

УРОВЕНЬ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Зыблева С. В., Зыблев С. Л.

Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Беларусь

Введение. Дендритные клетки (DC) регулируют врожденный и адаптивный иммунитет, играют важную роль в развитии толерантности или отторжения донорского органа.

Цель. Изучить уровень дендритных клеток у пациентов после трансплантации почки в раннем послеоперационном периоде в зависимости от функциональной активности донорского органа.

Материал и методы. Выполнена трансплантация почки у 197 реципиентов. Определяли уровень дендритных клеток на 0, 1, 3 и 7-е сутки после операции. Пациенты были разделены на группы: ПФТ – с удовлетворительной первичной функцией трансплантата, ДФТ – с первичной дисфункцией трансплантата, ОПТ – с отторжением трансплантата в послеоперационном периоде. Группа сравнения (ГС) – здоровые добровольцы.

Результаты. Перед операцией в группе ПФТ относительный уровень DC значительно превышал показатель ГС. В группах ДФТ и ОПТ уровень DC не отличался от значения в ГС. Абсолютное количество DC в ГС было значимо выше, чем в группе ПФТ, а с группами ДФТ и ОПТ различий не было. На третьи сутки относительное количество DC значимо снижалось в группах ПФТ и ДФТ, но в группе ОПТ отмечен рост. На седьмые сутки в группе ПФТ был значимый рост уровня DC, в группе ДФТ изменений не было, в группе ОПТ имелось значимое снижение по сравнению с группами ПФТ и ДФТ. Абсолютные значения DC в группах ОПТ и ДФТ снижались в течение 7 дней, но в группе ОПТ снижение было более выраженное.

Выводы. Изучение уровня дендритных клеток у пациентов после трансплантации почки дает возможность прогнозировать характер течения раннего послеоперационного периода.

Ключевые слова: Дендритные клетки, отторжение, трансплантация почки.

Для цитирования: Зыблева, С. В. Уровень дендритных клеток у реципиентов почечного трансплантата в раннем послеоперационном периоде / С. В. Зыблева, С. Л. Зыблев // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2020. Т. 18, № 3. С. 271-276. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2020-18-3-271-276>.

Введение

Посттрансплантационный мониторинг в настоящее время основан на наблюдении за функцией аллотрансплантата, в частности уровня креатинина в сыворотке крови. Острое изменение функционирования донорского органа предполагает развитие острого отторжения трансплантата, но для подтверждения требуется инвазивная процедура биопсии аллографта. Более того, данный подход диагностирует отторжение на уже активной стадии иммунного процесса и повреждения ткани. Кроме того, процедура биопсии инвазивна, возможны осложнения и технические ошибки, которые могут повлиять на гистологический диагноз.

Стремление к изучению трансплантационной толерантности привело к более глубокому пониманию механизмов, лежащих в основе иммунной регуляции. Так, активно изучаются характеристики иммунных регуляторных клеток, в частности антигенпрезентирующих (АПК) клеток и регуляторных Т-клеток (Трег), которые играют ключевую роль в развитии посттрансплантационной толерантности к чужеродным антигенам [1]. В последнее время широко изучаются в разрезе трансплантационного иммунитета дендритные клетки (DC), являющиеся высокоэффективными АПК. Благодаря своей способности регулировать как врожденные, так и адаптивные иммунные реакции, DC играют решающую роль в направлении аллоиммунного ответа на индукцию развития толерантности к антигенам трансплантата или отторжения донорского органа.

Механизмы, посредством которых DC реализуют центральную и периферическую толерантность, включают клональную делецию, индукцию Treg и ингибирование Т-клеток памяти.

DC представляют собой гетерогенную, а не дискретную клеточную популяцию, которая происходит из CD34⁺ клеток костного мозга. Обнаруживаются DC как в тимусе, так и в других лимфоидных органах, в периферической крови, тканях, таких как кожа, слизистые оболочки, кишечник, лёгкие и печень [1-3].

