

ПЕРЕДОВАЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616-006.04-078

Алексеев Л.П.¹, Хаитов Р.М.¹, Долбин А.Г.², Болдырева М.Н.¹, Алесеева П.Л.³, Трофимов Д.Ю.¹, Минина М.Г.², Кофиади И.С.¹, Сергеев И.В.¹, Кривошеев М.В.²**ИММУНОГЕНЕТИКА ЧЕЛОВЕКА И КЛИНИЧЕСКАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ В РОССИИ**¹ФГБУ «ГНЦ – Институт иммунологии» ФМБА России, 115478, Москва; ²Московский координационный центр органного донорства Департамента здравоохранения, 127018, Москва; ³ФГБУН «Институт государства и права» РАН, 119019, Москва

Клиническая трансплантация органов – одно из наиболее эффективно развивающихся направлений медицины, и в настоящее время число спасенных жизней измеряется сотнями тысяч. Между тем, свое начало это направление получило лишь в 70-х годах XX века и само ее появление связано с открытием в 60-х годах генов иммунного ответа (ГИО) человека и их белковых продуктов – антигенов тканевой совместимости (HLA – human lymphocyte antigens). За прошедший период благодаря беспрецедентно широкому международному сотрудничеству установлено, что системы HLA или ГИО представляют собой наиболее полиморфную систему генов, включающую более 10 тыс. аллельных вариантов, которые неравномерно распределены среди отдельных этнических групп.

Основное положение современной трансплантологии – необходимость поиска максимально совместимых пар донор–реципиент по ГИО и их белковым продуктам – HLA-антигенам, поскольку подавление иммунного ответа реципиента на несовместимые HLA-антигены донора с помощью иммунодепрессивных препаратов неминуемо ведет к угнетению противоинфекционного иммунитета реципиента. Результатом последнего является развитие тяжелых, в том числе летальных, осложнений. К сожалению, частым исходом трансплантаций органов в России является гибель реципиентов с функционирующим трансплантатом от инфекционных осложнений.

Настоящий обзор, включающий анализ собственных данных, полученных в последние годы, посвящен обсуждению путей повышения эффективности клинической трансплантации органов в России. При этом рассмотрены как биомедицинские, так и организационные и правовые аспекты.

Ключевые слова: иммуногенетика; трансплантация; тканевая совместимость; отторжение трансплантата; инфекционные осложнения.

Для цитирования: *Иммунология*. 2015; 36(2):

Alexeev L.P.¹, Khaitov R.M.¹, Dolbin A.G.², Boldyreva M.N.¹, Alexeeva P.L.³, Trofimov D.Yu.¹, Minina M.G.², Kofidi I.S.¹, Sergeev I.V.¹, Krivosheev M.V.²

HUMAN IMMUNOGENETICS AND ORGAN TRANSPLANT CLINICS IN RUSSIA

¹Federal State Budget Institution «National Research Centre – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia», 115478, Moscow; ²Moscow Coordination centre of Organ Donation, 127018, Moscow; ³Institute of State and Law Russia Academy of Science. 119019, Moscow

Organ transplant clinic is among the most effectively developing medical areas. At present a number of rescued lives are hundred thousands. But the start of this aspect dates back to 70-th of XX century only, it occurred due to human immune response genes (HIR) and their proteomic products – tissue compatibility antigens (HLA – human lymphocyte antigens) both identified 60-th. For the given time period owing to extremely broad international cooperation HLA system or HIR was determined the most polymorphic one, it comprises over 10 thousand allelic variants which are unequally distributed among various ethnic groups.

The main idea of modern transplantology is search for maximally compatible donor-recipient pairs, compatible for their HIR and their proteomic products – HLA antigens since suppression of recipient immune response to donors «incompatible» HLA-antigens by means of immunosuppressive preparations inevitably leads to suppression of recipients anti-infectious immunity. As a result severe including lethal complications occur. Unfortunately due to infectious complications recipients death with functioning allograft is a frequent outcome of organ transplantations in Russia.

This review comprising analysis of own data obtained recently is aimed to discuss possible pathways to increase efficacy of transplant clinic in Russia. Both biomedical, organizational and legislative aspects are considered.

Key words: immunogenetics; transplantation; tissue compatibility; transplant rejection; infectious complications.

Citation: *Immunologiya*. 2015; 36(2):

Для корреспонденции: Алексеев Леонид Петрович, l.p.alexeev@mail.ru

For correspondence: Alexeev Leonid Petrovich, l.p.alexeev@mail.ru

Формирование направления иммунологии «Иммуногенетика человека» тесно связано с развитием клинической трансплантологии. Напоминанием этого является название комплекса генов, выполняющих основную роль в контроле иммунного от-

вета человека – «гены тканевой совместимости», т.е. гены, ответственные за приживление и отторжение трансплантата. Данная функция этих генов частная. В действительности их функции гораздо более разнообразны и значимы. Эти гены осуществляют контроль физиологических функций организма и участвуют в инициации и патогенезе целого ряда заболеваний. Таким образом, название «гены тканевой совместимости» отражает историю их открытия, напрямую связанную с решением проблемы тканевой совместимости. Вопрос о переименовании комплекса генов тканевой совместимости в комплекс генов иммунного ответа (ГИО) стоял на повестке дня иммунологических конгрессов в конце 1970–начале 1980-х годов. Однако при обсуждении этого вопроса было решено оставить уже укоренившуюся терминологию – главный комплекс гистосовместимости (МНС – Major Histocompatibility Complex), а для человека – еще более старое название HLA (Human leukocyte antigens). Сохранение этой терминологии – дань уважения исследователям, стоявшим у истоков развития иммуногенетики человека (Доссе Ж., Бодмер В. и Дж., Цепеллини Р., Эмос Б., Пейн Р.), что в будущем возможно будут выявлены и охарактеризованы гены и генетические системы наряду с HLA, играющие существенную роль в регуляции иммунного ответа. Это предположение подтвердилось в последние годы, когда вновь открытые гены, принимающие участие в контроле иммунного ответа и не входящие в главный комплекс тканевой совместимости, получили официальное название «не-HLA гены иммунного ответа», хотя возможно в будущем это название будет пересмотрено.

Что же касается самой по себе клинической трансплантации, то история ее развития является, по видимому, наиболее очевидным и ярким примером того, как решение фундаментальных задач иммунологии открыло путь к появлению и развитию клинической трансплантологии, как новому клиническому направлению, над созданием которого практическая медицина безуспешно работала в течение многих веков.

Дело в том, что история развития клинической трансплантологии введет свое начало еще от античных времен, когда зародилась сама идея замены органов и тканей человека с помощью их пересадки. Вполне естественно, что первоначальной трансплантологической идеей была замена конечностей (рук, ног), утерянных в сражениях. О попытках такого рода пересадок можно судить по древним рисункам, а также по египетским, греческим, римским и индийским литературным источникам. Есть основание считать, что первая из попыток трансплантации была предпринята именно в Индии.

Теперь мы знаем, что в то время все такого рода попытки были обречены на неудачу хотя бы потому, что врачи, даже такие великие как Гиппократ и Авиценна, не имели представления о системе кровообращения органов, без восстановления которой невозможно и восстановление функций пересаженного чужеродного или даже приживление собственного «потерянного» или отчужденного органа.

Понимание того, каким образом осуществляется кровоснабжение пришло к врачам через сотни лет, когда английский хирург Уильям Гарвей открыл систему кровообращения человека. Следствием этого гениального открытия стало появление хирургии как науки, позволяющей спасать жизнь и здоровье людей, в том числе перенесших различного рода травмы в результате боевых действий. Вновь были предприняты попытки пересадить воинам, утратившим свои конечности, чужерод-

ные руки или ноги, или же их собственные, но и они оказались безуспешными. Важным моментом, зафиксированным в истории развития трансплантации органов, явился 1778 г., когда Джон Хантер, проводивший эксперименты по пересадке органов животным, впервые ввел понятие «трансплантат».

Следует отметить, что великий русский хирург Н.И. Пирогов, которому принадлежит разработка техники хирургических операций, применяющихся до настоящего времени, т.е. более 150 лет, первым осуществил успешные восстановительные операции носа и ушей на основе пересадок собственных хрящей и кожи [1, 2].

Вслед за Н.И. Пироговым вклад в решение хирургических проблем пересадки органов и тканей внес выдающийся французский хирург Алексис Каррель, удостоенный за эти работы в 1912 г. Нобелевской премии. Благодаря его работам удавалось успешно вернуть на место собственную руку, ногу или их часть. Однако они никогда не приживались, если речь шла о пересадках от другого человека, более того в этих случаях пациент, как правило, умирал.

Принципиальную возможность подбора совместимого донора, но не органов, а одной из важнейших для жизнедеятельности человека тканей – крови, блестяще доказал лауреат Нобелевской премии 1930 г. австрийский врач и химик Карл Ландштейнер, открывший наличие у людей различных групп крови. Он установил также, что кровь донора может быть перелита нуждающемуся больному (реципиенту) только при условии их совместимости по эритроцитарным антигенам, определяющим ту или иную группу крови (их всего четыре и дополнительные две, так называемые резус-фактор положительная и резус-фактор отрицательная, открытые позже). Благодаря этому великому открытию спасены миллионы человеческих жизней. Переливание крови стало широкодоступной процедурой. Сегодня не только гематологические центры, но и все больницы должны иметь запасы крови всех этих групп, чтобы обеспечить ею любого пациента.

Однако это открытие не могло решить проблему трансплантации органов, поскольку совместимость по группам крови не обеспечивала приживление пересаженных чужеродных органов. Так, неудачей закончилась предпринятая в 1933 г. попытка пересадить почку от совместимого по группе крови погибшего человека. В этом случае решили, что неудача связана с тем, что в качестве трансплантата использовали орган, изъятый у трупа. Однако точно также закончилась в 1952 г. попытка французских хирургов пересадить почку и от живого, генетически неродственного донора.

В то же время принципиальная возможность иммуногенетического подбора донора для трансплантации была установлена еще раньше. Так, в 1930–1940-х гг. созданы имбредные линии мышей, что позволило Дж. Снеллусу помощью межлинейных комбинаций при пересадках кожных трансплантатов, не только конкретизировать роль иммунной реакции в отторжении трансплантата, но и открыть систему генов иммунного ответа мышей – H2, ответственную за отторжение трансплантата, в это время и появилось само понятие «иммуногенетика».

Что касается клинической трансплантации, то первой удачной пересадкой органа человека явилась пересадка почки реципиенту от однояйцового близнеца, выполненная бостонским хирургом Джоном Мюрреем [3]. Именно это событие принято считать началом эпохи клинической трансплантации органов, поскольку до этого момента речь могла идти только об экспериментальной трансплантологии.

Таким образом, в основном негативный опыт хирургов, пытавшихся осуществлять пересадки органов и тканей, позволил сделать следующие выводы.

1. Трансплантаты как органные, так и тканевые чужеродного происхождения, неизменно отторгаются, что, как правило, приводит к смерти больного.

2. Совершенствование хирургической техники пересадки не решает данную проблему.

3. Успешно пересаженными могут быть ткань или орган, изъятый у самого пациента или же у его гомозиготного близнеца.

