь ($r = 0,48$; $p = 0,019$ и $r = 0,36$; $p = 0,033$ соответственно).

Что касается субпопуляции CD14^{mid/high}CD64⁺, то значимых корреляций с уровнем креатинина за весь период наблюдения выявлено не было, зато с уровнем цистатина С были установлены корреляционные связи. Количество CD14^{mid/high}CD64⁺ на 0-е сутки обратно коррелировало, а на 7-е сутки положительно с уровнем цистатина С на 360-е сутки ($r = 0,-85$; $p = 0,015$ и $r = 0,50$; $p = 0,016$ соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

На дотрансплантационном этапе сравнения субпопуляций моноцитов с группой здоровых лиц было выявлено сниженное количество классических CD14^{mid/high}-моноцитов и повышение неклассических CD14^{low} в группе РПТ. Согласно исследованиям, проведенным ранее по изучению динамики данных субпопуляций при других видах оперативных вмешательств, в частности у пациентов с ишемической болезнью сердца, которым выполнялось коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения, были выявлены схожие изменения [15].

Наиболее выраженные изменения двух основных субпопуляций моноцитов – CD14^{mid/high} и CD14^{low} наблюдались в первые сутки. Резкий рост субпопуляции CD14^{mid/high} может быть объяснен наличием прямой взаимосвязи между содержанием классических моноцитов и концентрацией интерлейкина-6 (ИЛ-6) [2]. Авторы описали, что повышение абсолютного количества классических моноцитов и ИЛ-6 является косвенным критерием оценки степени активации эндотелия – активного продуцента ростовых факторов миелоидного ростка и ИЛ-6 [2]. В отношении секреции ИЛ-6 в раннем посттрансплантационном периоде ряд исследователей отметили, что при трансплантации почек, полученных от доноров со смертью головного мозга, можно ожидать выброса ИЛ-6 в течение первых 4–6 часов после реперфузии, а время пика выброса ИЛ-6 зависит от влияния многих

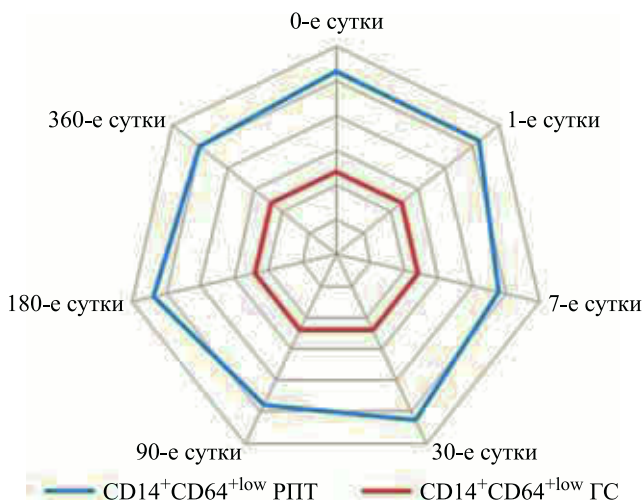


Рис. 5. Динамика CD14^{low}CD64⁺-моноцитов у реципиентов почечного аллотрансплантата в течение первого года наблюдения

Fig. 5. Dynamics of CD14^{low}CD64⁺ monocytes in recipients of kidney allograft during the first year of observation

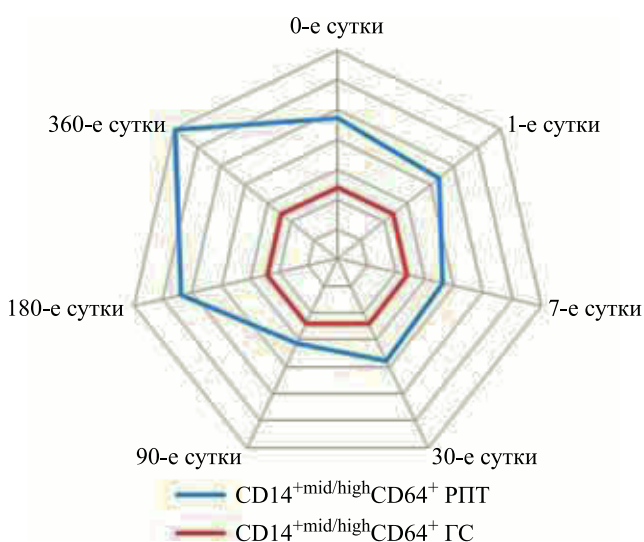


Рис. 6. Динамика CD14^{mid/high}CD64⁺-моноцитов у реципиентов почечного аллотрансплантата в течение первого года наблюдения

Fig. 6. Dynamics of CD14^{mid/high}CD64⁺ monocytes in recipients of kidney allograft during the first year of observation

факторов: продолжительности тепловой и холодовой ишемии, вида донора, особенностей начальной функции трансплантата. При этом авторами установлено, что отсутствие подобной реакции является плохим прогностическим признаком [16]. Следовательно, пик повышения классических моноцитов в первые сутки и восстановление дооперационного их уровня к 7-м является прогностически благоприятным для пациента.