В контексте трансплантации органов роль DC изучалась рядом авторов и те DC, что способствуют приживлению трансплантата, рассматриваются как толерогенные, а те, что индуцируют отторжение трансплантата, – как иммуногенные [4-6].

В данной статье представлены результаты изучения динамики LIN-HLA-DR⁺ при разных вариантах течения раннего послеоперационного периода у пациентов после трансплантации почки.

Цель – изучить уровень дендритных клеток у пациентов после трансплантации почки в раннем послеоперационном периоде в зависимости от функциональной активности донорского органа.

Материал и методы

В исследование были включены 197 реципиентов аллотрансплантата почки, которых наблюдали в ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и эко-

логии человека» (ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», Гомель). Исследование соответствовало критериям Хельсинкской декларации 1975 г., одобрено комитетом по этике ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» (протокол № 5 от 02.12.2013).

Критерии включения пациентов в исследование: реципиенты после трансплантации почки от донора со смертью мозга; первичная почечная трансплантация; индукционная терапия моноклональными анти-CD25-антителами; трехкомпонентная иммуносупрессивная терапия.

Группы исследования были сформированы исходя из характера течения раннего посттрансплантационного периода, результатов гистологического исследования почечного трансплантата и оценки изменений в соответствии с Международной стандартизированной классификацией Banff.

Из 197 реципиентов почечного трансплантата были сформированы 3 группы. В группу 1 (ПФТ) были включены пациенты, имеющие удовлетворительную первичную функцию почечного трансплантата без эпизодов его отторжения в течение посттрансплантационного периода ($n=101$); в группу 2 (ДФТ) включены пациенты, имеющие первичную дисфункцию трансплантата без эпизодов отторжения почечного трансплантата в посттрансплантационном периоде ($n=82$), в группу 3 (ОПТ) вошли пациенты с первичной дисфункцией трансплантата и гистологически подтвержденным отторжением почечного трансплантата в посттрансплантационном периоде ($n=14$).

Ранняя функция почечного трансплантата оценивалась на седьмые сутки после операции по уровню креатинина в крови. При показателях ниже 300 мкмоль/л функция считалась первичной, при значениях, равных или превышающих 300 мкмоль/л, а также при возникновении необходимости в диализе на первой неделе после трансплантации состояние классифицировалось как дисфункция почечного трансплантата [7].

Среди 197 участников исследования мужчин было 122 (61,9%), женщин – 75 (38,1%). Возраст составил от 19 до 71 года, средний возраст – $45,9 \pm 0,9$ года [95% ДИ 44,1; 47,57]. Показатель креатинина до проведения трансплантации почки составлял 732,0 мкмоль/л [587,0; 950,0], мочевины – 17,1 ммоль/л [13,9; 20,8]. Среднее время холодовой ишемии равнялось $12,38 \pm 0,3$ часа [95% ДИ 11,8; 13,0]. Отрицательный результат прямой перекрестной пробы (cross-match) наблюдался в 100% случаев.

Иммуносупрессивная терапия проводилась согласно клиническим протоколам трансплантации почки (Приложение 1 к приказу Министрства здравоохранения Республики Беларусь от 05.01.2010 № 6). Пациенты из обследуемой группы получали индукционную терапию моноклональными анти-CD25-антителами, которые вводились дважды в дозе 20 мг перед операцией и на четвертые сутки после трансплантации. Схема иммуносупрессивной терапии включала: ингибиторы кальциневрина в сочетании с микофенолатом (86,8%) или азатиоприном (12,7%), а

также кортикостероиды. Кроме того, 69,0% пациентов получали в качестве ингибитора кальциневрина циклоспорин, а 31,0% – такролимус.

Определяли количество дендритных клеток LIN-HLA-DR⁺ перед операцией, на 1, 3 и 7-е сутки после операции. В качестве группы сравнения (ГС) участвовали 90 здоровых добровольцев.