Однако само понятие клиническая трансплантология, которое можно сформулировать как отрасль клинической медицины, в которой лечение больных осуществляется с помощью замены их жизненно важного органа или тканей, утративших свои функции, на аналогичные функционирующие чужеродные орган или ткань, обреле содержание несколько позже. Это произошло в начале 1960-х годов, когда была найдена возможность проведения клинических трансплантаций не только от одного генетически идентичного близнеца другому, что определяло эксклюзивный характер данного вида лечения, но и позволило осуществлять трансплантации органов и тканей от тканесовместимых неродственных доноров.

Сам факт того, что успешную пересадку органа Джону Мюррею удалось осуществить с использованием иммуногенетически идентичного трансплантата, убедил хирургов в том, что для успешной трансплантации нужна тканевая совместимость донора и реципиента на принципиально ином уровне, чем переливание крови.

Таким образом, трансплантология, как полноценная клиническая дисциплина, смогла полностью сформироваться только после того, как в отношении других тканей человека, помимо крови, была решена проблема их биологического подбора, а именно создание методов установления так называемой тканевой совместимости донора и реципиента на основе их иммуногенетического типирования.

Это произошло лишь в 1956 г., т.е. менее 60 лет назад. Именно тогда французским иммуногематологом Жаном Доссе был открыт первый антиген тканевой совместимости, позже получивший обозначение HLA-A2. Поскольку он был обнаружен на лейкоцитах, то и назван лейкоцитарным антигеном. Сама система названа системой HLA [4].

Это открытие послужило толчком к планомерному и интенсивному изучению генов, ответственных за развитие реакции отторжения человека, причем работы в этом направлении проводили не отдельные исследовательские группы, а на основании международного сотрудничества под эгидой международных программ по изучению HLA. Благодаря усилиям научных коллективов из разных стран практически все HLA-антигены – белковые молекулы, экспрессированные на всех ядро-содержащих клетках организма человека, известные на сегодняшний день, установлены уже в конце 1970-х годов и к этому же времени определены многие основные биологические функции комплекса HLA-генов, кодирующих выявленные антигены [5].

За открытие Ж. Доссе удостоен Нобелевской премии, как и Дж. Мюррей, выполнивший первую успешную клиническую трансплантацию. Дальнейшие исследования в этой области приобрели еще более интенсивный международный характер, совместными усилиями многих научных коллективов идентифицировано около 10 тыс. аллельных вариантов генов иммунного ответа, по которым сегодня осуществляют подбор совместимых по органам

и тканям пар донор–реципиент. Это сделало возможным осуществлять подбор тканесовместимых пар донор–реципиент не только при пересадках солидных органов, но и костного мозга, точнее кроветворных стволовых клеток (КСК) из числа родственных индивидуумов, а также среди тканесовместимых неродственников.

Становлению клинической трансплантации органов, как полноценной для того времени отрасли современного здравоохранения, способствовал принципиально новый подход, разработанный в конце 1960-х годов [6] и используемый до настоящего времени. Суть этого подхода состоит в том, что все больные, нуждающиеся в пересадке органов, т.е. потенциальные реципиенты, проживающие на территории того или иного крупного города, региона, отдельно взятой страны или объединения нескольких государств, проходят процедуру установления набора HLA-генов (HLA-генотипов), определяющих их тканевую совместимость. Эти данные включаются в единый лист ожидания трансплантата потенциальных реципиентов, нуждающихся в трансплантации органов от посмертных тканесовместимых доноров органов. Таким образом, единый лист ожидания содержит данные, включая индивидуальный набор тканесовместимых генов всем потенциальным реципиентам, ожидающим трансплантацию органов в конкретном городе, регионе, стране или объединении государств. При этом следует отметить, что чем большее число больных входит в лист ожидания, тем больше вероятность нахождения полностью тканесовместимой пары донор–реципиент. Минимальное число пациентов в листе ожидания, при котором имеется вероятность нахождения тканесовместимого донора органного трансплантата пациенту в листе ожидания, измеряется тысячами человек. Такая ситуация имеет место, в частности в Московском регионе. Оптимальный вариант – это наличие в листе ожидания десятков и сотен тысяч человек, как это было, например, до конца восьмидесятых годов XX века в объединении Соцтрансплант, включавшим в себя страны СЭВ. В настоящее время подобная ситуация наблюдается в таких организациях, как Евротрансплант, объединяющем государства западной и центральной Европы и США, где осуществляется полноценный обмен трансплантатами. К сожалению, в РФ такой обмен трансплантатами практически прекращен с начала 1990-х годов, в связи с экономическими и административными проблемами.

Каждый потенциальный посмертный донор, органы которого пригодны для трансплантации, а их изъятие может быть проведено лишь в соответствии с действующим национальным законодательством, также обследуется для установления HLA-генотипа.

Вслед за этим данный HLA-генотип сопоставляют/скринируют через лист ожидания, чтобы выявить наиболее тканесовместимого с ним больного, входящего в лист ожидания [7]. Использование этого принципа обеспечивает как эффективность самой трансплантации, так и возможность контроля легитимности клинической трансплантации, поскольку в случае необходимости, например при подозрении на нарушение принципов безвозмездности и равнодоступности клинической трансплантации, в любое время может быть проведена повторная оценка тканевой совместимости (генотипирование) донора и реципиента. Такая возможность существует благодаря донорской ДНК, образцы которой сохраняются в течение длительного времени.

В целом следует сказать, что открытие генов тканевой совместимости и широкое использование тканесовместимых пар в клинической трансплантологии было и

Таблица 1

Два уровня определения HLA-полиморфизма, общее количество специфичностей

| Класс | Генетический локус | Метод установления и количество HLA-специфичностей | |
|---------------------------------|--------------------|--|--------------------------------------|
| | | иммунологический (1956–1985) | молекулярно-генетический (1985–2012) |
| I | HLA-A | 28 | 2013 |
| | HLA-B | 61 | 2605 |
| | HLA-C | 10 | 1551 |
| | HLA-E | – | 11 |
| | HLA-F | – | 22 |
| II | HLA-G | – | 50 |
| | HLA-DRA | – | 7 |
| | HLA-DRB1 | 24 | 1159 |
| | HLA-DRB2-9 | – | 101 |
| | HLA-DQA1 | 9 | 47 |
| | HLA-DQB1 | – | 176 |
| | HLA-DPA1 | 6 | 34 |
| | HLA-DPB1 | – | 155 |
| | DOA | – | 12 |
| | DOB | – | 13 |
| | DMA | – | 7 |
| | DMB | – | 13 |
| | TAP1,2 | – | 24 |
| MICA,-B | – | 119 | |
| Общее количество специфичностей | | 138 | 8119 |

является в большинстве стран мира до настоящего времени краеугольным камнем развития трансплантологии как клинической дисциплины. Так, поскольку к моменту открытия генов тканевой совместимости человека уже практически не существовало хирургических проблем в пересадке органов и тканей, то очень быстро (в течение 5–10 лет в 1960–1970 годах) из фундаментального направления медицины, когда каждая пересадка органов являлась не столько клиническим, сколько научным событием, трансплантология превратилось в полноценную и одну из наиболее передовых отраслей клинической медицины.

На этом пути одним из наиболее знаковых событий явилась первая успешная клиническая пересадка сердца, выполненная южноафриканским хирургом К. Бернаром в 1967 г. Это событие породило первую в истории клинической трансплантологии правовую и этическую дискуссию по тем вопросам, которые до настоящего времени остаются в центре внимания как специалистов-правоведов и врачей-трансплантологов, так и широкого круга общественности: право донора (в том числе посмертного), ответственность врачей-трансплантологов, необходимость создания соответствующей правовой базы и, наконец, проблема торговли органами.

Важной вехой в истории трансплантологии, позволившей сделать прорыв в преодолении отторжения пересаженного органа у больного и продлении срока жизни пересаженного органа, является открытие швейцарским ученым Д. Борелом в 1972 г. и введение в клиническую практику в 1979 г. Р. Калнэ [8, 9] лечебного препарата циклоспорина (сандимун). Применение данного лекарства в сочетании со стероидными гормонами в послеоперационном периоде дало возможность перейти от единичных, сенсационных по своей удаче, трансплантаций почки к серийным пересадкам органов, благодаря чему удается спасти жизни огромному числу людей, страдающих тяжелыми формами заболеваний различного генеза, обреченных до этого на неминуемую смерть. В последнее время главенствующее значение в мировой клинической трансплантологии, включая Россию, приобрела пересадка почек [10, 11]. Сегодня в мире насчитывается более 700 тыс. человек, которые живут уже более 10 лет с пересаженными почками.

В последние годы в мире возрастает количество и других видов трансплантаций – сердце, печень, легкие, эндокринные органы, но особое место приобретает пересадка костного мозга (КМ), точнее КСК. Данный вид трансплантаций занимает второе место в мировой практике после пересадки почки, но имеет все шансы выйти на первое место в будущем [12].

Клиническая трансплантация в своем развитии использует новейшие достижения молекулярной генетики, биотехнологии, фармакологии, биохимии и биоинформатики, а также других новых отраслей биологии и медицины. Таким образом, в результате развития клинической трансплантологии созданы десятки и сотни новых препаратов, чье действие направлено на предотвращение и подавление реакции отторжения трансплантата. Многие из этих препаратов уже вторично нашли свое место в других областях медицины, в частности при лечении аутоиммунных заболеваний и аллергий.

Большое значение в развитии клинической трансплантации органов имеют международные программы по обмену тканесовместимыми трансплантатами, в первую очередь почек. Задачей данных программ является безвозмездное сотрудничество по обмену органами трансплантатами для обеспечения пересадок органов

тканесовместимым реципиентам вне зависимости от места нахождения реципиента. Для обеспечения эффективного сотрудничества созданы международные листы ожиданий, включающие реципиентов, ожидающих появления тканесовместимых с ними донорских органов. Под понятием тканесовместимые донор и реципиент как в этот период, так и в настоящее время следует понимать в первую очередь совместимость по специфичностям HLA. Эти специфичности первоначально выявлялись так называемыми методами протеомного типирования, основанного на установлении специфичности молекул HLA-антигенов. В настоящее время основным методом является HLA-генотипирование [5].

Что касается пересадки КСК, то в период 1960–1970-х годов относительно эффективными оказались пересадки лишь от родственных доноров и в первую очередь братьев и сестер. Понимание указанной проблемы и ее решение начинается в конце 80-х годов и связано с переходом с классических – протеомных методов HLA-типирования (серологических, клеточно-опосредованных), позволяющих идентифицировать не сами HLA-гены, а их продукты – HLA-антигены, на молекулярно-генетические методы, позволяющие прямо идентифицировать аллели HLA. Практическим результатом этого перехода явилось то, что вместо 138 HLA-специфичностей, идентифицируемых до этого перехода, на настоящий момент их число превышает 10 000. Эти два уровня HLA-генотипирования в клинической трансплантологии принято обозначать как уровни низкого и

высокого разрешения. В настоящее время генотипирование осуществляется и для выявления тех специфичностей, которые ранее обнаружены в протеомных тестах (т.е. типирование на низком уровне разрешения).

