



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founder:

- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

Research article

M. Kolesnyk¹, L. Korol¹, I. Shifris¹, N. Stepanova¹, O. Vroniak¹, I. Shuba²

doi: 10.31450/ukrjnd.2(86).2025.10

Immunological determinants of long-term kidney graft survival as therapeutic targets

¹State Institution “O.O. Shalimov National Scientific Center of Surgery and Transplantology of the National Academy of Medical Science of Ukraine,” Kyiv, Ukraine

²Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

Citation:

Kolesnyk M, Korol L, Shifris I, Stepanova N, Vroniak O, Shuba I. Immunological determinants of long-term kidney graft survival as therapeutic targets. Ukr J Nephrol Dialys. 2025;2(86):98-111. doi: 10.31450/ukrjnd.2(86).2025.10.

Abstract. *This article analyzes current research on the mechanisms underlying acute and chronic rejection of kidney transplants (KT) to identify key immunological determinants of long-term graft survival.*

According to contemporary understanding, both forms of allograft rejection are mediated by effector responses of the innate and adaptive immune systems. Immune-mediated damage to the graft remains the leading cause of transplant loss, regardless of the post-transplantation period.

Advancements in methodology, including the use of novel biomarkers, allow for earlier diagnosis of rejection mechanisms, while artificial intelligence and genome/proteome-based monitoring provide tools for predicting the progression of alloimmune responses. Several immunological determinants influencing kidney graft longevity have been identified as potential therapeutic targets to enhance transplant survival.

Key words: *kidney transplantation, graft survival, immune response, donor-specific antibodies, graft rejection, acute rejection, chronic rejection, complement system proteins, biomarkers, artificial intelligence.*

Article history:

Received April 13, 2025

*Received in revised form
May 23, 2025*

Accepted May 31, 2025

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

© M. Kolesnyk, L. Korol, I. Shifris, N. Stepanova, O. Vroniak, I. Shuba, 2025.

Correspondence should be addressed to Mykola Kolesnyk: director@inephrology.kiev.ua



© Колесник М., Король Л., Шіфріс І., Степанова Н., Вороняк О., Шуба І., 2025

УДК: 616.61-033.3-089.843-089.168:612.017.2

М. Колесник¹, Л. Король¹, І. Шіфріс¹, Н. Степанова¹, О. Вороняк¹, І. Шуба²

Імунологічні детермінанти тривалого функціонування трансплантованої нирки як терапевтичні мішені

¹ДУ «Національний центр хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України», Київ, Україна

²Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

Резюме. У статті проаналізовані дослідження, присвячені механізмам гострого або хронічного відторгнення трансплантованої нирки (ТН), для встановлення імунологічних детермінант тривалості її виживання.

Відповідно до теперішнього розуміння цієї проблеми, обидва варіанти аллогенного відторгнення реалізуються через ефекторні реакції вродженого та адаптивного імунітету.

Саме імуноопосередковані пошкодження ТН є провідними в структурі причин її відторгнення незалежно від тривалості післяопераційного періоду.

Діагностувати причини відторгнення на новому методологічному рівні дозволяє використання відповідних біомаркерів, і прогнозувати подальший перебіг аллоїмунного конфлікту, - застосування штучного інтелекту та геномно-протеомного моніторингу.

Визначені імунологічні детермінанти тривалості виживання ТН, які можуть бути терапевтичними мішенями для його подовження.

Ключові слова: трансплантація нирки, виживання трансплантата, імунна відповідь, антитіла донор-специфічні, відторгнення трансплантата, гостре відторгнення, хронічне відторгнення, система комплементу, біомаркери, штучний інтелект.

Вступ. Хронічна хвороба нирок (ХХН) є значною медико-соціальною проблемою сьогодення [1]. Особливої актуальності ця проблема набуває з огляду на стабільне щорічне 2,3% збільшення кількості хворих на ХХН 5 ст., які потребують лікування методами ниркової замісної терапії (НЗТ) [1, 2].

На сьогоднішній день кращим методом лікування цієї категорії пацієнтів є трансплантація нирки [3]. За даними European Renal Association (ERA) Registry 2022 року питама вага трансплантації нирки (ТН) в структурі НЗТ складала 39%. Решта 56% пацієнтів лікувались методом гемодіалізу (ГД), а ще 5% пацієнтів – методом перитонеального діалізу. Частота ТН у 2022 році в країнах ЄС складала 40,0 на 1 мільйон населення, переважна більшість яких (66%) – трансплантації від посмертного донора [4].

Частка ТН у структурі НЗТ значно коливається залежно від економічного розвитку конкретної країни (за високого рівня ВВП - вона відповідно вища). У країнах з низьким та середнім рівнем ВВП методи діалізу ниркової замісної терапії

(ДНЗТ) залишаються превалюючими модальностями лікування хворих на ХХН 5 ст. [5].

Протягом останніх десятиліть спостерігається подовження виживання алотрансплантованих нирок (АТН) завдяки вдосконаленню усіх складових ТН та особливо завдяки досягненням у вивченні трансплантаційного імунітету, створенню нових лікарських засобів для імуносупресивної терапії (ІСТ) [6, 7]. 5-річне виживання реципієнтів АТН складає 95% та 92%, а трансплантатів – 87% та 81% від живих та трупних донорів відповідно [8, 9].

Досягнення ІСТ дозволили зменшити частоту та досягати зворотності гострого відторгнення трансплантата (ГВТ) протягом першого року після ТН до 8,4% у разі застосування антитіл до ІЛ-2 або 6,6% – коли застосування ІСТ спрямоване на супресію функціонування Т-лімфоцитів [10, 11]. Згідно з даними Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN), 10-річна виживаність АТН складає 55%-40% від живих або посмертних донорів відповідно [12]. Дослідження структури причин відторгнення продемонстрували, що саме аллоїмунні фактори є визначальними для тривалості виживаності АТН (табл. 1) [13].

Микола Колесник
director@inephrology.kiev.ua

Таблиця 1

**Причини смерті - відторгнення трансплантата у пацієнтів,
яким трансплантовано нирки з 2006 по 2018 рік**

Причини	Час після ТН			
	Загальні	Менше 1 р	1-5 р	Більше 5 р
Загальні	553	131	235	188
Аллоімунні	38,7%	12,2%	49,8%	43,3%
Гломерулярні хвороби	18,6%	13,7%	17,4%	23,5%
Ураження ниркових каналців	13,9%	9,2%	17,4%	12,8%
Первинна дисфункція	14,3%	60,3%	0%	0%
ВК нефропатія	4,3%	3,1%	4,3%	5,3%
Невідомо/інше	10,1%	1,5%	11,1%	15,0%

Як гостре, так і хронічне відторгнення АТН реалізуються через ефекторні механізми активації клітинно- та антитілоопосередкованих реакцій імунної системи [14, 15].