Определение относительного и абсолютного количества дендритных клеток

Кровь брали из локтевой вены, в качестве антикоагулянта использовали ЭДТА. Согласно инструкции фирмы-производителя, использовали антитела LIN PE, Anti-HLADR APC-AF750 (Beckman Coulter, США). Кровь инкубировали 15 минут в темноте. Для лизиса эритроцитов использовали OptiLyseB. Пробы анализировали на проточном цитофлуориметре FACS Canto II (BD, США). Популяцию дендритных клеток определяли как LIN-Anti-HLA-DR^{bright} клетки.

Для статистической обработки результатов исследования применялся метод числовых характеристик (Mann-Whitney U Test, Wilcoxon Matched Pairs Test) с оценкой распределения переменных. Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами, количественных признаков – в формате: среднее (доверительный интервал) – M [Confidence -95%; +95%] и медиана (интерквартильный размах) – Me [Q25; Q75]. Связь показателей с помощью корреляционного анализа оценивали с использованием определения ранговой корреляции Спирмена (Spearman Rank Order Correlations). Уровень статистической значимости полученных результатов принят равным или менее 0,05.

Результаты и обсуждение

Результаты биохимического обследования пациентов изучаемых групп представлены в таблице 1.

До операции по трансплантации почки уровень креатинина в группе с первично функционирующим почечным трансплантатом (ПФТ) был несколько выше, чем в группе с дисфункцией (ДФТ), но без значимой разницы с группой ОПТ.

На первые и третьи сутки наблюдения выявлено прогрессивное снижение уровня креатинина в группе ПФТ и группе ДФТ (Wilcoxon Matched Pairs Test $p_{0,1ПФТ} < 0,0001$, $p_{1,3ПФТ} < 0,0001$, $p_{0,1ДФТ} = 0,017$, $p_{1,3ДФТ} = 0,0001$). В группе ОПТ динамика содержания креатинина также стала положительной к третьим суткам послеоперационного периода ($p_{0,1ОПТ} = 0,017$, $p_{1,3ОПТ} = 0,044$).

На седьмые сутки после операции у пациентов в группе ПФТ уровень креатинина продолжал снижаться и достиг значения ниже 300 мкмоль/л, что было значимо меньше, чем в группах ДФТ и ОПТ (Wilcoxon Matched Pairs Test $p_{3,7ПФТ} < 0,0001$). В двух других группах уровень креатинина на седьмые сутки наблюдения был выше 300 мкмоль/л.

Содержание мочевины в сыворотке крови реципиентов почечного трансплантата также в течение первых 7 суток имело тенденцию к сниже-

Таблица 1. – Биохимические показатели пациентов изучаемых групп (Me [Q25; Q75])**Table 1.** – Biochemical indices of patients in the studied groups (Me [Q25; Q75])