В табл. 1 приведены данные о современной номенклатуре главного комплекса гистосовместимости человека в сравнении с данными, имевшимися на момент использования лишь «классических» – протеомных методов HLA-генотипирования. Приведенные в табл. 1 данные свидетельствуют о том, что благодаря переходу на молекулярно-генетические методы типирования открыты не только новые HLA-специфичности (аллельные варианты), входящие в уже известные локусы и гены, но и выявлены «новые» гены, многие из которых кодируют белки, принимающие непосредственное участие в развитии реакции отторжения или иных физиологических функций организма. При этом надо помнить, что при трансплантации органов и тканей отторжение является физиологическим процессом, а преодоление реакции отторжения трансплантата, напротив, отнюдь не физиологический процесс. Следует отметить, что изучение роли вновь открытых генов HLA в развитии реакции отторжения трансплантата активно продолжается и в настоящее время. Практическим результатом этого является тот факт, что постоянно совершенствуется представление о том, какие из генов HLA необходимо учитывать при селекции совместимых пар донор–реципиент. Особенно актуальным это направление исследований является для повышения эффективности пересадки КСК [5].

Главная проблема трансплантации органов – это нехватка аллогенных неродственных трансплантатов, основным источником которых являются посмертные доноры [7]. Решение этой проблемы в создании многотысячных (в основном международных) листов ожидания трансплантатов.

Россия практически не участвует в международном обмене органами трансплантатами. В листе ожидания трансплантата почки в 2012 г. было 3276 потенциальных реципиентов почки, из них 1094 в Москве и Московской области. В России реципиентов для пересадки печени 488, сердца – 399 [11].

Учитывая это обстоятельство, в странах, не участвующих в программах обмена органами тканесовместимыми трансплантатами, в ряде случаев трансплантологи вынуждены снижать требования к уровню тканевой совместимости органного донора и реципиента и пытаться компенсировать тканевую несовместимость контролируемой иммунодепрессивной терапией.

Открытие препаратов, подавляющих иммунный ответ реципиента на чужеродные HLA-антигены, явилось вторым (после открытия системы HLA) важнейшим достижением биомедицинской науки.

Препараты, созданные первоначально для применения в трансплантологии, в настоящее время используются в других областях клинической медицины, в частности при лечении заболеваний аутоиммунного генеза.

Развитие данного направления иммунотерапии привело к усовершенствованию препаратов группы иммунодепрессантов и снизило вероятность развития побочных эффектов и осложнений, возникающих даже при проведении поддерживающей терапии. Вместе с тем необходимо отметить, что использование высоких доз даже современных иммунодепрессантов – необходимое и основное средство купирования кризов отторжения пересаженных органов зачастую ведет к глубокому угнетению противомикробного иммунитета и развитию инфекционных осложнений, вызванных условно

патогенной флорой организма. Последнее в ряде случаев заканчивается смертью реципиента даже при функционирующем трансплантате [13].

Другой причиной смерти реципиента при функционирующем трансплантате является смерть от сердечно-сосудистых осложнений, вызванных использованием высоких доз иммунодепрессантов, назначаемых в целях подавления кризов отторжения трансплантата [14]. Основной причиной кризов отторжения является HLA-несовместимость донора и реципиента, и чем ниже уровень HLA-совместимости, тем выше вероятность возникновения криза.

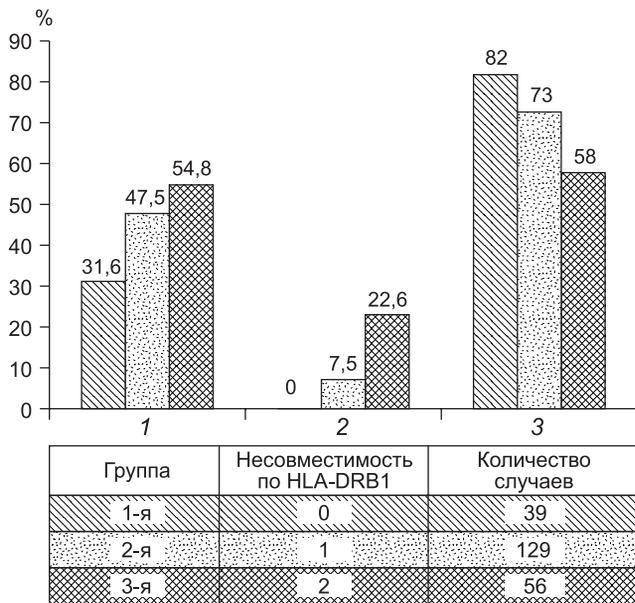
Следует отметить, что реципиентов органных трансплантатов необходимо разделить на 2 основные группы по степени HLA-совместимости с донором, которая может обеспечить снижение вероятности развития кризов отторжения (в том числе некупируемых – ведущих к потере функции трансплантата).

Первая группа (серонегативная) – около 90% реципиентов листа ожидания для России и около 30% – для стран, входящих в международные объединения трансплантологов, не несут такие антитела или имеют их в незначительных количествах. Подбор тканесовместимого донора может быть ограничен подбором лишь по HLA-специфичностям класса II (HLA-DRB1) на уровне низкого разрешения – всего 18 специфичностей, благодаря чему для эффективного подбора достаточно листа ожидания, включающего 500–1000 реципиентов. Возможность такого рода эффективного подбора впервые была установлена отечественными исследователями [15], а затем подтверждена работами ряда зарубежных исследователей.

Вторая группа объединяет так называемых серопозитивных или иммунокомпрометированных реципиентов, в крови которых выявляются высокие титры присутствующих антител, образовавшихся вследствие гемотрансфузий, гемодиализов или предшествующих трансплантаций. Число таких реципиентов составляет около 5–10% листа ожидания Московского региона. В этом случае из-за резко возрастающей угрозы потери трансплантата необходим тщательный подбор пар донор–реципиент.

Естественно, что при органных пересадках в отличие от пересадок КСК/КМ, где подбор может проводиться из контингента более 18 000 000 живых доноров-добровольцев, такая ситуация при трансплантации органов трупного происхождения нереальна. Это объясняется тем, что для нахождения HLA-совместимой пары донор–реципиент HLA-генотип каждого донора сопоставляется (скринируется) с HLA-генотипами потенциального реципиента из листа ожидания. Для Москвы лист ожидания не превышает 1000 человек, а международные регистры насчитывают не более 50 000 человек.

Для стран, участвующих в таких объединениях, имеющих программы международного сотрудничества со значительными объемами международных листов ожидания, подбор тканесовместимых пар донор–реципиент, основанный на использовании HLA-генотипирования низкого уровня разрешения, вполне реален. Для стран, которые, как и Россия, не объединены в международные регистры, может быть предложен другой подход. Например, программа Евротрансплант объединяет все страны ЕС. Естественно, что на территории крупных стран, например США, обмен осуществляется на уровне взаимодействия отдельных штатов. Благодаря этому обмену реальный лист ожидания исчисляется тысячами и десятками тысяч реципиентов, что позволяет эффективно осуществлять подбор тканесовместимых транс-



Эффективность (в %) селекции аллогенного почечного трансплантата в зависимости от степени совместимости донора и реципиента по HLA-DRB1-специфичностям.

1 – ранние кризы отторжения; 2 – некупированные кризы; 3–5-летняя выживаемость.

плантатов не только по DRB1, но и по специфичностям класса I (HLA-A и -B). Схожая ситуация имела место и в СССР, когда обмен трансплантатами осуществлялся не только на уровне региональных трансплантационных центров, но и на уровне стран СЭВ в рамках существовавшей программы.

В настоящее время в основном из-за экономической ситуации на территории России практически отсутствует возможность обмена трансплантатами и максимальные объемы листов ожидания не превышают 400–500 потенциальных реципиентов, что исключает возможность эффективного подбора тканесовместимых трансплантатов органов по HLA-специфичностям I и II классов (HLA-DRB1 и HLA-A, B).

Предлагающийся для трансплантологических центров с ограниченными листами ожидания переход селекции пар донор–реципиент на основе лишь HLA-DRB1-совместимости имеет и теоретическое обоснование. Если реципиент не сенсibilизирован HLA-антигенами, представленными в HLA-генотипе донора, что устанавливается на основании отсутствия соответствующих антител, то иммунный ответ против чужеродных HLA-специфичностей донора (отсутствующих в HLA-генотипе реципиента) развивается по первичному типу против непроцессированной молекулы HLA-DRB1 [16].

В том случае, если донор и реципиент идентичны по HLA-DRB1-генотипу, не развивается ни клеточный, ни гуморальный ответы против HLA-специфичностей как II, так и I классов. Именно поэтому снижается актуальность селекции по классу I. Это служит объяснением того, что, как было показано в работе А.В. Сечкина [15], в подобных ситуациях несовместимость донора и реципиента по специфичностям HLA I класса при наличии полной совместимости по HLA-DRB1 не оказывает негативного влияния на результат трансплантации.

Еще раз следует повторить, что это относится к слу-

чаям, когда в организме реципиента отсутствуют пре-существующие антитела к HLA-антигенам I и II классов, имеющимся в генотипе донора [16].

На рисунке показана эффективность селекции аллогенного почечного трансплантата в зависимости от степени совместимости донора и реципиента по специфичностям HLA-DRB1.

Представлены данные о связи между HLA-DRB1-совместимостью донора и реципиента, частотой развития некупированных кризов отторжения и 5-летней выживаемости трансплантата. Материалом являются результаты трансплантаций почек в московском регионе. HLA-селекция осуществлялась в Московском координационном центре органного донорства Московского комитета здравоохранения.

Эффективность селекции аллогенного почечного трансплантата в зависимости от степени совместимости донора и реципиента по специфичностям HLA-DRB1.

Как следует из представленных данных, в группе, где донор и реципиент полностью совместимы по HLA-DRB1-специфичностям, 5-летняя выживаемость на 25% превышает таковую в группе несовместимой по HLA-DRB1-специфичностям. Так, в отношении ранних кризов их частота в группах сравнения различается на 23%. Что же касается некупированных кризов, то они вообще не зарегистрированы в группе HLA-DRB1-совместимых пар, но были зарегистрированы у 22,6% несовместимых с донором реципиентов. При этом следует отметить, что интенсивность иммунодепрессивной терапии в последней группе значительно превосходит таковую в первой группе. Последнее обусловлено тем, что количество кризов отторжения значительно выше в несовместимой группе реципиентов по сравнению с совместимой.

Таким образом, использование HLA-DRB1-генотипирования на уровне низкого разрешения позволяет добиться эффективности трансплантаций, соответствующей таковой в передовых трансплантологических центрах мира, где уровень 5-летней выживаемости аллогенных трансплантатов почки составляет 75–85%.

С другой стороны, использование такого подхода позволяет осуществлять подбор HLA-тканесовместимых доноров на уровне ограниченного листа ожидания (400–600 пациентов), имеющегося в настоящее время в московском регионе. Следует подчеркнуть, что речь идет о первичных, несенсибилизированных реципиентах, в крови которых преобладающие антитела либо отсутствуют, либо имеют низкие титры.