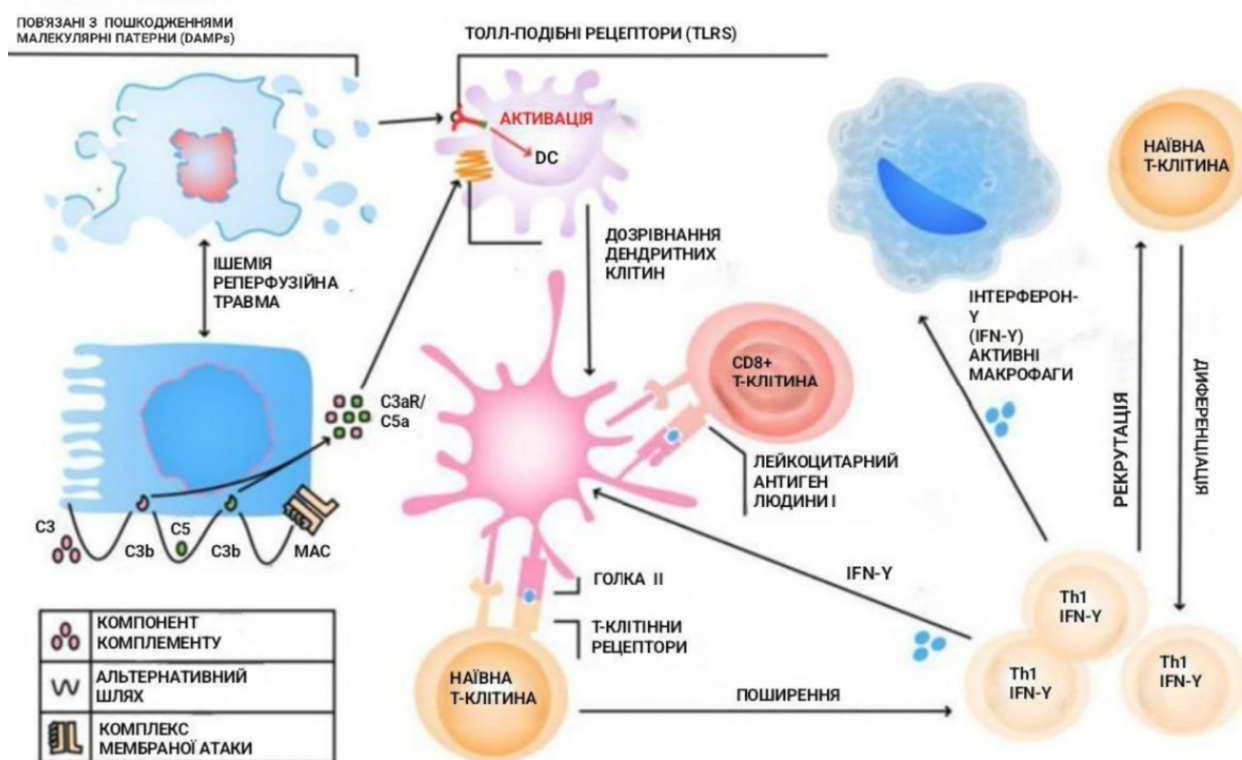


Рис. 1. Ефекторні механізми вродженого та адаптивного імунітету після ТН [16].

Ішемічно-реперфузійне ушкодження тканин донора запускає активацію клітин вродженого імунітету через DAMPs/ PRR-сигналінг. Дендритні клітини дозрівають і мігрують до лімфатичних вузлів, де презентують антигени (HLA I/II) найвним Т-лімфоцитам. CD8⁺ Т-клітини продукують IFN-γ, CD4⁺ Th1-клітини активують макрофаги та сприяють синтезу цитокінів. У подальшому В-клітини формують ДСА, які взаємодіють з NK-клітинами та запускають ADCC. Активація комплементу (C3a, C5a) підсилює запалення.

Скорочення: DAMPs – молекулярні патерни, пов'язані з ушкодженням; DC – дендритні клітини; А – антигени головного комплексу гістосумісності; IFN-γ – інтерферон-гамма; ADCC – антитілозалежна клітинна цитотоксичність; NK – природні кілерні клітини; MAC – комплекс мембранної атаки.

Незалежними предикторами тривалого виживання АТН є його базова швидкість клубочкової фільтрації (eGFR), величина протеїнурії, наявність фіброзу інтерстицію, тубулярної атрофії, гломерулиту, перитубулярного капіляриту, інтерстиціального запалення, тубуліту та глибокого пошкодження клубочкових структур [17, 18].

Метою цієї роботи є встановлення імунологічних детермінант як терапевтичних мішеней тривалого виживання ниркового трансплантата.

Гостре відторгнення трансплантованої нирки. На сьогодні ГВТ є основною причиною ранньої втрати АТН. Цей тип відторгнення розвивається впродовж перших декількох тижнів та реалізується через Т-клітинні механізми. Пошкодженні АТН викликають реакції як залежні від Т-хелперних клітин (за участю Т-кілерів, макрофагів, еозинофілів), так і антитілозалежні (активація комплементу) [19-22]. Імунні механізми, що лежать в основі ГВТ, представлені на рис. 2.

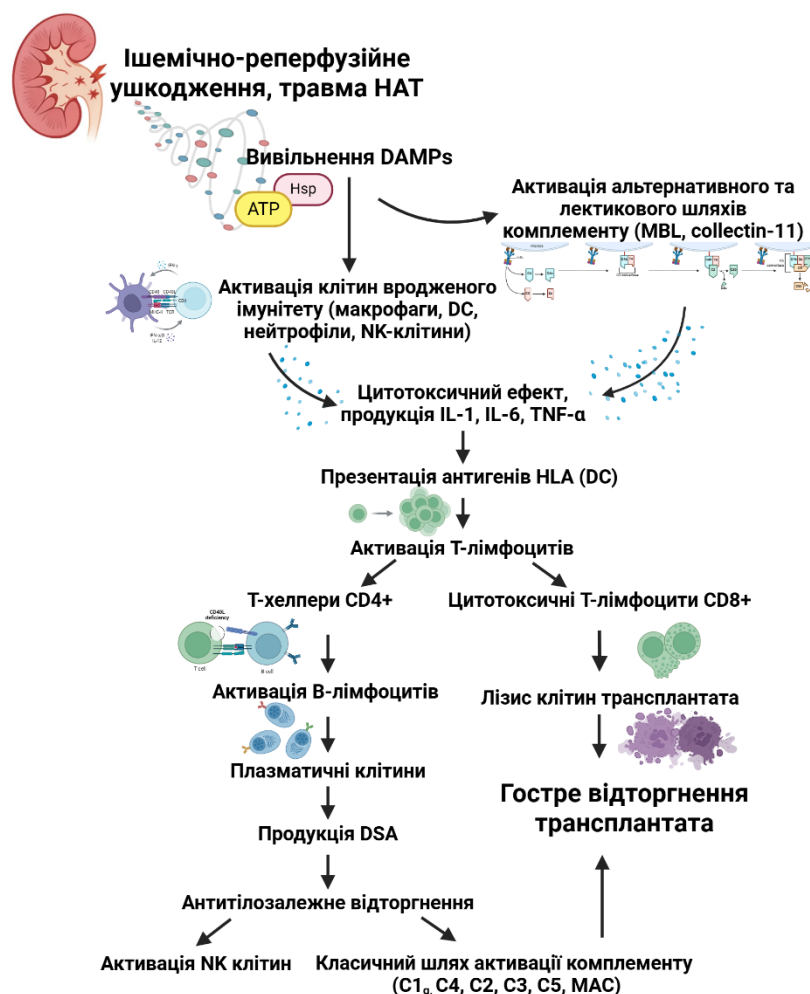


Рис. 2. Імунопатогенез гострого відторгнення трансплантованої нирки (створено за допомогою BioRender.com).

Схематичне зображення механізмів, що запускаються у відповідь на ішемічно-реперфузійне ушкодження або травму трансплантата. Вивільнення DAMPs активує клітини вродженого імунітету та систему комплементу, спричиняючи продукцію прозапальних цитокінів і презентацію HLA-антигенів. Це призводить до активації $CD4^+$ та $CD8^+$ T-лімфоцитів, а також B-клітин із подальшим утворенням донорспецифічних антитіл (DSA). В результаті формується T-клітинно- та антитілозалежне гостре відторгнення із залученням цитотоксичних клітин, системи комплементу та ефекторних механізмів гуморального імунітету.

Скорочення: НАТ – нирковий алотрансплантат, DAMPs – молекули, асоційовані з ушкодженням клітин, DC – дендритні клітини, IL – інтерлейкін, HLA – антиген лейкоцитів людини, MBL – манозозв'язувальний лектин, NK-клітини – природні клітини кілери, TNF- α – фактор некрозу пухлини альфа.

Головним індуктором ГВТ та його інтенсивності є ступінь відмінностей донора і реципієнта за антигенами HLA. Донорспецифічні антитіла (ДСА) є біомаркером прогнозу антитілоопосередкованого відторгнення (АОВ) [23, 24]. Існує кілька

фенотипів АОВ, які визначаються часом виникнення гуморальної відповіді та характеристиками ДСА (специфічність, сила антитіл, підкласи IgG та здатність до зв'язування комплементу). ДСА у сенсibilізованих реципієнтів викликають надгостре

відторгнення, прискорене гостре відторгнення та гостре відторгнення. De novo ДСА пов'язані з пізнім гострим АОВ, хронічним АОВ, гломерулопатією трансплантата та зниженням його виживаності [25, 26]. ДСА з С1q, пов'язані з формуванням гострого АОВ, тоді як С1q-незв'язуючі ДСА спричинюють хронічне АОВ та пізню втрату трансплантата. Підкласи IgG мають різну здатність активувати комплемент та залучати ефекторні клітини через Fc-рецептор, ДСА IgG3, що зв'язують комплемент, пов'язані з гострим АОВ, тоді як незв'язуючі ДСА IgG4 викликають хронічне АОВ [27, 28].