Показатель	Сутки	ПФТ	ДФТ	ОПТ	p, Mann-Whitney U Test
Креатинин, мкмоль/л	0	687,00 579,00; 932,00	818,00 643,00; 982,00	759,50 566,50; 997,00	$R_{ПФТ/ДФТ}=0,022$ $R_{ПФТ/ОПТ}=0,435$ $R_{ДФТ/ОПТ}=0,780$
	1	507,00 361,00; 723,00	850,00 700,00; 1041,00	851,50 513,00; 1020,00	$R_{ПФТ/ДФТ}<0,0001$ $R_{ПФТ/ОПТ}=0,004$ $R_{ДФТ/ОПТ}=0,507$
	3	274,00 177,00; 418,00	757,00 603,00; 880,00	684,50 507,00; 767,00	$R_{ПФТ/ДФТ}<0,0001$ $R_{ПФТ/ОПТ}<0,0001$ $R_{ДФТ/ОПТ}=0,050$
	7	148,50 115,50; 197,00	525,00 360,00; 707,00	480,00 360,00; 642,00	$R_{ПФТ/ДФТ}<0,0001$ $R_{ПФТ/ОПТ}<0,0001$ $R_{ДФТ/ОПТ}=0,251$
Мочевина, ммоль/л	0	19,00 15,20; 21,30	16,30 10,60; 18,30	14,80 10,00; 23,30	$R_{ПФТ/ДФТ}=0,0001$ $R_{ПФТ/ОПТ}=0,080$ $R_{ДФТ/ОПТ}=0,897$
	1	17,00 15,00; 22,50	22,15 15,00; 27,00	14,80 13,75; 18,00	$R_{ПФТ/ДФТ}=0,002$ $R_{ПФТ/ОПТ}=0,137$ $R_{ДФТ/ОПТ}=0,013$
	3	14,70 11,80; 20,80	27,00 23,20; 34,10	20,80 17,20; 26,40	$R_{ПФТ/ДФТ}=0,0001$ $R_{ПФТ/ОПТ}=0,043$ $R_{ДФТ/ОПТ}=0,001$
	7	10,30 7,80; 14,50	24,65 18,10; 35,70	16,04 13,75; 22,20	$R_{ПФТ/ДФТ}=0,0001$ $R_{ПФТ/ОПТ}=0,006$ $R_{ДФТ/ОПТ}=0,001$

нию в группе ПФТ (Wilcoxon Matched Pairs Test $p_{0,ПФТ}=0,546$, $p_{1,ПФТ}=0,179$, $p_{3,ПФТ}<0,0001$). На седьмые сутки значимо выше уровень мочевины был в группе ДФТ по сравнению с группами ПФТ и ОПТ. Наблюдался значимый рост уровня мочевины относительно дотрансплантационно в группе ДФТ (Wilcoxon Matched Pairs Test $p_{0,ДФТ}<0,0001$, $p_{0,3ДФТ}<0,0001$, $p_{3,ПФТ}=0,002$).

При изучении содержания общего количества дендритных клеток (DC) в периферической крови у реципиентов почечного аллотрансплантата с разными вариантами течения посттрансплантационного периода выявлены следующие особенности (табл. 2). На дотрансплантационном этапе обследования в группе пациентов с первично функционирующим почечным транс-

Таблица 2. – Показатели дендритных клеток пациентов изучаемых групп (Me [Q25; Q75])**Table 2.** – Indicators of dendritic cells in patients of the studied groups (Me [Q25; Q75])

Сутки	Ед. изм.	ГС	ПФТ	ДФТ	ОПТ	p, Mann-Whitney U Test	
0	отн х %	0,80 % 0,50; 1,10	1,24* 0,66; 2,11	1,12 0,70; 1,70	1,13 0,66; 1,70	$R_{ПФТ/ДФТ}=0,129$ $R_{ПФТ/ОПТ}=0,498$ $R_{ДФТ/ОПТ}=0,934$	
	10^9 кл/л		0,108* 0,052; 0,152	0,069* 0,047; 0,114	0,076 0,046; 0,093	$R_{ПФТ/ДФТ}=0,008$ $R_{ПФТ/ОПТ}=0,123$ $R_{ДФТ/ОПТ}=0,992$	
1	отн х %		0,21* 0,21; 0,23	0,33* 0,13; 0,67	0,47 0,21; 1,30	$R_{ПФТ/ДФТ}=0,004$ $R_{ПФТ/ОПТ}=0,006$ $R_{ДФТ/ОПТ}=0,203$	
	10^9 кл/л		0,022* 0,017; 0,03	0,037 0,015; 0,079	0,054 0,018; 0,106	$R_{ПФТ/ДФТ}=0,010$ $R_{ПФТ/ОПТ}=0,011$ $R_{ДФТ/ОПТ}=0,234$	
3	отн х %		0,05× 10^9 кл/л 0,04; 0,06	0,16* 0,13; 0,20	0,29* 0,10; 0,53	0,45* 0,15; 0,67	$R_{ПФТ/ДФТ}<0,0001$ $R_{ПФТ/ОПТ}=0,030$ $R_{ДФТ/ОПТ}=0,510$
	10^9 кл/л		0,016* 0,012; 0,019	0,029* 0,020; 0,042	0,04 0,017; 0,070	$R_{ПФТ/ДФТ}<0,0001$ $R_{ПФТ/ОПТ}=0,020$ $R_{ДФТ/ОПТ}=0,445$	
7	отн х %		0,25* 0,21; 0,30	0,30* 0,20; 0,35	0,21* 0,16; 0,29	$R_{ПФТ/ДФТ}=0,012$ $R_{ПФТ/ОПТ}=0,102$ $R_{ДФТ/ОПТ}=0,032$	
	10^9 кл/л		0,020* 0,016; 0,028	0,021* 0,013; 0,033	0,011* 0,009; 0,023	$R_{ПФТ/ДФТ}=0,549$ $R_{ПФТ/ОПТ}=0,004$ $R_{ДФТ/ОПТ}=0,029$	