Используемые в настоящее время методы молекулярно-генетического типирования, сменившие метод серологического типирования, применявшийся до 1990-х годов для селекции пар донор–реципиент, открыли принципиально новые возможности поиска тканесовместимого органного донора, в частности появилась возможность учитывать при селекции приоритетность использования HLA-DRB1-гомозиготных доноров.

Использование молекулярно-генетического метода HLA-DRB1-селекции совместимых пар донор–реципиент позволило создать в посттрансплантационный период оптимальные условия для обеспечения эффективного функционирования тканесовместимого трансплантата, когда достаточной является доза иммунодепрессантов, не вызывающая существенного угнетения противоинфекционного иммунитета, но при которой развитие кризов отторжения является маловероятным.

Разумеется сегодняшняя ситуация с донорством в мире, особенно в России, накладывает определенные ограничения на количество проводимых транс-

плантаций. Решение данной проблемы, как и в случае с трансплантациями КСК/КМ, связано с расширением листов ожидания реципиентами тканесовместимых трансплантатов, в первую очередь за счет объединения региональных и национальных регистров в международные организации, наиболее известной из которых является Евротрансплант, включающий в себя страны ЕС. К сожалению, в настоящее время в силу неблагоприятной экономической ситуации в России практически отсутствует обмен органами трансплантатами даже на уровне регионов, в то время как в 1970–1980 годах обмен трансплантатами проводился как на территории бывшего СССР, так и стран СЭВ [10]. Таким образом, актуальным является создание системы с максимальными возможностями подбора тканесовместимых пар донор–реципиент в условиях ограниченных листов ожидания. При этом необходимо исходить из того, что реально такая возможность имеется лишь для реципиентов с отсутствием или низким уровнем предрасполагающих антител, составляющих, по данным Московского координационного центра органного донорства, около 10% листа ожидания [7].

Как указывалось ранее, в этой ситуации (т.е. для 90% реципиентов) достаточным может быть подбор лишь по HLA-DRB1-специфичностям, выявляемым на группоспецифическом уровне (т.е. на уровне низкого разрешения). При таком подходе для эффективной селекции тканесовместимых пар донор–реципиент в листе ожидания достаточно около 500 потенциальных реципиентов.

Тем не менее необходимо использовать хотя бы реально имеющиеся в настоящее время возможности, позволяющие осуществлять селекцию HLA-совместимых пар донор–реципиент в целях повышения эффективности органных трансплантаций.

Хотя механизм распознавания иммунодоминантных пептидов в контексте антигенов тканевой совместимости является в целом универсальным, но есть отдельные исключения, и в первую очередь это может относиться к распознаванию чужеродных (аллогенных) антигенов тканевой совместимости. Такая ситуация наблюдается в двух случаях: во-первых, при пересадке органов и тканей, а во-вторых, при беременности.

Что касается первой из указанных возможностей, то, по первоначально сформировавшемуся представлению, наиболее полно изложенному в начале 1970-х годов [17], Т-клетки реципиента распознают непосредственно целую молекулу чужеродного антигена (донорского происхождения) тканевой совместимости. Причем Т-хелперы распознают чужеродные молекулы II класса, а Т-киллеры – чужеродные молекулы I класса. Такое распознавание целой непротессированной молекулы чужеродных антигенов тканевой совместимости принято называть прямым [17].

В последующие годы в связи с формированием представлений о роли иммунодоминантных пептидов, происходящих из целых антигенных молекул, естественно, возник вопрос о том, не существует ли и в случае трансплантационного иммунитета описанный выше общий механизм антигенного процессинга и экспрессии. При этом получены данные о реальной возможности распознавания протессированных пептидов чужеродных антигенов тканевой совместимости. Наиболее значима в данной области работа S. Khouy и соавт. [18], выполненная в лаборатории проф. Ch. Carpenter, суть которой состоит в том, что авторы показали в изящной экспериментальной системе, основанной на индукции иммунного ответа к пептидам II класса, возможность непря-

мой индукции иммунного ответа отдельными пептидами донорских антигенов тканевой совместимости II класса, индуцирующими ответ CD4⁺-клонов. Более того, авторы показали, что эти клоны, способные продуцировать γ -интерферон, относятся к Th1-клонам и высказали обоснованное предположение о возможной роли непрямого распознавания антигенов тканевой совместимости (т.е. прошедших стадию процессинга) как в реакции отторжения, так и индукции толерантности.

Следует принять во внимание, что эти данные целесообразно рассматривать, учитывая и то, что непрямым путем распознавания может касаться не только чужеродных, т.е. отличающихся от собственных (хотя бы на уровне отдельных пептидов), но и полностью идентичных HLA-антигенов [19–22]. В пользу последнего свидетельствуют данные о возможности представления HLA-молекулами собственных пептидов [5].

В работах Henny G. Otten и соавт., выполненных в самое последнее время и посвященных изучению роли прямого распознавания эпитопов HLA-антигенов класса I, показано, что несовпадение донора почки и реципиента по HLA-антигенам класса I может сопровождаться индукцией синтеза IgG-антител, участвующих в развитии реакции отторжения трансплантата почки. При этом предполагается, что в основе реакции может лежать иммунный ответ, обусловленный презентацией пептидов HLA класса I донорского генотипа молекулами HLA класса II реципиента.

Однако точка зрения о том, что молекулы HLA класса II представляются антигенпрезентирующими клетками хозяина без предварительного процессинга, не является достоянием истории 1970–1980-х годов. L.A. Sherman и S. Cattopadhyay [16] подтвердили наличие этого механизма уже в 1993 г. Причем указанные авторы показали, что непротессированные HLA-молекулы распознаются в период развития кризов отторжения в реакции смешанной культуры лимфоцитов (MLC – mixed lymphocyte culture).

И, наконец, уже в последующие годы появился целый ряд сообщений, авторы которых, используя современные методы исследования, также пришли к выводу о наличии прямого распознавания целой непротессированной молекулы HLA в клинике трансплантации органов и тканей [23, 24].

Таким образом, дискуссия о том, какой путь распознавания – прямой или не прямой обуславливает развитие реакции отторжения трансплантата является незаконченной, и есть основания считать, что истина находится посередине.

Не подвергая сомнению принципиальную возможность участия в развитии реакции отторжения обоих путей распознавания продуктов HLA-генов класса II, следует принять во внимание исследования Z. Lui и соавт. [25], которые показали, что бластогенный ответ в культуре лимфоцитов реципиентов с кризом отторжения может индуцировать не только целые молекулы HLA, но и HLA-пептиды донорского генотипа. Вслед за этим A. Segers и соавт. [26] на Международном конгрессе по трансплантации в Монреале в 1998 г. впервые представили данные о том, что только часть чужеродных HLA-эпитопов, представляемых собственными HLA-молекулами класса II, вызывает развитие иммунного ответа. Авторы отстаивают точку зрения о том, что только эта часть HLA-эпитопов, относящихся как к первому, так и ко второму классу аллелей HLA, вызывает развитие реакции отторжения трансплантата. Естественно, только в том случае, если данный эпитоп отсутствует у реципиента.

Таблица 2

Процент HLA-DRB1-гомозигот в разных группах сравнения

| Показатель | Реципиенты почки (n = 272) | Доноры почки (n=488) | Здоровые жители Москвы (n = 130) |
|------------------|----------------------------|----------------------|----------------------------------|
| HLA-гомозигот, % | 32,3 | 16,7 | 16,3 |

Казалось бы, противоположные точки зрения на роль в распознавании и индукции трансплантационного иммунного ответа целых молекул HLA и HLA-пептидов нашли общее решение. Так, в коллективе, возглавляемом проф. Дж. Ван Руудом [27], получены прямые доказательства того, что оба типа распознавания – прямое и непрямое могут реализовываться одновременно. Было установлено, что индукция цитотоксических Т-киллеров, активность которых направлена против антигенов класса I HLA-A и HLA-B, осуществляется в прямом распознавании, в то время как специфические Т-киллеры, реагирующие в цитотоксическом тесте, индуцируются только при распознавании иммуногенных сайтов пептидов HLA-C-антигенов. Так, в реакции отторжения органного трансплантата антигены HLA-C практически не принимают участия. Именно это объясняет известный трансплантологам факт, что селекция по HLA-C-антигенам в клинике трансплантации органов практически не используется уже более 25 лет.

Можно констатировать, что в настоящее время точка зрения об одновременном участии в развитии реакции отторжения механизма прямого распознавания и ответа на процессированные HLA-пептиды донорского происхождения, представляемые молекулами HLA-реципиента, является наиболее распространенной [24].

Следует напомнить, что все вышесказанное относится к органной трансплантации. При пересадке костного мозга селекция по всему набору HLA, включая HLA-C аллели, является абсолютно необходимой и, более того, имеет большее удельное значение по сравнению с аллелями HLA-A и -B. При этом полная селекция (на уровне аллельных вариантов) по HLA при трансплантации кровяных стволовых клеток необходима уже при первых трансплантациях.

Возвращаясь к вопросу об органной трансплантации реципиентам с отсутствием или низким уровнем предсуществующих антител следует отметить следующее. Ведущую и определяющую роль в селекции пар донор–реципиент играют HLA-специфичности II класса, а не I класса [28]. В этих работах убедительно показано, что совместимость донора и реципиента по HLA-специфичностям I класса в группе, где у реципиентов не имелось пресенсибилизации, практически не влияла на

выживаемость трансплантатов в течение 5-летнего периода при условии идентичности донора и реципиента по специфичностям HLA II класса. При этом речь идет о DRB1-специфичностях, выявляемых при генотипировании методом низкого разрешения (общее количество таких специфичностей не более 18). Следует отметить, что такой подход к селекции тканесовместимых пар донор–реципиент позволяет решить проблему «короткого листа ожидания», которая характерна для ситуации, имеющейся на сегодняшний день в России. Так, наиболее обширный для России лист ожидания, имеющийся в московском регионе, не превышает 2–3 тыс. больных. Это объясняется практическим прекращением обмена трансплантатами на территории России, что обусловлено в первую очередь экономической ситуацией, сложившейся в отечественном здравоохранении. Но и эта цифра 1–2 тыс. реципиентов является достаточной для эффективного подбора полностью DRB1-совместимых пар донор–реципиент [29].

Данные об эффективности селекции аллогенного почечного трансплантата в зависимости от степени совместимости донора и реципиента по специфичностям HLA-DRB1 представлены на рисунке. HLA-генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции с использованием сиквенса-специфических праймеров (метод SSP – Sequence Specific Primers). Применяли тест-системы производства ЗАО «НПФ ДНК-технология», г. Москва.

Как следует из представленных данных, в группе полностью совместимых по HLA-DRB1-специфичностям пар донор–реципиент 5-летняя выживаемость на 25% выше по сравнению с группой, несовместимой по HLA-DRB1-специфичностям. Так, интенсивность иммунодепрессивной терапии в последней группе значительно превосходит таковую в первой группе. Последнее обусловлено тем, что количество некупированных кризов отторжения значительно выше в несовместимой группе реципиентов по сравнению с совместимой.

Естественно, что данное обстоятельство существенным образом влияет на дальнейший прогноз выживаемости.