Визначення складних характеристик ДСА допоможуть стратифікувати імунологічний ризик пацієнта, передбачити виникнення фенотипів АОВ і, таким чином, сприятимуть покращенню виживаності трансплантата. Однак, ДСА до HLA виявляються лише у половині випадків АОВ [29].

Безклітинна ДНК донора у периферичній крові реципієнта, є неінвазивним маркером діагностики відторгнення АТН [30]. Оцінюючи діагностичну ефективність безклітинної ДНК плазми донора (cfDNA) у розрізненні АОВ, або de novo ДСА без гістологічних уражень у реципієнтів АТН було встановлено, що фракція безклітинної ДНК плазми донора сприяє визначенню АОВ або стабільної функції АТН [31], для моніторингу ефективності після лікування АОВ [32]. Таким чином, моніторинг de novo ДСА та безклітинної ДНК плазми донора є перспективним неінвазивним способом оцінки пошкодження трансплантата [33].

Отже, ГВТ є результатом складної взаємодії між імунними клітинами, розчинними молекулами та клітинами нирок [34] та класифікується як Т-клітинно-опосередковане відторгнення (ТКВО), яке характеризується тубулоінтерстиціальним запаленням або артеріїтом внаслідок активації Т-лімфоцитів, і АОВ, що проявляється мікросудинним запаленням викликаним активацією комплементу, індукованого зв'язуванням ДСА з донорським ендотелієм [15, 16, 35].

У дослідженні O'Leary et al. було показано, що АОВ частково опосередковується активацією комплементу та антитілозалежною клітинною цитотоксичністю, здебільшого індукованою ДСА підкласів IgG1 та IgG3 [36]. В іншому дослідженні Lefaucheur et al. встановили, що високі рівні IgG3 ДСAs були виявлені у пацієнтів з АТН і ГВТ порівняно з пацієнтами без ГВТ, і вважають, що IgG3 та С1q+ іДСAs є ефекторами втрати АТН [37].

Хронічне відторгнення трансплантованої нирки. В умовах ІСТ та за наявності відмінностей між донором і реципієнтом за слабкими (мінорними) антигенами HLA процес відторгнення АТН може затягуватися на багато місяців і навіть років. Воно характеризується поступовою втратою функцій АТН через хронічне запалення, фіброз і судинні зміни. Таке хронічне відторгнення (ХВТ) викликається як гуморальними, так і клітинопосередкованими реакціями низької інтенсивності [25, 26, 38] (рис. 3).

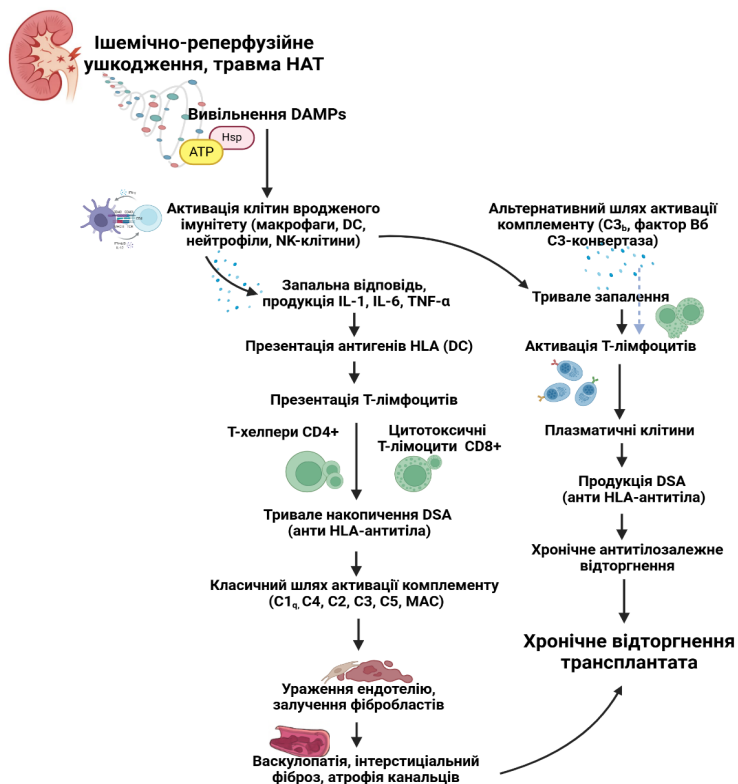


Рис. 3. Імунопатогенез хронічного відторгнення трансплантованої нирки (створено за допомогою BioRender.com).

Ішемічно-реперфузійне ушкодження або травма алотрансплантата активують вроджений імунітет та систему комплементу, ініціюючи хронічну запальну відповідь. Презентація HLA-антигенів антигенпрезентувальними клітинами призводить до активації CD4⁺ і CD8⁺ Т-лімфоцитів, а також В-клітин, що синтезують донорспецифічні антитіла (DSA). Тривала дія DSA спричиняє активацію класичного шляху комплементу, ендотеліальне ушкодження, активацію фіброblastів і формування фіброзу. У результаті розвиваються васкулопатія, інтерстиціальний фіброз та атрофія каналців – морфологічні ознаки хронічного відторгнення трансплантата.

Скорочення: NAT – нирковий алотрансплантат, DAMPs – молекули, асоційовані з ушкодженням клітин, DC – дендритні клітини, DSA – донорспецифічні антитіла, IL – інтерлейкін, HLA – антиген лейкоцитів людини, MAC – мембраноатакувальний комплекс, TNF-α – фактор некрозу пухлини альфа.

Пошкодження АТН пов'язане з інфільтрацією судин та тканин макрофагами, що на ранній стадії залучаються (у формі моноцитів) за допомогою хемокінів (CCL5-RANTES та ін.) алореактивними CD4T-лімфоцитами (Tx1) та активуються секретованими ними цитокінами (ІФН- γ), а пізніше їх рекрутування посилюється під впливом продуктів макрофагальних клітин (ІЛ-1, ІФН- α , хемокіну CCL2-MCP-1) [39]. Хронічне запалення надалі призводить до розвитку атеросклерозу кровоносних судин АТН - характерної ознаки ХВТ. Показано, що в ІФН- γ -дефіцитних реципієнтів атеросклероз судин не розвивається. Клітинна інфільтрація за умов ХВТ, на відміну від гострого, виражена слабо. Імунні реакції супроводжуються активацією і пошкодженням ендотелію та звільненням різних факторів росту (ТФР- β), з якими пов'язані розвиток і регуляція двох основних ознак ХВТ: рубцювання тканини (фіброз) та закриття просвіту судин (облітерація) трансплантата. Облітерація кровоносних судин відбувається внаслідок розмноження гладком'язових клітин інтими, що мігрували в судинну стінку, та відкладання компонентів матриксу. Поступове зменшення кровопостачання і заміщення паренхіми фіброзною тканиною призводить до повної втрати функції АТН [40-42].

На думку Berger M. et al. хронічне АОВ є найважливішою причиною пізньої втрати АТН та включає Т-клітини, комплемент, молекули ендотеліальної адгезії, нейтрофіли, моноцити/макрофаги та стимульовану ІgG антитілозалежну клітинну цитотоксичність природними клітинами-кілерами [43]. До того ж, необхідно враховувати, що ІЛ-6 сприяє активації Т-клітин, зниженню Treg, стимуляції Т-фолікулярних клітин-хелперів і зародкових центрів [44], а також відіграє роль у керуванні проліферацією, дозріванням і перемиканням класів В-клітин [45]. Крім того, ІЛ-6 здатний індукувати реагенти гострої фази, ендотеліальні клітини та сприяє пошкодженню судин, а поліморфізм гена ІЛ-6 корелює з ГВТ та з виживаністю НАТ [46].

Загалом, імунологічні механізми є ключовим фактором втрати АТН. Ці механізми у реципієнтів реалізуються шляхом активації вродженого імунітету через Toll-like рецептори, NK клітини, систему комплемента; активації Т-клітинно опосередкованих реакцій за участі CD4+ і CD8+ Т-клітин; ініціації імунної відповіді і утворенням ДСА- предиктора АВО; ДСА зв'язуються з ендотелієм судин трансплантата, активують систему комплемента і викликають ушкодження ендотеліальних клітин [34]. Крім того, це супроводжується розвитком запалення і продукцією прозапальних цитокінів (IFN- γ , TNF- α) та запальних хемокінів CXCL9, CXCL10, що сприяє фіброзу та тубулоінтерстиціальному пошкодженню трансплантата, а також формуванню імунної пам'яті з утворенням перехрестно реактивних клітин [47]. Постійна активація імунної системи призводить до проліферації фібробластів і надмірного відкладення позаклітинного матриксу, що, в свою чергу, викликає рубцювання тканини, звуження судин і порушення кровопостачання [14].