Примечание – * – $p<0,05$ при сравнении с ГС; Note – * – $p<0,05$ compared to CG

плантатом (ПФТ) относительное количество DC значительно превышало показатель группы сравнения (Mann-Whitney U Test $p_{\text{ПФТ/ГСотн}}=0,026$). В группах с первичной дисфункцией трансплантата (ДФТ) без отторжения и с отторжением почечного трансплантата (ОПТ) по дооперационному уровню DC значимых различий с показателем группы сравнения не выявлено (Mann-Whitney U Test $p_{\text{ДФТ/ГСотн}}=0,058$ и $p_{\text{ОПТ/ГСотн}}=0,129$). Абсолютное количество дендритных клеток периферической крови пациентов в группе сравнения было значимо ниже, чем в группе ПФТ и группе ДФТ, а с группой ОПТ значимой разницы не выявлено (Mann-Whitney U Test $p_{\text{ПФТ/ГСабс}}=0,002$, $p_{\text{ДФТ/ГСабс}}=0,024$, $p_{\text{ОПТ/ГСабс}}=0,227$) (табл. 2).

Последующее динамическое обследование пациентов выявило снижение относительного количества дендритных клеток во всех группах, но статистически значимое – только в группах ПФТ и ДФТ (Wilcoxon Matched Pairs Test $p_{\text{0,1ПФТ}}<0,0001$, $p_{\text{0,1ДФТ}}<0,0001$, $p_{\text{0,1ОПТ}}=0,173$) (рис. 1).

На третьи сутки относительное количество дендритных клеток значимо снижалось в группах ПФТ и ДФТ (Wilcoxon Matched Pairs Test $p_{\text{1,3ПФТ}}<0,0001$, $p_{\text{1,3ДФТ}}=0,026$, $p_{\text{1,3ОПТ}}=0,053$). Однако в группе ОПТ, наоборот, отмечена тенденция

к росту количества DC и их уровень был значимо выше, чем в группе с ПФТ (Mann-Whitney U Test $p_{\text{отн}}=0,030$ и $p_{\text{абс}}=0,020$). Следует отметить, что наименьшее количество DC на третьи сутки выявлено в группе ПФТ (табл. 2).

При обследовании на седьмые послеоперационные сутки в группе с первично функционирующим почечным трансплантатом отмечен значимый рост количества DC, в группе ДФТ отмечалась стабилизация количества дендритных клеток (Wilcoxon Matched Pairs Test $p_{\text{3,7ПФТ}}<0,0001$, $p_{\text{3,7ДФТ}}=0,152$). В группе ОПТ выявлен значимо сниженный относительный уровень DC в сравнении с показателем в группе ДФТ (рис. 1).

Динамика абсолютного количества DC во всех группах имела схожую направленность, как и изменения относительного количества (рис. 2).