Использование HLA-DRB1-генотипирования на уровне низкого/среднего разрешения позволяет добиться эффективности трансплантаций, соответствующей передовым трансплантологическим центрам мира, где уровень пятилетней выживаемости аллогенных трансплантатов почки 75–85%. Также показано, что при наличии HLA-DRB1-совместимости пар донор–реципиент [28, 29] HLA-совместимость по локусам I класса (HLA-A, B) влияет на эффективность трансплантации почки, т. е. нет выраженных различий в группах, где при наличии HLA-DRB1-совместимости имелась или не имелась совместимость по HLA-A, -B. Таким обра-

Таблица 3

Реальное использование HLA-RB1-гомозиготных доноров

| Показатель | Донор | Реципиент | Совместимость | Количество случаев | % выживаемости* |
|------------|---------------------|---|---|--------------------|-----------------|
| 1 | HLA-DRB1 гомозигота | HLA-DRB1 гомозигота | Полная | 20 | > 90 |
| 2 | HLA-DRB1 гомозигота | HLA-DRB1 гетерозигота, только 1 общая с донором HLA-DRB1 специфичность | Половинная для донора/полная для реципиента | 41 | 82 |
| 3 | HLA-DRB1 гомозигота | HLA-DRB1 гетерозигота, отсутствие общих с донором HLA-DRB1 специфичностей | Полная несовместимость | 104 | 44 |
| 4 | HLA-DRB1 гомозигота | HLA-DRB1 гомозигота, отсутствие общих с донором HLA-DRB1 специфичностей | Полная несовместимость | 26 | 42 |

*Выживаемость реципиента с функционирующим трансплантатом более 3 лет.

зом, эффективность определяется именно HLA-DRB1-совместимостью [27].

До настоящего времени для оценки совместимости донора и реципиента при органной трансплантации по HLA-DRB-антигенам достаточным считался анализ по HLA-DRB1-локусу. Благодаря исследованиям T. Nabets и соавт. установлено, что целесообразным является мониторинг HLA-DRB3-совместимости. Так, авторы установили, что в 39% трансплантаций аллогенной почки отмечалось развитие специфического иммунного ответа к специфичности DRB3-локуса, в том числе на уровне ее аллельных вариантов. Авторы считают целесообразным проведение исследований по установлению роли HLA-DRB3-молекул в развитии кризов отторжения.

В целом следует отметить, что общей тенденцией мировой современной трансплантологии является выявление новых иммуногенетических маркеров, участвующих в клинике органной трансплантации.

К сожалению, это не относится к России, где иммуногенетической селекции пар донор–реципиент придается все меньшее значение.

Для решения данного вопроса в России необходимо совершенствование правового регулирования в клинике органной трансплантации [3].

Как указывалось ранее, существует реальная возможность повышения процента подбора совместимых по двум HLA-DRB1-специфичностям пар донор–реципиент. Эта возможность основана на перспективном использовании высокого процента HLA-DRB1-гомозигот среди реципиентов, ожидающих трансплантацию почки (см. табл. 2) в клиниках Московского региона.

Как следует из табл. 2, процент HLA-DRB1-гомозигот среди реципиентов в листе ожидания достигает 32,3, что практически в 2 раза превышает этот уровень среди здоровых жителей г. Москвы и потенциальных доноров органной трансплантации.

Наиболее вероятным объяснением этого феномена является тот факт, что среди реципиентов московского региона более 80% больных хроническим гломерулонефритом – тяжелым аутоиммунным заболеванием, ведущим к потере функции почки [28]. Существенное место принадлежит реципиентам, для которых причиной потери функции является диабет, в том числе диабет типа I, являющийся также аутоиммунным заболеванием. Как известно, HLA-DRB1-гомозиготность является фактором, обуславливающим высокий уровень предрасположенности к развитию аутоиммунных заболеваний [5, 30].

В целях увеличения вероятности подбора пар донор–реципиент совместимых по HLA-DRB1-специфичностям отечественными исследователями еще в 1997 г. предложено модифицировать компьютерную программу подбора тканесовместимых пар донор–реципиент на основе выделения из общего листа ожидания реципиентов, гомозиготных по HLA-DRB1-специфичностям. Обоснованием послужил установленный отечественными исследователями факт двукратного превышения в группе потенциальных реципиентов количества HLA-DRB1-гомозиготных больных (32,5% по сравнению с 16,2% по московской популяции) [31]. Предлагаемая программа подбора основана на том, что любого донора, гомозиготного по HLA-DRB1-специфичности, первоначально сопоставляли со списком HLA-DRB1-гомозиготных реципиентов, и в случае наличия в листе ожидания HLA-DRB1-совместимой пары ей отдавалось предпочтение по сравнению с HLA-DRB1-гетерозиготами, входящими в основной список листа ожидания.

Использование данной программы позволяет решить следующую проблему: для HLA-DRB1-гомозиготных реципиентов (составляющих треть листа ожидания) любой из HLA-DRB1-гетерозиготных доноров является несовместимым как минимум по одному HLA-DRB1-гаплотипу и только HLA-DRB1-гомозиготный донор может оказаться полностью тканесовместимым данному реципиенту. Таким образом, полная HLA-DRB1-совместимость может возрасти на треть из числа выполнимых трансплантаций.

Возможность использования такого подхода подтверждена анализом клинического материала трансплантаций аллогенных почек от 171 HLA-DRB1-гомозиготных доноров в г. Москве, выполненного Московским координационным центром органного донорства.

Данные представлены в табл. 3, содержащей как сведения об эффективности почечных трансплантатов от HLA-DRB1-гомозиготных доноров, так и реальной ситуации их использования.

По результатам 171 трансплантации аллогенных почек, представленным в табл. 1, полученных от HLA-DRB1-гомозиготных доноров, можно сделать заключение, что выживаемость в данной группе превышала 90%. Близкие показатели – 82% выживаемости зарегистрированы в группе HLA-DRB1-гетерозиготных реципиентов ($n = 41$), которым трансплантированы почки от тканесовместимых HLA-DRB1-гомозиготных доноров, имеющих 1 общую с реципиентами HLA-DRB1-специфичность (гаплоидентичность).

К сожалению, в двух вышеописанных группах всего 61 человек, что составляет лишь 36,6%. И большая часть трансплантатов, полученных от HLA-DRB1-гомозиготных доноров, трансплантирована HLA-DRB1-несовместимым реципиентам (т. е. без учета HLA-DRB1-совместимости). При этом 104 трансплантата пересажены HLA-DRB1-гетерозиготным реципиентам, в генотипе которых отсутствовала HLA-DRB1-специфичность, идентичная донорской. Более того, в 26 случаях трансплантаты от HLA-DRB1-гомозиготных доноров пересажены также HLA-DRB1-гомозиготным, но несовместимым реципиентам. Выживаемость в указанных группах практически идентична (44 и 42%).

Таким образом, различие по 3-летней выживаемости между группами реципиентов, получивших трансплантаты от HLA-DRB1-гомозиготных доноров с учетом и без учета HLA-DRB1-совместимости, превысило 30%. К сожалению, группа реципиентов с более низкой выживаемостью была значительно более многочисленной по сравнению с группой, где имело место эффективное использование трансплантатов от HLA-DRB1-гомозиготных доноров.

Итак, остается значительный резерв в увеличении количества HLA-совместимых пар донор–реципиент, в том числе за счет более рационального использования HLA-DRB1-гомозиготных доноров.

В последнее время установлен еще один механизм развития реакции отторжения неродственного трансплантата, в основе которого лежит активация T-клеток организма реципиента, активность которых направлена на разрушение клеток трансплантатов почки. Мишенями этих клеток являются HLA-антигены, экспрессированные на клетках почечного трансплантата. Этот тип иммунореактивности принято называть гетерогенным. Он формируется в процессе развития иммунного ответа реципиента. Еще в дотрансплантационный период в ответ на инфицирование организма цитомегаловирусом и вирусом Эпштейна–Барр, но реализует свою активность

против трансплантата почки в посттрансплантационный период. Механизм его активности – это перекрестная активность между антигенами указанных вирусов и конкретными аллоантигенами трансплантата.

Именно такой ситуацией можно объяснить отторжение трансплантата почки HLA, идентичных с реципиентом [30]. Примечательно, что указанные авторы разработали метод установления сенсибилизации, который целесообразно внедрить в клиническую трансплантологию.

Анализируя ситуацию с селекцией аллогенной почки, можно сделать вывод о том, что для достижения ее эффективности (тем более в формате короткого листа ожидания) достаточно использовать данный вид селекции доноров при пересадках реципиентам, в крови которых «предсуществующие» антитела не выявлены или определяются в низком титре, что свидетельствует об отсутствии их сенсибилизации.

Такой подход позволяет надеяться на возможность быстрого и эффективного решения проблемы имеющегося в настоящее время отставания трансплантаций органов в России и выхода страны на лидирующие позиции в этой области клинической медицины.

Клиническая трансплантация, начавшая свое развитие в 1970-х годах, на протяжении последних десятилетий играет роль наиболее высокотехнологичной, востребованной и радикальной в плане эффективности лечения в мировом здравоохранении [32]. Об этом свидетельствует тот факт, что от момента, когда были осуществлены первые десятки и сотни пересадок органов, до настоящего времени, когда только число пациентов с пересаженными почками превысило 1 000 000, прошло всего 40 лет. Таким образом, клиническая трансплантация спасает сотни тысяч жизней, хотя и является наиболее молодой отраслью клинической медицины. В настоящее время могут подлежать трансплантации следующие органы: почки, поджелудочная железа, комплекс почка–поджелудочная железа, сердце, легкое, комплекс сердце–легкое, печень, эндокринные железы. Количество трансплантационных центров, активно работающих в области пересадки указанных органов, измеряется уже не единицами, десятками и даже не сотнями, а тысячами, и это далеко не предел, поскольку ежегодно в мире в течение последних 5 лет количество таких центров и соответственно таких пересадок возрастает на 10–15%. Такая динамика характерна не для всех стран в одинаковой степени. Лидируют в этом направлении США, Испания, Португалия и другие страны Западной Европы [33, 34]. К сожалению, практически единственной страной, где количество клинических трансплантаций за последние 20 лет сократилось, является Россия и большинство государств, входивших ранее в состав СССР. Исключением являются страны Балтии, которые в настоящее время активно участвуют в международных программах обмена органами трансплантатами.

На сегодняшний день в клинической трансплантации как в Российской Федерации, так и в абсолютном большинстве стран с развитой клинической трансплантологией легитимно использование пересадок органов и тканей только от человека к человеку, т. е. аллотрансплантация. В то же время интенсивно ведутся фундаментальные исследования, целью которых является разработка методов использования трансплантатов альтернативного происхождения (т. е. не изъятых из тела сформировавшегося человека). Последнее обусловлено острой нехваткой трансплантатов для обеспечения всех реципиентов, входящих в листы ожидания тканесовместимых трансплантатов.