Таким чином, ТН може бути успішною і запобігти довгострокове функціонування АНТ за умов адекватного імунологічного моніторингу з метою збереження функціонування НАТ в довгостроковій перспективі.

Біомаркери ушкодження трансплантованої нирки. На сьогодні в практиці трансплантаційних центрів широко застосовується низка лабораторних маркерів для імунологічного моніторингу функції АТН, що використовуються для прогнозування затримки функції трансплантата (ЗФТ); для оцінки, ідентифікації та характеристики ГВТ; для диференціальної діагностики між хронічним відторгненням та дисфункцією АТН; для довгострокового моніторингу та прогнозування виникнення пошкодження АТН. Найбільш досліджувані сучасні імунологічні детермінанти [16, 22, 48-55], як маркери відторгнення подані у таблиці 1.

Таблиця 1

Імунологічні детермінанти як маркери відторгнення АТН

Детермінанта	Біологічна роль	Клінічне значення
CXCL9	Хемокін, індукований IFN- γ	Ранній маркер клітинного відторгнення. У сечі може передбачати гостре клітинне відторгнення за 3–30 днів до клінічних проявів. Рівні CXCL9/CXCL10 у сечі мають високу діагностичну точність, AUC до 0.84.
CXCL10	Хемокін, індукований IFN- γ	Маркер антитілозалежного відторгнення. Підвищені рівні в сечі та крові пов'язані з ризиком АОВ.
DSA (IgG3)	Антитіла проти донорських антигенів	Маркер хронічного відторгнення. Наявність IgG3-DSA асоціюється з високим ризиком.

<i>Продовження таблиці 1</i>		
Детермінанта	Біологічна роль	Клінічне значення
dd-cfDNA	Фрагменти ДНК донора в крові	Маркер пошкодження трансплантата.
TruGraf / AlloMap	Генетичні профілі	Маркер субклінічного відторгнення.
sCD30	Розчинний рецептор CD30	Маркер ризику відторгнення.
TLR4, ICAM-1	Молекули активації вродженого імунітету	Маркер ендотеліальної активації.
CIRBP	Холод-індукований РНК-зв'язуючий білок	Прогноз ЗФТ.
Інтегрини (LFA-1, $\alpha 4\beta 1$)	Трансмембранні глікопротеїни	Маркери ризику відторгнення.
Екзосоми та РНК	Екзосомні біомолекули	Визначення типу відторгнення.
miРНК (miR-182-5p, miR-21-3p, miR-25, miR-181a, miR-204, miR-192, miR-10b, miR-142-3p, miR-215, miR-342-3p, miR-615-3p, miR-210, miR-99)	Некодувальні РНК	Прогнозування ГВТ, ТКОВ, ЗФТ.
Генні сигнатури (CXCL9, CD3 ϵ , LCK, Foxp3, ... інші списки генів)	Генна експресія	Рання діагностика, прогноз ТКОВ, АОВ, ГВТ.
SLPI	Інгібітор лейкоцитарної пептидази	Маркер гострого ушкодження.
GZMB, PRF1	Цитотоксичні білки	Маркери гострого ТКОВ.
FASLG	Fas-ліганд	Маркер ГВТ.
TNFR2	Рецептор до TNF	Предиктор ЗФТ.
CCR2, MCP-1	Рецептори хемокінів	Маркери прогнозу ЗФТ.
BCL-2, BCL-xL	Інгібітори апоптозу	Маркери виживаності.
TNF- α , IL-6, TGF- β	Гени стресу/запалення	Прогноз гострого/хронічного відторгнення.
IL-6, IL-18, sIL-6R, gp130	Цитокіни	Маркери ЗФТ.

Рівні мРНК CXCL9 сечі після ТН виявилися предикторами пошкодження НАТ. Кілька біомаркерів сечі корелювали з пошкодженням АТН, включаючи CXCL9, CXCL10, ліганд хемокіну 2 мотиву CC (CCL2), NGAL, IL-18, CYC, KIM-1 та білок 3, що містить імуноглобулін/муцинові домени Т-клітин. Рецептор хемокіну CXCR3 сечі є перспективним кандидатом для виявлення субклінічного запалення [48, 49]. Визначення dd-cfDNA крові дозволяє раніше ідентифікувати розвиток ГВТ та контролювати відповідь на лікування [31, 32].

Профілювання транскриптома генома виявило унікальні та спільні ознаки генів гострого ТКОВ та АОВ. Профілі мРНК клітин сечі є діагностичними та прогностичними показниками ГВТ та можуть служити критеріями імунного статусу *in vivo* [52]. Секвенування РНК дає змогу зрозуміти механізми відторгнення та допомагає визначити пріоритети терапевтичних цілей. Секвенування РНК, революційний інструмент молекулярного профілювання, допоможе визначити локалізацію мРНК ГВТ в АТН з безпрецедентним рівнем точності. Гостре

ТКОВ в АНТ передбачають рівні мРНК перфोरину та мРНК гранзиму В у клітинах сечі, інгібітора серинові протеїнази-9 (PI-9), природний антагоніст гранзиму В; рівень мРНК CD103, рівні мРНК IP-10, мРНК CXCR3 мРНК CD3 ϵ в клітинах сечі, рівень FOXP3 в клітинах сечі однозначно прогнозує реверсію гострого ТКОВ [56, 57].

У багатоцентровому дослідженні розглянуто когорту реципієнтів НАТ з метою визначення незалежної від імуносупресії генної сигнатури для прогнозування толерантності. Вони ідентифікували дев'ять генів, включаючи атаксин 3 (ATXN3), білок A1, пов'язаний з BCL2 (BCLA1), фактор елонгації еукаріотичної трансляції 1 альфа 1 (EEF1A1), білок 9, пов'язаний з Gem (GEMIN7), константу лямбда 1 імуноглобуліну (IGLC1), мембранний 4-домен A4A (MS4A4A), ген-енхансер поліпептиду ядерного фактора каппа-легкого в В-клітинах, інгібітор альфа (NF κ BIA), RAB40C, член родини онкогенів RAS, та білок 3, індукований TNF, α (TNFAIP3). Крім того, програма тесту спонтанної операційної толерантності нирок (kSPOT) ідентифікувала 21 ген, задіяний в ОТ. Серед них, для розробки три-

генного аналізу з високою точністю для виявлення ОТ були використані Kruppel-Like Factor 6 (KLF6), Basonuclin 2 (BNC2) та Cytochrome P450 Family 1 Subrodina B Member 1 (CYP1B1) [48].

Міжнародне дослідження «Геноміка хронічного відторгнення алотрансплантата» (GoCAR), проспективний мікрочиповий аналіз профілів експресії генів у зразках тканини алотрансплантата від 159 реципієнтів променевої терапії зі стабільною функцією трансплантата через 3 місяці після ТН, виявило набір з 13 генів, які незалежно передбачали фіброз алотрансплантата через 12 місяців після ТН. Ця генна сигнатура, тобто анкіриновий повтор та SOCS-бокс, що містить 15 (ASB15), домен спіральна спіраль-спіральна спіраль, що містить 10 (CHCHD10), чотириз'єднаний бокс 1 (FJX1), член родини Kelch-подібних 13 (KLHL13), антиген, асоційований з нирками 1 (KAAG1), протоонкоген Met (MET), рецептор ретиноїду X альфа (RXRA), білок безкінечного пальця 149 (RNF149), інкорпоратор серину 5 (SERINC5), гомолог Sprouty 4 (SPRY4), супресор пухлиногенності 5 (ST5), гомеобокс 1 фактора, індукованого TGF- β (TGIF1), та член родини сайтів інтеграції MMTV типу 9A (WNT9A), мала вищу прогностичну цінність для розвитку фіброзу АНТ, перевершуючи клінічні та патологічні змінні [58].