Следует заметить, что показатель абсолютного значения DC в группе ОПТ и ДФТ имел стабильную динамику к снижению в течение всего периода наблюдения. Наименьший уровень дендритных клеток в группе с ПФТ на третьи сутки. В группе ОПТ уровень DC на третьи сутки был выше, а на седьмые сутки послеоперационного периода значимо ниже показателей в группах ДФТ и ПФТ (табл. 2).

Корреляционный анализ показал, что относительное и абсолютное количество дендритных клеток на третьи сутки имеет положительную связь с уровнем креатинина на третьи и седьмые сутки (Spearman Rank Order Correlations $r_{\text{3ДСотн/3креатинин}}=0,28$ $p=0,001$, $r_{\text{3ДСотн/7креатинин}}=0,32$ $p<0,0001$, $r_{\text{3ДСабс/3креатинин}}=0,42$ $p<0,0001$, $r_{\text{3ДСабс/7креатинин}}=0,43$ $p<0,0001$). Однако выявлена отрицательная связь абсолютного количества DC на седьмые сутки с уровнем креатинина ($r_{\text{7ДСабс/7креатинин}}=-0,16$ $p=0,037$).

Ранее было установлено, что снижение в уровню LIN-HLA-DR⁺ дендритных клеток у реципиентов почечного трансплантата ассоциировано с клеточным отторжением [8]. Острое отторжение почечного аллотрансплантата характеризовалось притоком миелоидных и плазматоидных дендритных клеток в ткани донорского органа и коррелировало с повреждением трансплантата [9]. По результатам нашего исследования значимо наибольшее количество дендритных клеток на третьи послеоперационные сутки и наибольшее – на седьмые сутки наблюдалось в группе с отторжением почечного трансплантата.

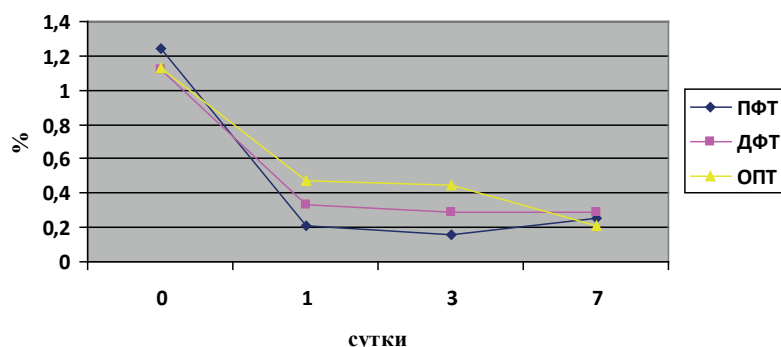


Рисунок 1. – Динамика относительного содержания дендритных клеток в посттрансплантационном периоде

Figure 1. – Dynamics of the relative level of dendritic cells in the post-transplant period

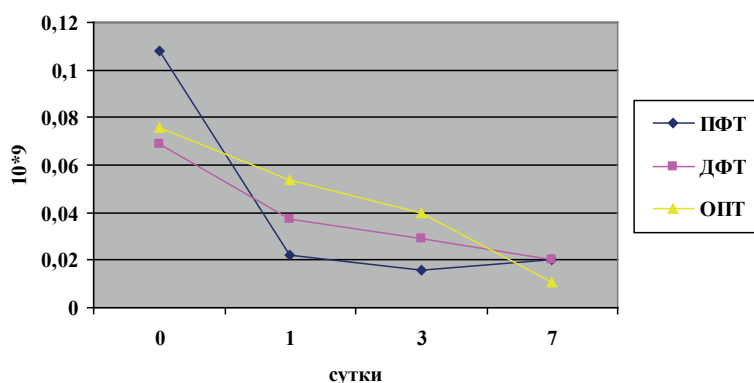


Рисунок 2. – Динамика абсолютного содержания дендритных клеток в посттрансплантационном периоде

Figure 2. – Dynamics of the absolute level of dendritic cells in the post-transplant period

Таким образом, на основании полученных данных можно предположить, что определение количества LIN-HLA-DR⁺ у реципиентов на протяжении 7 суток после трансплантации почки может быть использовано в качестве дополнительного лабораторного критерия прогнозирования развития отторжения почечного трансплантата.