Первое из направлений этих исследований – исполь-

зование органов животного происхождения – ксенотрансплантация, имеет длительную историю своего развития, насчитывающую не одно десятилетие [35]. На первоначальном этапе работ, проводимых в этом направлении, основным препятствием для трансплантологов явился тот факт, что общий уровень несовместимости между человеком и животным несравненно выше такового между человеком и человеком и имеет большее количество своих проявлений по сравнению с реакцией несовместимости в аллогенных комбинациях [36]. Тем не менее в силу необходимости поиска новых путей решения проблемы, связанной с острой нехваткой донорских органов и существующей в той или иной степени во всех странах мира, ученые, работающие над фундаментальными проблемами трансплантологии, приблизились к решению этой проблемы. Созданы линии животных (свиней), имеющих относительно более высокий по сравнению с «обычными животными» уровень совместимости с человеком.

Однако в последние годы это направление утратило актуальность, во всяком случае для клинической трансплантации в связи с тем, что на сегодняшний день одну из серьезнейших проблем биобезопасности человека представляют вирусы животного происхождения, т. е. обычно не передаваемые от животного к человеку и (или) не опасные для человека. Есть все основания для опасения, что при ксенотрансплантации эти вирусы могут попасть прямо из трансплантата в кровотоки человека, проникнуть с ним в органы и ткани и там мутировать. Это тем более вероятно, что на сегодняшний день уже зарегистрирован целый ряд возбудителей животного происхождения, которые в результате мутации стали смертельно опасными для человека. Установлено, что к таким заболеваниям относятся «коровье бешенство», атипичная пневмония (САРС) и птичий грипп. Имеет право на существование точка зрения о том, что к таким заболеваниям относится СПИД. Следует отметить, что в ряде случаев, например при атипичной пневмонии, мутация вируса происходит уже в организме человека и затем передается другим людям воздушно-капельным путем, что особенно опасно, поскольку может легко привести к развитию эпидемий и пандемий.

Учитывая сказанное выше, становится ясным, почему международные организации, занимающиеся обеспечением здравоохранения, высказались за введение моратория на клинические трансплантации органов и тканей животного происхождения, не ограничивая фундаментальных исследований в данной области. Отражением этого моратория является соответствующее запрещение трансплантаций органов и тканей животных в странах ЕС, что нашло отражение в международной Конвенции о защите прав человека и человеческого достоинства в связи с применением биологии и медицины [37]. Ведущие отечественные клинические трансплантологи, являющиеся признанными мировыми авторитетами в области ксенотрансплантации, также проявили озабоченность по этому поводу и поддержали эту международную инициативу.

На сегодняшний день в Европе ксенотрансплантация законодательно разрешена только в Польше. Так об этом говорится в ст. 15 национального закона Польши «Об изъятии и пересадке клеток тканей и органов» [38]. При этом указывается, что ксенотрансплантация может применяться только в лечебных целях. Скорее всего в этот закон будут внесены соответствующие изменения для ликвидации его противоречий с положениями Конвенции о защите прав человека и человеческого достоинства в связи с применением биологии и медицины», соблюдаемой в отдельных государствах ЕС.

Этот запрет не касается возможности проведения экспериментальных исследований по преодолению межвидового барьера.

Другая возможность появления реальной альтернативы для получения иного, чем органы, извлеченные из организма человека в качестве трансплантата, открылась в самые последние годы благодаря развитию нового направления медицинской науки – клеточной биотехнологии. Речь идет о возможности искусственного выращивания из стволовых клеток, являющихся родоначальниками клеточных элементов и нормально функционирующих вне связи с организмом, органов и тканей человека, которые затем могут быть использованы для трансплантации. Несмотря на то что исследования, ведущиеся в этом направлении, через определенный период времени, исчисляемый годами или десятилетиями, могут привести к решению технической части этой проблемы, для внедрения этого достижения в практику клинической трансплантации потребуются также решение ряда этических и правовых вопросов. Последние в первую очередь связаны с источником необходимых стволовых клеток. Исходя из существующего в настоящее время Закона РФ «О трансплантации органов и (или) тканей человека», может быть законодательно обоснованным лишь использование для трансплантации аллогенного костного мозга, т. е. по существу аллогенных стволовых клеток. Вопрос об использовании аутологических (т.е. собственных) костно-мозговых кроветворных стволовых клеток ни в Российском Законе «О трансплантации органов и (или) тканей человека», ни в аналогичных национальных законах других государств сейчас не рассматривается и, по-видимому, не будет рассматриваться и далее, поскольку речь о правовых вопросах не идет, а затрагивает лишь медицинские и этические проблемы.

Что же касается возможности использования эмбриональных стволовых клеток для выращивания из них тканей и органов, пригодных для трансплантации, то в этом случае вероятность преодоления этических и правовых проблем более чем сомнительна. Последнее объясняется не только резко отрицательной позицией большинства правоведов, представителей всех религиозных конфессий и мирового сообщества в целом, но также и законодательным запретом, существующим во многих странах и их объединениях, в частности в ЕС. Так, Совет Европы, Парламентская Ассамблея (рекомендация 1046) уже 1986 г. ввели ограничения на использование эмбрионов в диагностических, терапевтических, научных, промышленных и коммерческих целях. Вслед за тем в Конвенции о защите прав человека и человеческого достоинства в связи с применением достижений биологии и медицины, разработанной в 1996 г. [37] и вступившей в силу 1 декабря 1999 г., и в резолюции Европейского Парламента (от 7 сентября 2000 г.) указано, что «манипуляции с зародышевыми клетками человека, как и клонирование человека, является оскорблением публичного порядка и морали» (п.п.Ф преамбулы Резолюции о клонировании человека от 7 сентября 2000 г.).

Ряд стран, в первую очередь Германия, законодательно запретили использование тканей эмбрионов. Так, правовая защита эмбрионов в Германии осуществляется с 1990 г., когда был принят закон «о защите эмбрионов», разрешающий их использование исключительно в целях оплодотворения и на строго определенных условиях (п.4–7 указанного закона). В параграфе 2 закона «о защите эмбрионов» указано, что запрещена продажа эмбрионов и выделение из них стволовых клеток.

В настоящее время на территории стран ЕС действует мораторий на использование в медицинской практике эмбриональных тканей человека, включая стволовые клетки.

Следует отметить, что бесперспективным является и широко обсуждаемый в средствах массовой информации другой подход к получению полностью тканесовместимого трансплантата, а именно создание клонированного организма, органы и ткани которого были бы наилучшим трансплантатом для человека – источника клонирования. Однако сразу следует сказать, что само по себе клонирование человека запрещено Советом Европы и «в большинстве стран, подписавших Протокол о запрете клонирования человека, введены за такие эксперименты суровые наказания» [39].

В Российской Федерации законодательно введен мораторий на работы в области клонирования человека.

В целом можно сказать, что медико-биологические проблемы, стоящие на пути клонирования человека, а еще в большей степени этические, религиозные, а самое главное правовые аспекты, вряд ли позволят создать полноценный в биологическом смысле клон человека, и еще менее вероятно, что этот путь окажется когда-либо основным или существенным в практике обеспечения потребностей легальной клинической трансплантологии. Что же касается вероятности того, что эта потребность может быть обеспечена органами и тканями, выращенными из стволовых клеток, то следует отметить, что с точки зрения биологии эта задача принципиально решается только при использовании эмбриональных стволовых клеток, использование которых в России на сегодняшний день запрещено. Помимо этого, следует принять во внимание, что трансплантат, выращенный из стволовых клеток эмбриона, должен быть тканесовместимым с реципиентом, что потребует создание банка и регистра эмбриональных стволовых клеток, насчитывающих по крайней мере десятки тысяч образцов.

Таким образом, можно констатировать, что перечисленные выше альтернативные направления в области получения органных и тканевых трансплантатов ни в настоящее время, ни в ближайшие десятилетия не могут, по-видимому, конкурировать с использованием трансплантатов, легально полученных от умерших или живых доноров. Учитывая значение клинической трансплантации для здравоохранения, необходимым является преодоление препятствий, стоящих на пути развития этой наиболее передовой области медицинской науки, и в первую очередь это относится к оптимизации правовой базы Российского законодательства.

Особенно это касается статей российского Закона о трансплантации органов и/или тканей, относящихся к защите прав доноров. Помимо этого необходимо обратить внимание на то, что часть положений данного закона, принятого в 1992 г., а также его более поздних редакций, устарела или недостаточно отражают современное состояние клинической трансплантологии. В частности, это касается вопроса об установлении клинической смерти (статья 9. Определение момента смерти). В ней отсутствует положение о том, что искусственно поддерживаемая (с помощью специальной аппаратуры) сердечная деятельность не может рассматриваться как признак жизни человека в том случае, если констатирована смерть мозга. Такого рода указание имеется во всех современных зарубежных, включая международные, законах о трансплантации. Именно отсутствие этого положения в Российском законе явилось основой того, что в 2004 г. правоохранительными органами было возбуждено уголовное дело по «факту подготовки убийства человека» врачами бригады забора трупных органов трансплантатов. Хотя речь шла именно о ситуации, когда у потенциального донора была констатирована

смерть мозга, а деятельность сердца поддерживалась аппаратом искусственного кровообращения. Последняя процедура является необходимым методом сохранения жизнеспособности трансплантата.

Данный случай мог бы рассматриваться как недоумение, если бы процесс над врачами не длился более 3 лет. Это привело к снижению трансплантационной активности в России с 2004 по 2007 г. почти в 10 раз и сотням больных, ожидающим трансплантации органов, не было оказано необходимой медицинской помощи, что стало причиной смерти многих из них. Следует напомнить, что неоказание медицинской помощи является нарушением основ Законодательства РФ об охране здоровья от 22 июля 1993 г.

Положительная динамика, выражающаяся в стремительном росте трансплантаций, начиная с конца 2007 г. по настоящее время, произошла только после прекращения судебного преследования трансплантологов в связи с отсутствием состава преступления в их действиях.

В целом представленные в данном разделе данные еще раз свидетельствуют о том, что от степени тканевой совместимости донора и реципиента напрямую зависит эффективность трансплантации и имеется реальная возможность увеличения процента тканесовместимых пар донор–реципиент в условиях короткого листа ожидания. Таким образом, открывается возможность не только повысить выживаемость трансплантатов, но и реципиентов. Последнее обусловлено тем, что тканевая несовместимость донора и реципиента потенциально ведет к развитию кризов отторжения. Для их купирования требуется значительное усиление иммунодепрессивной терапии. Результатом этого в ряде случаев является развитие инфекционных осложнений, в том числе несовместимых с жизнью. Другим вариантом развития осложнений, несовместимых с жизнью, является развитие сердечно-сосудистых осложнений, которые зачастую являются причиной смерти реципиента. Такого рода неблагоприятные исходы относятся к категории так называемых «случаев смерти с функционирующим трансплантатом», т. е. они не рассматриваются как результат тканевой несовместимости донора и реципиента. В действительности это не так, поскольку причиной смерти явились осложнения, возникшие вследствие использования сверхвысоких доз иммунодепрессивных препаратов для купирования реакции отторжения трансплантата следствием тканевой несовместимости донора и реципиента.