Дослідження Leng Q, та співаторів показало, що підвищений рівень CIRBP у плазмі донора перед трансплантацією є незалежним предиктором розвитку ЗФТ у плазмі донора перед трансплантацією є незалежним предиктором розвитку ЗФТ. Це відкриває можливість використання CIRBP як нового біомаркера для оцінки функції трансплантата [59]. В іншому дослідженні було продемонстровано, що вміст Проенкефаліну А в плазмі реципієнта в день ТН може передбачати розвиток ЗФТ [60].

Завдяки імунному моніторингу з вимірюванням експресованих генів (геноміка) або білків (протеоміка), менеджмент реципієнтів ниркових трансплантатів може повністю змінитися. Хоча в даний час деякі неінвазивні імунологічні макери обмежено використовуються в клінічній практиці і потребують валідації, в майбутньому вони можуть стати корисними для діагностики, для моніторингу відповіді на ІСТ або стати потенційною терапевтичною мішенню.

Ці аналізи також можуть бути використані для розробки та оцінки нових імуносупресивних препаратів.

Управління з контролю за продуктами і ліками США схвалило аналіз ImmuKnow для оцінки загального стану імунної системи у пацієнтів з ослабленим імунітетом. Він базується на здатності клітин CD4 відповідати на мітогенну стимуляцію фітогемаглютиніном-L *in vitro* шляхом кількісного визначення кількості аденозинтрифосфату, що виробляється і вивільняється з цих клітин після стимуляції. Однак, досі не має даних про прогностич-

ну та проспективну цінність цього механізму у реципієнтів трансплантатів та про вплив визначення даних імунних біомаркерів на прогнозування довгострокового виживання НАТ [61]. Виявлення та валідація біомаркерів, які корелюють з раннім відторгненням трансплантата, можуть передбачити його виникнення, або спрогнозувати виживаність трансплантата. Інформація про біомаркери також може допомогти диференціювати пацієнтів з високим та низьким імунологічним ризиком, сприяючи індивідуалізації ІСТ.

Прогнозування виживаності трансплантованої нирки. Koukoulaki M. et al. досліджуючи детермінанти виживаності НАТ показали, що виживаність НАТ на перший, п'ятий і десятий рік після ТН становила 89%, 76% і 67%, а виживаність пацієнтів становила відповідно 95%, 89% і 83%. Автори відзначили, що лише вік донора впливає на виживання НАТ ($P < 0,05$). Невідповідності HLA не корелювали з виживанням трансплантата (log rank $P = 0,495$), але ідентифікація панелі реактивних антитіл (PRA) I та II класу після ТН мала статистично значущий вплив на тривале виживання НАТ (log rank $P < 0,001$ і $P = 0,021$, відповідно). Визначення PRA після трансплантації нирки вплинув на довгострокове виживання трансплантата. HLA-сумісність принаймні з одним HLA-DR асоціювалася з тривалим виживанням трансплантата та пацієнта [62].

В іншому дослідженні автори дослідили частоту виникнення, фактори ризику, відповідь на лікування та вплив на результати АОВ серед 3131 реципієнта нирки було зареєстровано 194 випадки АОВ (6,2%) протягом (середнє \pm стандартне відхилення) $4,85 \pm 1,86$ років спостереження. Час до АОВ становив $0,97 \pm 1,17$ (медіана, 0,48) років. Фактори ризику АОВ включали молодший вік реципієнта, невідповідність антигенів лейкоцитів людини за локусом DR, позитивні панель-реактивні антитіла ($>0\%$), позитивний перехресний лімфоцитотоксичний тест (Т- або В-клітин) та ВФТ. Порівняно з відсутністю АОВ, скоригований залежний від часу коефіцієнт ризику для відторгнення трансплантата з ризиком смерті становив 10,1 (95% довірчий інтервал, 6,5-15,7) для всіх пацієнтів з АОВ, 4,0 (2,5, 9,1) для раннього АОВ (<90 днів після трансплантації) та 24,0 (14,0-41,1) для пізнього АОВ (≥ 90 днів після трансплантації) [63].

Застосування штучного інтелекту, передбачає створення алгоритмів, які автономно розпізнають закономірності у великих вибірках даних. У цьому контексті його застосування у трансплантології може прогнозувати виникнення ускладнень після трансплантації, аналізувати складні взаємодії між параметрами здоров'я реципієнта, донора та їх імунологічними характеристиками [64].

Дослідження застосування штучного інтелекту у ТН переважно зосереджені на таких трьох ключових напрямках: прогнозування виживання трансплантата, оптимізація дозування імуносупресив-

них лікарських засобів та підвищення ефективності підбору пари донор-реципієнт [65].

Моделі, які розробляються наразі, здебільшого спираються на такі змінні, як вік та стать донора/реципієнта, невідповідність HLA, час холодної/теплої ішемії, тривалість діалізу до трансплантації, супутні захворювання, рівень креатиніну сироватки крові та протоколу ICT [66]. В останні роки Євротрансплант запровадив віртуальний перехресний аналіз для розподілу нирок та підшлункової залози як кращу альтернативу фізичним перехресним аналізам комплементзалежної цитотоксичності, які були пов'язані з довшим часом холодової ішемії та хибнопозитивними реакціями. Крім того було впроваджено розрахунок віртуальної панельної реактивної антитіл за 11 локусами, електронна передача даних HLA-типування з використанням формату файлу мови гістоімуногенетичної розмітки та фактичний віртуальний перехресний аналіз на основі неоднозначного HLA-типування другого поля донора за всіма 11 локусами [66, 67].

Останнім часом все частіше застосовують алгоритми прогнозування дострокової виживаності НАТ:

1. Модель iBox, використовує штучний інтелект для прогнозування короткострокових, середньострокових та довгострокових результатів трансплантації. Цей інструмент аналізує експресію генів у трансплантаті та інші клінічні дані для точного прогнозування відторгнення [68].
2. Сучасні дослідження застосовують алгоритми машинного навчання, такі як випадкові ліси (Random Forest), штучні нейронні мережі та методи глибокого навчання для прогнозування виживаності трансплантата. Ці моделі аналізують великі обсяги даних, включаючи інформацію про донора та реципієнта, для точного прогнозування результатів трансплантації [69].

3. Створено номограми, які поєднують кілька клінічних та лабораторних параметрів для прогнозування 20-річної виживаності трансплантата. Ці моделі використовують методи, такі як LASSO-регресія та випадкові ліси, для відбору предикторів і побудови точних прогнозів [70].
4. Динамічні моделі, такі як баєсівські моделі, використовують траєкторії eGFR для прогнозування довгострокової виживаності трансплантата та пацієнта. Ці моделі дозволяють оновлювати прогнози в реальному часі на основі нових даних [71].

Таким чином, для забезпечення кращих результатів ТН необхідно визначити імунологічні детермінанти виживаності НАТ щонайменше основні: сумісність за системою АВ0, панельно-реактивні антитіла реципієнта, антитіла до HLA донора та перехресної проби на індивідуальну сумісність з потенційним донором [48, 72, 73].

Реципієнтів з високим імунологічним ризиком, які мають в анамнезі гемотрансфузії, вагітність або попередню трансплантацію органів та, відповідно, підвищений рівень панельно-реактивних антитіл відносять до високосенсибілізованих кандидатів [72], які можуть потребувати проведення десенсибілізації перед ТН та індивідуального вибору режиму ICT [73].

Отже, основними імунологічними детермінантами, які негативно впливають на тривалість функціонування АТН є: високий ступінь HLA-несумісності, несумісність за HLA-DR, високий рівень ДСА та реактивних антитіл. Ці фактори слід враховувати при плануванні ТН та підборі донора, щоб мінімізувати ризики та забезпечити довготривалу функціональність АТН. Результат вивчення імунологічних детермінант формування різноманітних варіантів відторгнення дозволили виокремити більше 1 з них, які відповідно до сьогоденних можливостей можна розглядами як терапевтичні мішені (табл. 2).

Таблиця 2

Імунологічні детермінанти як потенційні терапевтичні мішені

Приклади детермінант	Патогенна роль	Потенціал терапевтичного впливу
Гуморальна відповідь	DSA, IgG3-DSA	Блокада комплементу (e.g. eculizumab), плазмаферез
Клітинна відповідь	Алло-специфічні CD8+ Т-клітини, CD4+ TEM, CD4+ Tfh	Інактивація mTOR, інгібітори JAK/STAT
Запальні хемокіни	CXCL9, CXCL10, CCL5	Інгібіція хемокінів або їх рецепторів (наприклад, блокада CXCR3)
Молекули активації	ICAM-1, TLR4, CD40/CD40L	Антагоністи ICAM-1 або CD40/CD154
Генні сигнатури	IFN-γ-асоційовані транскрипти	Ідентифікація пацієнтів для таргетної терапії

Таким чином, можна зробити висновок, що аналіз досліджень, присвячених цій проблемі протягом останнього десятиріччя, продемонстрував

значимість як класичних, так і нових імунологічних детермінант, частина яких є терапевтичними мішенями та/або біомаркерами.