Выявленные в нашем исследовании особенности динамики субпопуляций моноцитов $CD14^{+mid/high}$, $CD14^{+low}$, $CD14^{+mid/high}CD86^{+}$, $CD14^{+low}CD86^{+}$, $CD14^{+mid/high}CD64^{+}$, $CD14^{+low}CD64^{+}$ заключались в том, что все значимые с группой сравнения отличия нивелировались к 6-му месяцу после трансплантации, за исключением минорной субпопуляции $CD14^{+mid/high}CD64^{+}$, количество которой максимально возросло к году наблюдения. На различных этапах обследования были отмечены прямые связи количества субпопуляций $CD14^{+mid/high}$, $CD14^{+low}CD64^{+}$, $CD14^{+mid/high}CD86^{+}$, $CD14^{+mid/high}CD64^{+}$ и обратные корреляции $CD14^{+low}$, $CD14^{+low}CD86^{+}$ в раннем посттрансплантационном периоде с уровнем креатинина и цистатина С в отдаленные сроки обследования. Исключение составила минорная субпопуляция $CD14^{+mid/high}$, экспрессирующая высокоаффинный рецептор к IgG. Корреляционных связей между данной субпопуляцией моноцитов и уровнем креатинина выявлено не было, хотя отмечалась прямая связь данной субпопуляции, являющейся предшественником воспалительных макрофагов [17], на 0, 1, 7-е с сывороточным уровнем цистатина С на 90, 180 и 360-е сутки обследования.

Учитывая, что $CD14^{+mid/high}CD64^{+}$ являются важным звеном врожденного иммунитета, в частности, при осуществлении фагоцитарной функции, предстоит продолжить изучение полученных в нашем исследовании результатов.

Таким образом, выявленные зависимости между минорными субпопуляциями моноцитов и лабораторными показателями функционирования почечного трансплантата указывают на возможность использования показателей данных субпопуляций в первые сутки после трансплантации с целью прогнозирования функционального состояния донорского органа. Учитывая, что исследование проведено у пациентов с удовлетворительной функцией почечного трансплантата в течение первого года наблюдения и сопоставимым комплексом иммуносупрессивной терапии, описанная динамика субпопуляций моноцитов может быть использована для иммунологического мониторинга в посттрансплантационном периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные особенности моноцитарного звена иммунитета у пациентов после трансплантации поч-

ки с удовлетворительной ранней и поздней функцией почечного трансплантата заключались в снижении в дотрансплантационном периоде количества классических моноцитов $CD14^{+mid/high}$, $CD14^{+mid/high}CD86^{+}$, $CD14^{+low}CD86^{+}$ и повышении $CD14^{+low}$, $CD14^{+mid/high}CD64^{+}$, $CD14^{+low}CD64^{+}$ относительно показателей здоровых лиц. В посттрансплантационном периоде все указанные субпопуляции, за исключением $CD14^{+mid/high}CD64^{+}$, достигли нормальных значений к 6-му месяцу наблюдения. Наличие обратных корреляций субпопуляций $CD14^{+low}$, $CD14^{+low}CD86^{+}$ и прямых связей субпопуляций $CD14^{+mid/high}$, $CD14^{+low}CD64^{+}$, $CD14^{+mid/high}CD86^{+}$, $CD14^{+mid/high}CD64^{+}$ в раннем посттрансплантационном периоде с уровнем креатинина и цистатина С в отдаленные сроки обследования могут быть использованы в качестве факторов прогноза поздней функции почечного трансплантата.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Bezbradica JS, Rosenstein RK, DeMarco RA, Brodsky I, Medzhitov R. A role for the ITAM signaling module in specifying cytokine-receptor function. *Nat Immunol.* 2014; 15 (4): 333–342. doi: 10.1038/ni.2845.
2. Калашникова АА, Ворошилова ТМ, Чиненова ЛВ, Давыдова НИ, Калинина НМ. Субпопуляции моноцитов у здоровых лиц и у пациентов с сепсисом. *Медицинская иммунология.* 2018; 20 (6): 815–824. Kalashnikova AA, Voroshilova TM, Chinenova LV, Davydova NI, Kalinina NM. Monocyte subsets in healthy adults and sepsis patients. *Medical Immunology (Russia).* 2018; 20 (6): 815–824. (In Russ.). doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-815-824.
3. Ziegler-Heitbrock L, Hofer TP. Toward a refined definition of monocyte subsets. *Front Immunol.* 2013; 4: 23. doi: 10.3389/fimmu.2013.00023.
4. Liang EC, Rossetti M, Sidwell T, Groysberg V, Sunga G, Korin Y et al. Differences in Proinflammatory Cytokines and Monocyte Subtypes in Older as Compared With Younger Kidney Transplant Recipients. *Transplant Direct.* 2018; 4 (3): e348. doi: 10.1097/TXD.0000000000000762.
5. Mukherjee R, Kanti Barman P, Kumar Thatoi P, Tripathy R, Kumar Das B., Ravindran B. Non-Classical monocytes display inflammatory features: Validation in sepsis and System Lupus Erythematosus. *Sci Rep.* 2015; 5: 13886. doi: 10.1038/srep13886.
6. Skrzeczynska-Moncznik J, Brownska M, Loseke S, Grage-Griebenow E, Zembala M, Pryjma J. Peripheral blood $CD14^{high}CD16^{+}$ monocytes are main producers of IL-10. *Scand J Immunol.* 2008; 67 (2): 152–159. doi: 10.1111/j.1365-3083.2007.02051.x.