Подводя итог вышесказанному, следует отметить следующее. Создается впечатление, что в России в отличие от других стран, имеющих развитую клиническую трансплантологию, в последние десятилетия многие клинические трансплантологи уделяют все меньше внимания вопросам, связанным с тканевой совместимостью донора и реципиента. Можно также сказать, что прослеживается определенная связь с развитием и совершенствованием иммунодепрессивной терапии и определенным пренебрежением к тканевой совместимости. Неизбежным следствием этого является высокая вероятность развития тяжелых осложнений, зачастую приводящих к гибели реципиента с «работающим» трансплантатом. Еще раз следует отметить, что эта ситуация характерна исключительно для России. Между тем приведенные выше данные свидетельствуют о несостоятельности подхода, который может еще раз привести к дискредитации клинической трансплантологии в России. При этом следует напомнить, что одним из основных аргументов, выдвигаемых в за-

щиту клинической трансплантологии при обвинениях в ее адрес, в частности отечественными СМИ относительно торговли органами, является следующее. При торговле органами по определению невозможен тканесовместимый подбор трансплантата, поскольку эта задача может быть решена только на государственном уровне. Достаточно вспомнить, что так называемый трансплантационный туризм (покупка трансплантатов в странах Юго-Восточной Азии), распространенный в 1970-х годах в ряде стран Европы, полностью прекратился вследствие массовых отрицательных исходов трансплантаций несовместимых органов. Единственным примером торговли органами в Европе являются факты, установленные Парламентской комиссией ЕС на территории Косово в период Балканского конфликта. Но в этом случае трансплантаты, изъятые у пленных, пересаживали на основании определения тканевой совместимости. Это стало возможным благодаря тому, что данный процесс был организован и осуществлялся под контролем руководства Косово [40].

Исходя из этого, легко можно представить, что такая ситуация в России может трактоваться общественностью России и мировым сообществом трансплантологов как полный отказ от подбора тканесовместимых органов и создание базы для торговли органами.

В качестве наиболее результативного способа решения данной проблемы представляется гармонизация Российского законодательства, регламентирующего органную трансплантацию, с национальными и международными законодательными актами стран с развитой системой здравоохранения [41]. В первую очередь это касается Федерального закона Российской Федерации от 22 декабря 1992 г. № 4180-1 «О трансплантации органов и (или) тканей человека» (с изм. от 20 июня 2000 г.). В статье 1 данного Закона «Условия и порядок трансплантации органов и (или) тканей человека» указано: «Операции по трансплантации органов и (или) тканей реципиентам производятся на основе медицинских показаний в соответствии с общими правилами проведения хирургических операций» [42]. Таким образом, речь идет о медицинских показаниях, которые являются основой для проведения любых хирургических операций. Естественно, что при проведении стандартных хирургических операций речь о какой-либо роли тканевой совместимости не идет. Таким образом, из данного закона следует, что тканевая совместимость при трансплантации органов и (или) тканей не является обязательным условием проведения трансплантации. Совершенно иная картина имеет место в законодательных актах, включая международные, регламентирующие трансплантацию в абсолютном большинстве зарубежных стран. Так, в законодательном акте, регламентирующем трансплантацию органов и тканей в странах ЕС, указано следующее: «Органы и ткани должны распределяться согласно медицинским показаниям. Понятие это следует трактовать в самом широком смысле, в свете всех соответствующих профессиональных стандартов и обязательств; оно включает любое обстоятельство, способное повлиять на состояние здоровья пациента, качество трансплантируемого материала или получение трансплантата. Примерами могут служить соображения совместимости органа или ткани с организмом пациента, медицинской безотлагательности, времени, необходимого для транспортировки органа, времени нахождения реципиента на листе ожидания, особые трудности подбора соответствующего подходящего органа для некоторых пациентов (например, в случае высокой иммунной чувствительности или редких характеристик ткани пациента) и ожидаемого ре-

зультата трансплантации» (Глава II – Общие положения, статья 3. Система трансплантации. Пункт 37) [43].

Таким образом, из приведенных выше данных следует, что тканевая совместимость донора–реципиента является первоочередным условием среди медицинских показаний при проведении трансплантации органов и(или) тканей. И отсутствие указанного условия в Законе о трансплантации органов и(или) тканей РФ фактически позволяет официально трансплантировать тканенесовместимые органы и(или) ткани, что, как следует из данной работы, резко снижает выживаемость как трансплантата, так и реципиента. Нужно отметить следующее: именно необходимость тканевой совместимости между донором и реципиентом – основное препятствие для различных видов криминальных трансплантаций, в том числе для трансплантационного туризма. В целом ясно, что отказ от подбора тканесовместимых пар донор–реципиент должен быть законодательно запрещен в связи с тем, что существующая в России ситуация может иметь коррупционную составляющую. Наиболее целесообразным является гармонизация российского закона о трансплантации органов и (или) тканей с международным законодательством.

Сотрудниками ФГБУ «ГНЦ – Институт иммунологии» ФМБА России совместно с Московским координационным центром органного донорства и Институтом государства и права РАН опубликована серия работ и разработаны тканесовместимых (в первую очередь по HLA-DRB1 специфичностям) трансплантатов. 31 августа 2012 г. Минздрав г. Москвы принял соответствующее решение, обязательное для исполнения в организациях здравоохранения г. Москвы.

Следует также отметить, что представленные в настоящей работе данные позволяют решить проблему поиска тканесовместимых пар донор–реципиент в условиях короткого листа ожидания, что является чрезвычайно актуальным для современного социально-экономического уровня России. Вместе с тем этот опыт может оказаться востребованным и для стран, в которых в отличие от России используются национальные и международные листы ожидания трансплантата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пирогов Н.И. *О пластических операциях вообще, о ринопластике в особенности*. В кн.: Собрание сочинений. Т. 1. М.: 1957; 100–1.
2. Пирогов Н.И. *Избранные труды*. М.: 1967.
3. Murray J.E., Merrill J.P., Harrison J.H. Renal homotransplantation in identical twins. *Surg. Forum*. 1955; 6: 432–6.
4. Dausset J., Contu L. Is the MHC a General Self-Recognition System Playing a Major Unifying Role in a Organism? *Human Immunol*. 1980; 1: 5–17.
5. Хаитов Р.М., Алексеев Л.П. *Иммуногенетика и биобезопасность*. Москва. 2014.
6. Zenker R. *Ethische und rechtliche Probleme der Organtransplantation*. Munchen, 1979.
7. Долбин А.Г. *Критерии селекции пар донор–реципиент и принципы первоочередного выбора реципиента*. В кн.: *Трансплантология*. Под ред. В.И. Шумакова. М.: Медицина; 1995.
8. Borel J.F., Feurer C., Gubler H.U., Stahelin H. Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocytic agent. *Agents Actions*. 1976; 6: 468–75.
9. Calne R.Y., White D.J.G., Thiru S. et al. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet*. 1978; 1323–7.
10. Alexeev L.P., Dolbin A.G., Sechkin A.V. *Renal Transplants in Russia*. *Clinical Transplants*. 2000. Ed J.M.Cecka, P.Terasaki. UCLA. 2001; 392–3.
11. Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Хомяков С.М. Органное донорство и трансплантация в Российской Федерации в 2012 году. V сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантации и искусственных органов*. 2013; 15(2).
12. *Clinical transplants*. Ed. Cecka J.M., Terasaki P.I. *UCLA Immunogenetics Centre Los Angeles*, California. 2000; 1–707.
13. Кофиади И.А., Гончарова Е.В., Каабак М.М., Бабенко Н.Н., Трофимов Д.Ю., Алексеев Л.П. Разработка нового подхода к мониторингу вирусной инфекции у взрослых реципиентов почечного трансплантата. *Физиология и патология иммунной системы*. 2009; 9: 3–8.
14. Andrews P.A. *Renal transplantation*. *Br. Med. J.* 2002; 324: 530–4.
15. Sechkin A., Boldyreva M., Dolbin A., Trofimov D., Benenson L., Groudakova E., Dmitrieva N., Alexeev L. *Three year experience in HLA DRB1 donor selection at Moscow center for organ donation*. *Human Immunology*. 14-th European histocompatibility Conference, Abstracts. 2000; 61(1): 53–4.
16. Sherman L.A., Cattopadhyay S. The molecular basis of allorecognition. *Ann. Rev Immunol*. 1992; 11: 385–402.
17. Bach F., Kuperman O., Sollinger O. et al. Cellular immunogenetics and LD-CD collaboration. *Transplant. Proc.* 1977; 9: 859–63.
18. Khoury S., Waaga A., Chen W. *Class II MHC alloepitope-specific Th1 cell clone recognizes single epitopic difference and transfers delayed type hypersensitivity responses in vivo*. *Ed. Colon*. XVI International Congress of the Transplantation Society, Barcelona. 1996; 33.
19. Auchincloss H., Lee R., Shea S., Markowitz J.S., Grusby M.J., Glimcher L.H. The role of «indirect» recognition in initiating rejection of skin grafts from major histocompatibility complex class II-deficient mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1993; 90: 3373–7.
20. Hornick P.I., Mason P.D., Yacoub M.H., Rose M.L., Batchelor R., Lechler R.I. Assessment of the contribution that direct allorecognition makes to the progression of chronic cardiac transplant rejection in humans. *Circulation*. 1998; 97: 1257–63.
21. Mason P.D., Robinson C.M., Lechler R.I. Detection of donor-specific hyporesponsiveness following late failure of human renal allografts. *Kidney Int*. 1996; 50: 1019–25.
22. Zavazava N., Fandrich F., Zhu X., Freese A., Behrens D., Yoo-Ott K.A. Oral feeding of an immunodominant MHC donor-recipient donor-derived synthetic class I peptide prolongs graft survival of heterotopic cardiac allografts in a high responder rat strain combination. *J. Leukoc. Biol.* 2000; 67.
23. Benichou G. Direct and indirect antigen recognition: the pathways to allograft immune rejection. *Front Biosci*. 1999; 4: 476–80.
24. Rogers N., Lechler R.I. Allorecognition. *Am. J. of Transplantation*. 2001; 1: 97–102.
25. Lui Z. et al. Indirect recognition of donor MHC-class II antigens in human transplantation. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1996; 78: 228–35.
26. Segers A., Tezcan C., DeSmet W. et al. *Only a limited set of HLA epitopes is associated with organ graft loss*. *Book of abstracts Transplant 98*. The transplantation society, XVII World Congress. Montreal. 1998.
27. Roelen D., van Bree F., van Beelen E., Lombardi G., de Koster H., Claas F. *Regulatory functions of human CD4+ T-cells recognising HLA peptides presented by self-HLA-DR*. *Human Immunology*, 14-th European Histocompatibility Conference. 2000; 61(1): 1.
28. Sechkin A.V., Dolbin A.G., Filiptsev P.Ya., Sokolovsky A.S., Boldyreva M.N., Trofimov D.Yu., Khaïtov R.M. *HLA-DRB1-genotyping in perspective selection of kidney donor*. *Transplantation Proceedings*, Elsevier. 1997; 29: 3643–4.
29. Сечкин А.В., Алексеев Л.П., Ланг Х.Р., Трофимов Д.Ю. *Двухлетний опыт селекции с использованием HLA-DRB1 генотипирования при трансплантации почки в Московском регионе*. *Материалы I Всероссийского съезда по трансплантологии и искусственным органам*. Москва. 1998; 14.
30. Болдырева М.Н. *HLA (класс II) и естественный отбор. «Функциональный» генотип, гипотеза преимущества «функциональной» гетерозиготности*. Дисс. ... д-ра мед. наук. М.; 2007.
31. Heutinck K.M., van den Heuvel H., Yong Si L. et al. *Tissue Antigens*. 2013; 81(5): 272.
32. *Handbook of kidney transplantation*. Ed. Danovitch G. M. 2001 by Lippincott Williams & Wilkins, 530 Walnut street, Philadelphia, PA 19106, USA.
33. Шумаков В.И. *Трансплантация. Руководство под ред. В.И. Шумакова*. М.: Медицина; 1998.
34. Opelz G. *Factor influencing long-term graft loss. The Collaborative Transplant Study*. *Transplant. Proc.* May. 2000; 32(3): 647–9.
35. Шумаков В.И., Тоневицкий А.Г. *Иммунологические и физиологические проблемы ксенотрансплантации*. РАН Минздрав РФ. М.: Наука; 2000.
36. *Свод этических правил проведения клинических испытаний и неклинических медико-биологических исследований НИЦ РАМН*. В сб.: *Этические и правовые проблемы клинических испытаний*

и научных экспериментов на человеке и животных. Под ред. Б.Г. Юдина. М. 1994; 28–5.