Переконливо продемонстровано, що аллоімунний конфлікт є багатовимірним і включає епітопне навантаження, спектр non-HLA анти-тіл, активацію комплементу, механізми «trained immunity», які ідентифікуються визначенням маркерів ушкодження (cfDNA, транскриптоміка).

Інтеграція цих факторів відкриває можливість персоналізованої імуносупресії й проактивного імунного моніторингу пацієнта для підвищення виживаності АНТ, бо сучасне «плато» 10- і 15-річної виживаності АНТ є прямим наслідком того, що клінічна практика досі спирається майже винятково на класичні HLA-показники й емпіричні схеми імуносупресії. Тому в майбутньому необхідні комплексні дослідження з пошуку нових детермінант та ідентифікація нових терапевтичних мішеней. Нові підходи до стратифікації пацієнтів для персоналізованої імуносупресії, шляхом застосування епітоп-/epitope-matching і мультибіомаркерних панелей дозволить виділити групи високого ризику, де доцільно посилювати десенситизацію чи додавати комплемент- або ATR-інгібітори, а також групи низького ризику, які можна безпечно «декомпресувати» від токсичних препаратів, а також моделювання довгострокового прогнозу виживаності, перспективним виглядає залучення програм машинного навчання та штучного інтелекту.

Таким чином, комплексне врахування HLA-, non-HLA- та інфламасом-залежних факторів, поєднаних з новими біомаркерами та імунологічними детермінантами відкриває шлях до істотного подовження функції АНТ і формує напрямки майбутніх досліджень. Комплексне, мультиомне дослідження

імунологічних детермінант — необхідна умова для переходу від «лікування відторгнення після факту» до проактивного, точного запобігання імунному ушкодженню, що сприятиме пошуку нових терапевтичних мішеней, оптимізації імуносупресії, суттєвому подовженню життя АНТ.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Робота виконана в рамках НДР «Визначити імунологічні, запальні та метаболічні детермінанти тривалості функціонування ниркового трансплантата та запропонувати способи його подовження» (номер держреєстрації 0124U003704).

Інформація про внесок кожного учасника.

М. Колесник: концептуалізація, збір та систематизація даних, коригування тексту та фінальне редагування рукопису;

Л. Король: збір та систематизація даних, написання основного тексту;

І. Шіфріс: критичний аналіз наукових публікацій, внесення пропозицій щодо структури статті, рецензування рукопису;

Н. Степанова: внесення пропозицій щодо структури статті, рецензування рукопису; технічне редагування, візуалізація;

О. Вороняк: критичний аналіз наукових публікацій, внесення пропозицій щодо структури статті, рецензування рукопису;

І. Шуба: збір та систематизація даних.

Усі автори погодили фінальну версію рукопису.

Література (References):

1. *Deng L, Guo S, Liu Y, Zhou Y, Liu Y, Zheng X, et al.* Global, regional, and national burden of chronic kidney disease and its underlying etiologies from 1990 to 2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *BMC Public Health.* 2025;25(1):636. doi: 10.1186/s12889-025-21851-z.
2. *USRDS Browser [Internet].* Incidence, Prevalence, Patient Characteristics, and Treatment Modalities; 2020 Annual Report; [cited 2025 March 15]. Available from: <https://usrds-adr.niddk.nih.gov/2020/end-stage-renal-disease/1-incidence-prevalence-patient-characteristics-and-treatment-modalities>.
3. *He YJ, Liu PL, Wei T, Liu T, Li YF, Yang J, Fan WX.* Artificial intelligence in kidney transplantation: a 30-year bibliometric analysis of research trends, innovations, and future directions. *Renal Failure.* 2025. 47(1), 2458754. doi: 10.1080/0886022X.2025.2458754.
4. *Boenink R, Bonthuis M, Boerstra BA, Astley ME, Montez de Sousa IR, Helve J, et al.* The ERA Registry Annual Report 2022: Epidemiology of Kidney Replacement Therapy in Europe, with a focus on sex comparisons. *Clin. Kidney J.* 2024;18(2):sfae405. doi: 10.1093/ckj/sfae405.
5. *Johansen KL, Chertow GM, Gilbertson DT, Ishani A, Israni A, Ku E, et al.* US Renal Data System 2022 Annual Data Report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2023;81(3)(suppl 1): A8-A11. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.12.001.
6. *Xie Y, Bowe B, Mokdad AH, Xian H, Yan Y, Li T, et al.* Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney Int.* 2018; 94 (3):567-81. doi: 10.1016/j.kint.2018.04.011.
7. *Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, et al.* Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant.* 2011;11:2093-109. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03686.x.

8. Organización Nacional de Trasplantes. Ministerio de Sanidad. Balance de actividad del 2021. Comunicado de Prensa, 2021 Gen, Madrid. Available online: https://www.ont.es/wp-content/uploads/2023/02/Balance-de-actividad-Donacion-y-Trasplante-2021_ONT.pdf
9. Beviá-Romero Á, Quereda-Flores F, Díaz-Carnicero J, Gómez F, Ramos-Cebrián M, Espinosa-Vañó J, et al. Kidney Transplant: Survival Analysis and Prognostic Factors after 10 Years of Follow-Up. *Mathematics*. 2023; 11(7):1640. doi:10.3390/math11071640.
10. Coemans M, Süsal C, Döhler B, Anglicheau D, Giral M, Bestard O, et al. Analyses of the short- and long-term graft survival after kidney transplantation in Europe between 1986 and 2015. *Kidney Int*. 2018;94(5):964-73. doi: 10.1016/j.kint.2018.05.018.
11. Bauer AC, Franco RF, Manfro RC. Immunosuppression in Kidney Transplantation: State of the Art and Current Protocols. *Curr Pharm Des*. 2020;26 (28):3440–50. doi: 10.2174/1381612826666200521142448.
12. Lentine KL, Smith JM, Miller JM, Bradbrook K, Larkin L, Weiss S, et al. OPTN/SRTR 2021 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant*. 2023;23(2 Suppl 1):S21-S120. doi: 10.1016/j.ajt.2023.02.004.
13. Merzkani MA, Bentall AJ, Smith BH, Benavides Lopez X, D'Costa MR, Park WD, et al. Death with function and graft failure after kidney transplantation: risk factors at baseline suggest new approaches to management. *Transplant Direct*. 2022;8:e1273. doi: 10.1097/TXD.0000000000001273.
14. Grothgar E, Goerlich N, Samans B, Skopnik CM, Metzke D, Klocke J, et al. Urinary CD8+HLA-DR+ T Cell Abundance Non-invasively Predicts Kidney Transplant Rejection. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:928516. doi: 10.3389/fmed.2022.928516.
15. Agrawal A, Balakrishnan S, Gandhi MJ, Alexander MP, Cornell L, Bentall AJ, et al. Highly Sensitized Candidates Remain at Risk for Microvascular Inflammation Even When Donor-specific Antibody Is Avoided: A Matched Cohort Study. *Transplantation*. 2024 Sep 1;108(9):1986-93. doi: 10.1097/TP.0000000000005011.
16. Eikmans M, Gielis EM, Ledeganck KJ, Yang J, Abramowicz D, Claas FFJ. Non-invasive Biomarkers of Acute Rejection in Kidney Transplantation: Novel Targets and Strategies. *Front Med (Lausanne)*. 2019;5:358. doi: 10.3389/fmed.2018.00358.
17. Loupy A, Aubert O, Orandi BJ, Naesens M, Bouatou Y, Raynaud M, et al. Prediction system for risk of allograft loss in patients receiving kidney transplants: international derivation and validation study. *BMJ*. 2019;366:14923. doi:10.1136/bmj.14923.
18. Kolesnyk M, Stepanova N, Korol L, Shifris I, Zograban R, Voronyak O. Non-immunological determinants of transplanted kidney function longevity. *Ukr J Nephrol Dialys*. 2025;1(85):81-96. doi: 10.31450/ukrjnd.1(85).2025.10.
19. Ning J, Wang Y, Tao Z. The complex role of immune cells in antigen presentation and regulation of T-cell responses in hepatocellular carcinoma: progress, challenges, and future directions. *Front Immunol*. 2024;15:1483834. doi: 10.3389/fimmu.2024.1483834.
20. Yi SG, Gaber AO, Chen W. B-cell response in solid organ transplantation. *Front Immunol*. 2022;13:895157. doi: 10.3389/fimmu.2022.895157.
21. Pontrelli P, Rascio F, Castellano G, Grandaliano G, Gesualdo L, Stallone G. The Role of Natural Killer Cells in the Immune Response in Kidney Transplantation. *Front Immunol*. 2020;11:1454. doi: 10.3389/fimmu.2020.01454.
22. Lamarthée B, Callemeyn J, Van Herck Y, Antoranz A, Anglicheau D, Boada P, et al. Transcriptional and spatial profiling of the kidney allograft unravels a central role for FcγRIII+ innate immune cells in rejection. *Nat Commun*. 2023;14(1):4359. doi: 10.1038/s41467-023-39859-7.
23. Hamada S, Dubois V, Koenig A, Thaunat O. Allograft recognition by recipient's natural killer cells: Molecular mechanisms and role in transplant rejection HLA. 2021;98(3):191-9. doi: 10.1111/tan.14332.
24. Buxeda A, Llinàs-Mallol L, Gimeno J, Redondo-Pachón D, Arias-Cabrales C, Burballa C, et al. Microvascular inflammation in the absence of human leukocyte antigen-donor-specific antibody and C4d: an orphan category in Banff classification with cytotoxic T and natural killer cell infiltration. *Am J Transplant*. 2023;23:464-74. doi: 10.1016/j.ajt.2022.12.018.
25. Liu W, Zhao J, Kang ZY, Xiao YL, Yang L, Liu C, Li DH. De novo donor-specific HLA antibodies reduce graft survival rates and increase the risk of kidney transplant rejection: A single-center retrospective study. *Transpl Immunol*. 2021;68:101430. doi: 10.1016/j.trim.2021.101430.
26. Wan SS, Chadban SJ, Watson N, Wyburn K. Development and outcomes of de novo donor-specific antibodies in low, moderate, and high immunological risk kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2020;20(5):1351-64. doi: 10.1111/ajt.15754.
27. López del Moral C., Wu K., Naik M., Osmanodja B., Akifova A., Lachmann N, et al. Predictors of graft