7. Swisher JF, Feldman GM. The many faces of FcγRI: implication for therapeutic antibody function. *Immunol Rev.* 2015; 268 (1): 160–174. doi: 10.1111/imr.12334.
8. Van der Poel CE, Spaapen RM, van de Winkel JGJ, Leusen JHW. Functional characteristics of the high affinity IgG receptor, FcγRI. *J Immunol.* 2011; 186 (5): 2699–2704. doi: 10.4049/jimmunol.1003526.
9. Lee J, Tam H, Adler L, Ilstad-Minnihan A, Macaubas C, Mellins ED. The MHC class II antigen presentation pathway in human monocytes differs by subset and is regulated by cytokines. *PLoS ONE.* 2017; 12 (8): e0183594. doi: 10.1371/journal.pone.0183594.
10. Cantaluppi V, Dellepiane S, Tamagnone M, Medica D, Figliolini F, Messina M et al. Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin Is an Early and Accurate Biomarker of Graft Function and Tissue Regeneration in Kidney Transplantation from Extended Criteria Donors. *PLoS ONE.* 2015; 10 (6): 1–19. doi: 10.1371/journal.pone.0129279.
11. Massart A, Ghisdal L, Abramowicz M, Abramowicz D. Operational Tolerance in Kidney Transplantation and Associated Biomarkers: Serendipitous tolerance in kidney recipients. *Clinical & Experimental Immunology.* 2017; 189 (2): 138–157. doi: 10.1111/cei.12981.
12. Loems Ziegler-Heitbrock. The CD14+ CD16+ blood monocytes: their role in infection and inflammation. *J Leuk Biol.* 2007; 81: 584–592.
13. Kim OY, Monsel A, Bertrand M, Coriat P, Cavaillon J-M, Adib-Conquy M. Differential down-regulation of HLA-DR on monocyte subpopulations during systemic inflammation. *Critical Care.* 2010; 14: R61. doi: 10.1186/cc8959.
14. Новиков ДК, Новиков ПД. Клиническая иммунопатология. М.: Мед. лит., 2009; 448. Novikov DK, Novikov PD. Klinicheskaya immunopatologiya. M.: Med. lit., 2009; 448.
15. Головкин АС, Матвеева ВГ, Кудрявцев ИВ, Григорьев ЕВ, Великанова ЕА, Байракова ЮВ. Субпопуляции моноцитов крови при неосложненном течении периоперационного периода коронарного шунтирования. *Медицинская иммунология.* 2012; 14 (4–5): 305–312. Golovkin AS, Matveeva VG, Kudryavtsev IV, Grigor'ev EV, Velikanova EA, Bairakova YuV. Subpopulyatsii monotsitov krovi pri neoslozhnennom techenii perioperatsionnogo perioda koronarnogo shuntirovaniya. *Meditinskaya immunologiya.* 2012; 14 (4–5): 305–312. doi: 10.15789/1563-0625-2012-4-5-305-312.
16. Ватазин АВ, Зулкарнаев АВ, Круглов ЕЕ, Астахов ПВ, Крстич М, Губарев КК и др. Профиль интерлейкина-6 в раннем послеоперационном периоде после трансплантации почки. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2013; 15 (1): 51–59. Vatazin AV, Zulkarnaev AB, Kruglov EE, Astakhov PV, Krstic M, Gubarev KK i dr. Interleukin-6 profile in early postoperative period after kidney transplantation. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2013; 15 (1): 51–59. (In Russ.). doi: 10.15825/1995-1191-2013-1-51-59.
17. Ярилин АА. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; 752. Yarilin AA. Immunologiya. M.: GEOTAR-Media, 2010; 752.

Статья поступила в редакцию 4.10.2019 г.
The article was submitted to the journal on 4.10.2019