Литература

1. Ezzelarab M, Thomson AW. Tolerogenic dendritic cells and their role in transplantation / M. Ezzelarab, A. W. Thomson // *Semin Immunol.* – 2011. – Vol. 23, № 4. – P. 252-263.
2. Human dendritic cell subsets from spleen and blood are similar in phenotype and function but modified by donor health status / D. Mittag [et al.] // *J Immunol.* – 2011. – Vol. 186, № 11. – P. 6207-6217. – doi: 10.4049/jimmunol.1002632.
3. Shortman K. Mouse and human dendritic cell subtypes / K. Shortman, Y. J. Liu // *Nat Rev Immunol.* – 2002. – Vol. 2, № 3. – P. 151-161. – doi: 10.1038/nri746.
4. Morelli A E. Tolerogenic dendritic cells and the quest for transplant tolerance / A. E. Morelli, A. W. Thomson // *Nat Rev Immunol.* – 2007. – Vol. 7, № 8. – P. 610-621.
5. Steinman R. M. The dendritic cell system and its role in immunogenicity / R. M. Steinman // *Annu Rev Immunol.* – 1991. – № 9. – P. 271-296. – doi: 10.1146/annurev.iy.09.040191.001415.
6. Lechler R. Dendritic cells in transplantation-friend or foe? / R. Lechler, W. F. Ng, R. M. Steinman // *Immunity.* – 2001. – Vol. 14, № 4. – P. 357-368.
7. Neutrophil gelatinase associated lipocalin is an early and accurate biomarker of graft function and tissue regeneration in kidney transplantation from extended criteria donors / V. Cantaluppi [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 6. – P. 1-5. – doi: 10.1371/journal.pone.0129279.
8. Эффекторные CD4⁺ Т-лимфоциты и дендритные клетки – неинвазивные биомаркеры позднего клеточного отторжения при трансплантации почки / А. В. Носик [и др.] // *Трансплантология.* – 2018. – Т. 10, № 3. – С. 207-216.
9. Increased influx of myeloid dendritic cells during acute rejection is associated with interstitial fibrosis and tubular atrophy and predicts poor outcome / K. Zuidwijk [et al.] // *Kidney Int.* – 2012. – Vol. 81, № 1. – P. 64-75. – doi: 10.1038/ki.2011.289.

References

1. Ezzelarab M, Thomson AW. Tolerogenic dendritic cells and their role in transplantation. *Semin Immunol.* 2011;23(4):252-263. doi: 10.1016/j.smim.2011.06.007.

Выводы

Изучение уровня дендритных клеток у пациентов после трансплантации почки дает возможность прогнозировать характер течения раннего посттрансплантационного периода, что позволит своевременно корректировать проводимую иммуносупрессивную терапию.