37. Совет Европы Конвенция «О защите прав человека и человеческого достоинства в связи с применением биологии и медицины» (О правах человека и биомедицине), Страсбург, ноябрь 1996; Dir/Jur (96).
38. Закон «Об изъятии и пересадке клеток, тканей и органов». Dz.U., W-wa, 26. 10. 1995; 138: 682.
39. Йорыш А.И. Правовые и этические проблемы клонирования человека. Современное медицинское право в России и за рубежом. Сб. науч.тр. М.: ИНИОН РАН; 2003.
40. дель Понте Карла. Охота. Я и военные преступники. Москва: Эксмо; 2008.
41. Алексеева П.Л. Проблемы правового регулирования трансплантации органов и тканей в России и зарубежных странах. М.; 2007.
42. Федеральный закон Российской Федерации от 22 декабря 1992 г., 34180-1 «О трансплантации органов и (или) тканей человека» (с изм. от 20 июня 2000г.). Ведомости съезда народных депутатов РФ и Верховного Совета РФ. 1993; 2; 2000; 26: 2738.
43. Дополнительный протокол к Конвенции «О защите прав человека и человеческого достоинства в связи с применением биологии и медицины, касающийся трансплантации органов и тканей человеческого происхождения». Пер. текста док. СМ (2001), рассмотренного на заседании Комитета Министров 5 сентября 2001 г.
Поступила 15.10.14
1. Pirogov N.I. *About plastic operations in general and rhinoplasty in particular. In the book. Selected works.* Moscow.1957; 1: 100–1. (in Russian)
2. Pirogov N.I. *Selected works.* Moscow.1967. (in Russian)
3. Murray J.E., Merrill J.P., Harrison J.H. Renal homotransplantation in identical twins. *Surg. Forum.* 1955; 6: 432–6.
4. Dausset J. Contu L. Is the MHC a General Self-Recognition System Playing a Major Unifying Role in a Organism? *Human Immunol.* 1980; 1: 5–17.
5. Khaitov R.M., Alekseev L.P. *Immunogenetics and Biosafety.* Moscow. 2014; 230. (in Russian)
6. Zenker R. *Etchische und rechtliche Probleme der Organtransplantation.* Munchen, 1979.
7. Dolbin A.G. *Selection Criteria for Donor-Recipient Pairs and Principles to Select First Priority Recipients. In the book: Transplantology. Ed. VI.Shumakov.* M.: Meditsina; 1995: 391. (in Russian)
8. Borel J.F., Feurer C., Gubler H.U., Stahelin H. Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocytic agent. *Agents Actions.* 1976; 6: 468–75.
9. Calne R.Y., White D.J.G., Thiru S. et al. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet.* 1978;1323–7.
10. Alexeev L.P., Dolbin A.G., Sechkin A.V. Renal Transplants in Russia. *Clinical Transplants* 2000. Ed J.M. Cecka, P. Terasaki. *UCLA.* 2001; 392–3.
11. Got'ye S.V., Moysuk Yan G., Khomyakov S. M. Organ donation and transplant clinic in Russian Federation in 2012. V Report of Russian Transplant Society Register. *Bulletin of Transplantation and Artificial Organs.* 2013; 15(2):? (in Russian)
12. *Clinical transplants.* Ed. Cecka J.M., Terasaki P.I. *UCLA Immunogenetics Centre Los Angeles,* California. 2000; 1–707.
13. Kofiadi I.A., Goncharova E.V., Kaabak M.M., Babenko N.N., Trofimov D.Yu., Alexeev L.P. Development of new approach to monitor viral infection in adult recipients of renal transplant. *Physiology and pathology of immune system.* 2009; 9: 3–8. (in Russian)
14. Andrews P.A. Renal transplantation. *Br. Med. J.* 2002; 324: 530–4.
15. Sechkin A., Boldyreva M., Dolbin A., Trofimov D., Benenson L., Groudakova E., Dmitrieva N., Alexeev L. Three year experience in HLA DRB1 donor selection at Moscow center for organ donation. 14th European Histocompatibility Conference, Abstracts. *Human Immunology.* 2000; 61(1): 53–4.
16. Sherman L.A., Cattopadhyan S. The molecular basis of allorecognition. *Ann. Rev. Immunol.* 1992; 11: 385–402.
17. Bach F., Kuperman O., Sollinger O. et al. Cellular immunogenetics and LD-CD collaboration. *Transplant. Proc.* 1977; 9: 859–63.
18. Khoury S., Waaga A., Chen W. *Class II MHC alloepitope-specific Th1 cell clone recognizes single epitopic difference and transfers delayed type hypersensitivity responses in vivo.* Ed.Colon. XVI International Congress of the Transplantation Society, Barcelona. 1996; 33.
19. Auchincloss H., Lee R., Shea S., Markowitz J.S., Grusby M.J., Glimcher L.H. The role of «indirect» recognition in initiating rejection of skin grafts from major histocompatibility complex class II-deficient mice. *Proc. Natl. Acads Sci. USA.* 1993; 90: 3373–7.
20. Hornick P.I., Mason P.D., Yacoub M.H., Rose M.L., Batchelor R., Lechler R.I. Assessment of the contribution that direct allorecognition makes to the progression of chronic cardiac transplant rejection in humans. *Circulation.* 1998; 97: 1257–63.
21. Mason P.D., Robinson C.M., Lechler R.I. Detection of donor-specific hyporesponsiveness following late failure of human renal allografts. *Kidney Int.* 1996; 50: 1019–25.
22. Zavazava N., Fandrich F., Zhu X., Freese A., Behrens D., Yoo-Ott K.A. Oral feeding of an immunodominant MHC donor-recipient donor-derived synthetic class I peptide prolongs graft survival of heterotopic cardiac allografts in a high responder rat strain combination. *J. Leukoc. Biol.* 2000.
23. Benichou G. Direct and indirect antigen recognition: the pathways to allograft immune rejection. *Front Biosci.* 1999; 4: 476–80.
24. Rogers N., Lechler R.I. Allorecognition. *Am. J. of Transplantation.* 2001; 1: 97–102.
25. Lui Z. et al. Indirect recognition of donor MHC-class II antigens in human transplantation. *Clin Immunol. Immunopathol.* 1996; 78: 228–35.
26. Segers A., Tezcan C., DeSmet W. et al. *Only a limited set of HLA epitopes is associated with organ graft loss. Book of abstracts Transplant 98.* The transplantation society, XVII World Congress, Montreal. 1998; 73.
27. Roelen D., van Bree F., van Beelen E., Lombardi G., de Koster H., Claas F. Regulatory functions of human CD4+ T-cells recognising HLA peptides presented by self-HLA-DR. 14th European Histocompatibility Conference. *Human Immunology.* 2000; 61(1): 1.
28. Sechkin A.V., Dolbin A.G., Filiptsev P.Ya, Sokolovsky A.S., Boldyreva M.N., Trofimov D.Yu., Khaitov R.M. HLA-DRB1-genotyping in perspective selection of kidney donor. *Transplantation Proceedings, Elsevier.* 1997; 29: 3643–4.
29. Sechkin A.V., Alexeev L.P., Lang H.R., Trofimov D. Yu. *Two-year experience in the selection using HLA-DRB1 genotyping for renal transplants in Moscow area. Proceedings of I All Russia Congress on Transplantation and Artificial Organs.* Moscow; 1998: 14. (in Russian)
30. Boldyreva M.N. *HLA (class II) and natural selection. «Functional» genotype, hypothesis on privilege of «functional» heterozygosity.* Diss. Moscow; 2007. (in Russian)
31. Heutinck K.M., van den Heuvel H., Yong Si L. et al. *Tissue Antigens.* 2013; 81(5): 272.
32. *Handbook of kidney transplantation. Ed. Danovitch G. M.* 2001 by Lippincott Williams & Wilkins, 530 Walnut street, Philadelphia, PA 19106, USA.
33. Shumakov V.I. *Transplantation. Guide Book, ed. VI.Shumakov.* Moscow; Meditsina. 1998. (in Russian)
34. Opelz G. *Factor influencing long-term graft loss. The Collaborative Transplant Study.* *Transplant. Proc.* May. 2000; 32(3): 647–9.
35. Shumakov V.I., Tonevitsky A.G. *Immunological and Physiological Problems of Xenotransplantation.* RAS Ministry of Health, Russian Federation. Moscow; Nauka; 2000. (in Russian)
36. Formulary of ethic rules to perform clinical trials and preclinical medico-biological research. NCS RAMS. In comp.: *Ethical and legal problems of clinical trials and research on humans and animals.* Eds. B.G. Yudin. Moscow; 1994: 28–5. (in Russian)
37. *Convention of Europe Council «On Defense of Human Rights and Dignity in Regard to Biological and Medical Applications».* Strasbourg, November 1996; Dir/Jur (96). (in Russian)
38. *Law «About cell, tissue and organ removes and transplants».* Dz.U., W-wa, 26. 10. 1995; 138: 682. (in Russian)
39. Iorysh A.I. Moscow; INION RAS: 2003. (in Russian)
40. Carla del Ponte. Hunting. I and war criminals. [Okhota. Ya i voennyye prestupniki]. Moscow: Eksmo; 2008. (in Russian)
41. Alexeeva P.L. *Problems of Legal Control on Tissue and Organ Transplants in Russia and Foreign Countries.* Moscow; 2007. (in Russian)
42. *Federal Law, Russian Federation, December 22, 1992, 34180-1 «On Human Organ and/or Tissue Transplants» (modified in June 20, 2000).* *Proceedings of RF People's Deputies and Supreme Council Congress.* 1993; 2; 2000; 26: 2738. (in Russian)
43. *Additional Protocol to Convention «On human defense and dignity in regard to biological and medical applications in the area of human tissue and organ transplants».* Trans.of the document, (2001), discussion at Council of Ministers' Session, September 5, 2001. (in Russian)

Received 15.10.14