- failure after first detection of de novo donor-specific HLA antibodies in kidney transplant recipients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2024;39(1):84–94. doi: 10.1093/ndt/gfad149.
28. López del Moral C, Wu K, Naik M, Osmanodja B, Akifova A, Lachmann N, et al. The natural history of de novo donor-specific HLA antibodies after kidney transplantation. *Front Med*. 2022; 9:943502. doi: 10.3389/fmed.2022.943502.
 29. Zhang R. Donor-Specific Antibodies in Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(1):182-192. doi: 10.2215/CJN.00700117.
 30. Novotný M, Kment M, Viklický O. Antibody-mediated rejection of renal allografts: diagnostic pitfalls and challenges. *Physiol Res*. 2021;70(Suppl4):S551-S565. doi: 10.33549/physiolres.934801.
 31. Zhang H, Zheng C, Li X, Fu Q, Li J, Su Q, et al. Diagnostic Performance of Donor-Derived Plasma Cell-Free DNA Fraction for Antibody-Mediated Rejection in Post Renal Transplant Recipients: A Prospective Observational Study. *Front Immunol*. 2020;11:342. doi: 10.3389/fimmu.2020.00342.
 32. Akifova A, Budde K, Oellerich M, Beck J, Bornemann-Kolatzki K, Schütz E, et al. Perspective for Donor-Derived Cell-Free DNA in Antibody-Mediated Rejection After Kidney Transplantation: Defining Context of Use and Clinical Implications. *Transpl Int*. 2024;37:13239. doi: 10.3389/ti.2024.13239.
 33. Tian Y, Frischknecht L, Mallone A, Rössler F, Schachtner T, Nilsson J. Evaluation of de novo donor specific antibodies after kidney transplantation in the era of donor-derived cell-free DNA. *Front Immunol*. 2025;15:1530065. doi: 10.3389/fimmu.2024.1530065.
 34. Callemeyn J, Lamarthée B, Koenig A, Koshy P, Thauinat O, Naesens M. Allorecognition and the spectrum of kidney transplant rejection. *Kidney Int* 2022;101:692-710. doi: 10.1016/j.kint.2021.11.029.
 35. Loupy A, Haas M, Roufosse C, Naesens M, Adam B, Afrouzian M, et al. The Banff 2019 Kidney Meeting Report (I): Updates on and clarification of criteria for T cell- and antibody-mediated rejection. *Am J Transplant*. 2020;20:2318–31. doi: 10.1111/ajt.15898.
 36. O'Leary JG, Kaneku H, Banuelos N, Jennings LW, Klintmalm GB, Terasaki PI. Impact of IgG3 Subclass and C1q-Fixing Donor-Specific HLA Alloantibodies on Rejection and Survival in Liver Transplantation. *Am J Transpl*. 2015;15:1003–13. doi: 10.1111/ajt.13153.
 37. Lefaucheur C, Viglietti D, Bentelejewski C, Duong van Huyen J-P, Vernerey D, Aubert O, et al. IgG Donor-Specific Anti-Human HLA Antibody Subclasses and Kidney Allograft Antibody-Mediated Injury. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27 (1):293–304. doi: 10.1681/ASN.2014111120.
 38. Short S, Lewik G, Issa F. An Immune Atlas of T Cells in Transplant Rejection: Pathways and Therapeutic Opportunities. *Transplantation*. 2023;107(11):2341-2352. doi: 10.1097/TP.0000000000004572.
 39. Krupickova L, Fialova M, Novotny M, Svachova V, Mezerova K, Cecrdlova E, et al. Chemokine Profiles Are Affected in Serum of Patients with Acute Rejection of Kidney Allograft. *Mediators Inflamm*. 2021;2021:5513690. doi: 10.1155/2021/5513690.
 40. Zhang H, Li Z, Li W. M2 Macrophages Serve as Critical Executor of Innate Immunity in Chronic Allograft Rejection. *Front Immunol*. 2021;12:648539. doi: 10.3389/fimmu.2021.648539.
 41. Pardali E, Sanchez-Duffhues G, Gomez-Puerto MC, Ten Dijke P. TGF- β -Induced Endothelial-Mesenchymal Transition in Fibrotic Diseases. *Int J Mol Sci*. 2017;18(10):2157. doi: 10.3390/ijms18102157.
 42. Taniguchi R, Ohashi Y, Lee JS, Hu H, Gonzalez L, Zhang W, et al. Endothelial Cell TGF- β (Transforming Growth Factor-Beta) Signaling Regulates Venous Adaptive Remodeling to Improve Arteriovenous Fistula Patency. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022;42(7):868-83. doi: 10.1161/ATVBAHA.122.317676.
 43. Berger M, Baliker M, Van Gelder T, Böhmig GA, Mannon RB, Kumar D, et al. Chronic Active Antibody-mediated Rejection: Opportunity to Determine the Role of Interleukin-6 Blockade. *Transplantation*. 2024;108(5):1109-14. doi: 10.1097/TP.0000000000004822.
 44. Jordan SC, Ammerman N, Huang E, Vo A. Importance of IL-6 inhibition in prevention and treatment of antibody-mediated rejection in kidney allografts. *Am J Transplant*. 2022;22:28–37. doi: 10.1111/ajt.17207.
 45. Chandran S, Leung J, Hu C, Laszik ZG, Tang Q, Vincenti FG. Interleukin-6 blockade with tocilizumab increases Tregs and reduces T effector cytokines in renal graft inflammation: a randomized controlled trial. *Am J Transplant*. 2021;21(7):2543–54. doi: 10.1111/ajt.16459.
 46. Eskandari SK, Gaya da Costa M, Faria B, Petr V, Azzi JR, Berger SP, et al. An interleukin 6-based genetic risk score strengthened with interleukin 10 polymorphisms associated with long-term kidney allograft outcomes. *Am J Transplant*. 2022;22 (Suppl 4):45–57. doi: 10.1111/ajt.17212.
 47. Nicosia M, Fairchild RL, Valujskikh A. Memory T Cells in Transplantation: Old Challenges Define New