2. Mittag D, Proietto AI, Loudovaris T, Mannering SI, Vremec D, Shortman K, Wu L, Harrison LC. Human dendritic cell subsets from spleen and blood are similar in phenotype and function but modified by donor health status. *J Immunol.* 2011;186(11):6207-6217. doi: 10.4049/jimmunol.1002632.
3. Shortman K, Liu YJ. Mouse and human dendritic cell subtypes. *Nat Rev Immunol.* 2002;2(3):151-161. doi: 10.1038/nri746.
4. Morelli AE, Thomson AW. Tolerogenic dendritic cells and the quest for transplant tolerance. *Nat Rev Immunol.* 2007;7(8):610-621.
5. Steinman RM. The dendritic cell system and its role in immunogenicity. *Annu Rev Immunol.* 1991;9:271-296. doi: 10.1146/annurev.iy.09.040191.001415.
6. Lechler R, Ng WF, Steinman RM. Dendritic cells in transplantation-friend or foe? *Immunity.* 2001;14(4):357-368.
7. Cantaluppi V, Dellepiane S, Tamagnone M, Medica D, Figliolini F, Messina M, Manzione AM, Gai M, Tognarelli G, Raghino A, Dolla C, Ferrario S, Tetta C, Segoloni GP, Camussi G, Biancone L. 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):1-5. doi: 10.1371/journal.pone.0129279.
8. Nosik AV, Korotkov SV, Smolnikova VV, Grinevich VJu, Efimov DJu, Dmitrieva MV, Syantovich AA, Dolgolikova AA, Kalachik OV, Krivenko SI, Pikirenja II, Dzjadzko AM, Shherba AE, Rummo OO. Эффекторные CD4⁺ Т-лимфоциты и дендритные клетки – неинвазивные биомаркеры позднего клеточного отторжения при трансплантации почки [Effector memory CD4⁺ T-cells and dendritic cells are noninvasive biomarkers of late cellular rejection after kidney transplantation]. *Transplantologija [The Russian Journal of Transplantation].* 2018;10(3):207-216. (Russian).
9. Zuidwijk K, de Fijter JW, Mallat MJ, Eikmans M, van Groningen MC, Goemaere NN, Bajema IM, van Kooten C. Increased influx of myeloid dendritic cells during acute rejection is associated with interstitial fibrosis and tubular atrophy and predicts poor outcome. *Kidney Int.* 2012;81(1):64-75. doi: 10.1038/ki.2011.289.

THE LEVEL OF DENDRITIC CELLS IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD

Zybleva S. V., Zyblev S. L.

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

Background. Dendritic cells (DC) regulate innate and adaptive immunity and play an important role in the development of tolerance or rejection of the donor organ.

Objective. To study the level of dendritic cells in patients after kidney transplantation in the early postoperative period, depending on the functional activity of the donor organ.

Material and Methods. Kidney transplantation was performed in 197 recipients. The level of dendritic cells was determined on days 0, 1, 3 and 7 after transplantation. The patients were divided into groups: PGF – those with satisfactory primary graft function, PGD – those with primary graft dysfunction, TR – those with transplant rejection in the postoperative period. The comparison group (CG) consisted of healthy volunteers.

Results. Before transplantation, the relative DC level in the PGF group significantly exceeded this indicator in the comparison group. DC level in the PGD and TR groups didn't differ from the value in the comparison group. The absolute amount of DC in the comparison group was significantly higher than in the PGF group, and there were no differences with the PGD and TR groups. On day 3, the relative amount of DC decreased significantly in the PGF and PGD groups, but there was noted an increase in the TR group. On day 7 in the PGF group there was a significant increase in the DC level, in the PGD group there were no changes, in the TR group there was a significant decrease compared with the PGF and PGD groups. The absolute DC values in the TR and PGD groups were gradually decreasing during 7 days, but in the TR group the decrease was more pronounced.

Conclusions. Studying the level of dendritic cells in patients after kidney transplantation makes it possible to predict the nature of the course of the early postoperative period.

Keywords: Dendritic cells, rejection, kidney transplantation.

For citation: Zybleva SV, Zyblev SL. Level of dendritic cells in kidney transplant recipients in the early postoperative period. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2020;18(3):271-276. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2020-18-3-271-276>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Об авторах / About the authors

*Зыблева Светлана Валерьевна / Zybleva Svetlana, e-mail: zyb-svetlana@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-3061-5324

Зыблев Сергей Леонидович / Zyblev Sergey, e-mail: s.zyblev@yandex.by, ORCID: 0000-0002-0968-6630

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 27.02.2020

Принята к публикации / Accepted for publication: 15.05.2020