- Directions. *Transplantation*. 2020;104(10):2024-34. doi: 10.1097/TP.0000000000003169.
48. *Novacescu D, Latcu SC, Bardan R, Daminescu L, Cumpanas AA*. Contemporary Biomarkers for Renal Transplantation: A Narrative Overview. *J Pers Med*. 2023;13(8):1216. doi: 10.3390/jpm13081216.
 49. *Salvadori M, Rosati A, Rosso G*. Evolving Biomarkers in Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2024;5(3):116-128. doi: 10.3390/transplantation5030012.
 50. *Lazarou C, Moysidou E, Christodoulou M, Lioulios G, Sampani E, Dimitriadis C, et al*. Non-Invasive Biomarkers for Early Diagnosis of Kidney Allograft Dysfunction: Current and Future Applications in the Era of Precision Medicine. *Medicina (Kaunas)*. 2025; 61(2):262. doi: 10.3390/medicina61020262.
 51. *Guzzi F, Cirillo L, Buti E, Becherucci F, Errichiello C, Roperto RM, et al*. Urinary Biomarkers for Diagnosis and Prediction of Acute Kidney Allograft Rejection: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*.2020;21(18):6889. doi: 10.3390/ijms21186889.
 52. *Lim JH, Chung BH, Lee SH, Jung HY, Choi JY, Cho JH, et al*. Omics-based biomarkers for diagnosis and prediction of kidney allograft rejection. *Korean J Intern Med*.2022;37:520-33. doi: 10.3904/kjim.2021.518.
 53. *Seo JW, Lee YH, Tae DH, Park SH, Moon JY, Jeong KH, et al*. Non-Invasive Diagnosis for Acute Rejection Using Urinary mRNA Signature Reflecting Allograft Status in Kidney Transplantation. *Front Immunol*. 2021;12:656632. doi: 10.3389/fimmu.2021.656632. Erratum in: *Front Immunol*. 2022;12:825243. doi: 10.3389/fimmu.2021.825243.
 54. *Heng B, Ding H, Ren H, Shi L, Chen J, Wu X, et al*. Diagnostic Performance of Fas Ligand mRNA Expression for Acute Rejection after Kidney Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*.2016; 11(11):e0165628. doi: 10.1371/journal.pone.0165628.
 55. *Song Y, Wang Y, Wang W, Xie Y, Zhang J, Liu J, et al*. Advancements in noninvasive techniques for transplant rejection: from biomarker detection to molecular imaging. *J Transl Med*. 2025;23(1):147. doi: 10.1186/s12967-024-05964-4.
 56. *Oellerich M, Sherwood K, Keown P, Schütz E, Beck J, Stegbauer J, et al*. Liquid biopsies: donor-derived cell-free DNA for the detection of kidney allograft injury. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17(9):591-603. doi: 10.1038/s41581-021-00428-0.
 57. *Suthanthiran M*. Urine as liquid gold: the transcriptional landscape of acute rejection defined by urinary cell mRNA profiling of kidney allograft recipients. *Curr Opin Organ Transplant*. 2023;28(2):117-25. doi: 10.1097/MOT.0000000000001051.
 58. *O'Connell PJ, Zhang W, Menon MC, Yi Z, Schröppel B, Gallon L, et al*. Biopsy Transcriptome Expression Profiling to Identify Kidney Transplants at Risk of Chronic Injury: A Multicentre, Prospective Study. *Lancet*. 2016;388:983-93. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30826-1.
 59. *Shaw BI, Villani V, Kesseli SJ, Nobuhara C, Samoylova ML, et al*. A Historical Cohort in Kidney Transplantation: 55-Year Follow-Up of 72 HLA-Identical, Donor-Recipient Pairs. *J Clin Med*. 2021;10(23):5505. doi: 10.3390/jcm10235505.
 60. *Leng Q, Ma M, Tang Z, Jiang W, Han F, Huang Z*. Assessing donor kidney function: the role of CIRBP in predicting delayed graft function post-transplant. *Front Immunol*. 2025;15:1518279. doi: 10.3389/fimmu.2024.1518279.
 61. *Nusschag C, Benning L, Göth D, Mahler C, Kälble F, Speer C, et al*. Proenkephalin A 119-159 as a Novel Biomarker for Early Detection of Delayed Graft Function After Kidney Transplantation: FR-OR66. *J Am Soc Nephrol*. 2023;34(11S): 47. doi: 10.1681/ASN.20233411S147c.
 62. *Koukoulaki M., Kitsiou V., Balaska A., Pistolas D., Loukopoulos I., V. Drakopoulos V, et al*. Immunologic Prognostic Factors of Renal Allograft Survival. *Transplantation Proceedings*.2014;46(9):3175-8. doi: 10.1016/j.transproceed.2014.10.031.
 63. *Hart A, Schladt DP, Matas AJ, Itzler R, Israni AK, Kasiske BL*. Incidence, risk factors, and long-term outcomes associated with antibody-mediated rejection - The long-term Deterioration of Kidney Allograft Function (DeKAF) prospective cohort study. *Clin Transplant*. 2021;35(7):e14337. doi: 10.1111/ctr.14337.
 64. *Paquette FX, Ghassemi A, Bukhtiyarova O, Cisse M, Gagnon N, Della Vecchia A, et al*. Machine Learning Support for Decision-Making in Kidney Transplantation: Step-by-Step Development of a Technological Solution. *JMIR Med Inform*. 2022;10(6):e34554. doi: 10.2196/34554.
 65. *Mizera J, Pondel M, Kepinska M, Jerzak P, Banasik M*. Advancements in Artificial Intelligence for Kidney Transplantation: A Comprehensive Review of Current Applications and Predictive Models. *J Clin Med*. 2025;14(3):975. doi: 10.3390/jcm14030975.
 66. *Naqvi SAA, Tennankore K, Vinson A, Roy PC, Abidi SSR*. Predicting Kidney Graft Survival Using Machine Learning Methods: Prediction Model Development and Feature Significance Analysis Study. *J Med Internet Res*. 2021;23:e26843. doi: 10.2196/26843.

67. *Heidt S, Kramer CSM, Haasnoot GW, Schmidt AH, Zoet YM, Claas FHJ, Vogelaar S.* Introduction of the donor centre virtual crossmatch in Eurotransplant. *HLA.* 2024;104(2):e15653. doi: 10.1111/tan.15653.
68. *Klein A, Kosinski L, Loupy A, Frey E, Stegall M, Helanterä I, Newell K, Meier-Kriesche HU, Mannon RB, Fitzsimmons WE;* Transplant Therapeutics Consortium. Comparing the prognostic performance of iBOX and biopsy-proven acute rejection for long-term kidney graft survival. *Am J Transplant.* 2024;24(10):1784-1793. doi: 10.1016/j.ajt.2024.04.004
69. *Salaün A, Knight S, Wingfield L, Zhu T.* Predicting graft and patient outcomes following kidney transplantation using interpretable machine learning models. *Sci Rep.* 2024;14(1):17356. doi: 10.1038/s41598-024-66976-0. PMID: 39075081.
70. *He J, Liu P, Cao L, Su F, Li Y, Liu T, Fan W.* A machine learning-based nomogram for predicting graft survival in allograft kidney transplant recipients: a 20-year follow-up study. *Front Med (Lausanne).* 2025;12:1556374. doi: 10.3389/fmed.2025.1556374.
71. *Bakar KS, Teixeira-Pinto A, Gately R, Boroumand F, Lim WH, Wong G.* Dynamic prediction of kidney allograft and patient survival using post-transplant estimated glomerular filtration rate trajectory. *Clin Kidney J.* 2024;17(11):sf314. doi: 10.1093/ckj/sf314.
72. *Erdoğan Ş, Şengül Ş.* Immunologic Risk Assessment before Kidney Transplantation: An Update. *Turk J Nephrol.*2019;28(3):216-24. doi: 10.5152/turkjnephrol.2019.3513.
73. *Pratschke J, Dragun D, Hauser IA, Horn S, Mueller TF, Schemmer P, et al.* Immunological risk assessment: The key to individualized immunosuppression after kidney transplantation. *Transplant Rev (Orlando).*2016;30(2):77-84. doi 10.1016/j.trre.2016.02.002.