



ИСТОРИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

М.М. Каабак¹, Б.И. Яремин^{1, 2, 3}

¹Московский медицинский университет «Реавиз», Краснобогатырская ул., д. 2, стр. 2, Москва, 107564, Россия

²Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Большая Сухареvская пл., д. 3, г. Москва, 129090, Россия

³Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Россия

Резюме. Статья посвящена истории становления трансплантации почки как медицинской технологии, охватывающей три ключевых этапа: период осознания, формирования и становления. В работе подробно рассмотрены эволюция представлений о функции почек, начиная с древних времен, и развитие методов заместительной почечной терапии, включая диализ и первые эксперименты по трансплантации. Особое внимание уделено вкладу ученых и хирургов, таких как Эмерих Каррель, Юрий Вороной и Джозеф Мюррей, в разработку хирургических техник и преодоление иммунологических барьеров. Описаны ключевые достижения в области консервации органов, тканевой иммунологии и иммуносупрессии, которые сделали возможными успешные аллотрансплантации. Отдельно освещена история развития трансплантологии в России, включая первые эксперименты В.П. Демикова и успешные клинические операции под руководством Б.В. Петровского. Статья подчеркивает, что современная трансплантация почки является результатом многовековых усилий множества исследователей, чьи работы заложили основы для спасения тысяч жизней.

Ключевые слова: Трансплантация почки [D007682]; История медицины [D006666]; Заместительная почечная терапия [D012078]; Диализ [D003968]; Иммуносупрессия [D007165]; Сохранение тканей и органов [D014001]; Трансплантационная иммунология [D014181]; Аллотрансплантаты [D000437]; Ксенотрансплантация [D020170]; Гистосовместимость [D006660]; Трансплантация, гомологичная [D014181].

Конфликт интересов. Б.И. Яремин является ответственным секретарём редакционной коллегии журнала, М.М. Каабак является членом редакционной коллегии журнала. В принятии решения о публикации работы участия не принимали.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Каабак М.М., Яремин Б.И. История трансплантации почки. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2025;15(1):150-170. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.1.OZOZ.1>

HISTORY OF KIDNEY TRANSPLANTATION

Mikhail M. Kaabak¹, Boris I. Yaremin^{1, 2, 3}

¹Moscow Medical University "Reaviz", 2, Krasnobogatyrskaya str., building 2, Moscow, 107564, Russia

²N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, 3 Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russia

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia

Abstract. The article is devoted to the history of kidney transplantation as a medical technology, covering three key stages: the period of awareness, formation, and establishment. The work thoroughly examines the evolution of understanding kidney function, starting from ancient times, and the development of renal replacement therapies, including dialysis and early transplantation experiments. Special attention is paid to the contributions of scientists and surgeons such as Emerich Ullmann, Alexis Carrel, Yuriy Voronoy, and Joseph Murray in developing surgical techniques and overcoming immunological barriers. Key achievements in organ preservation, tissue immunology, and immunosuppression, which made successful allotransplantations possible, are described. The history of transplantology in Russia is separately highlighted, including the early experiments of V.P. Demikhov and successful clinical operations under the guidance of B.V. Petrovsky. The article emphasizes that modern kidney transplantation is the result of centuries of efforts by numerous researchers whose work laid the foundation for saving thousands of lives.

Keywords: Kidney Transplantation [D007682]; History of Medicine [D006666]; Renal Replacement Therapy [D012078]; Dialysis [D003968]; Immunosuppression [D007165]; Tissue and Organ Preservation [D014001]; Transplantation Immunology [D014181]; Allografts [D000437]; Xenotransplantation [D020170]; Histocompatibility [D006660]; Transplantation, Homologous [D014181].

Competing interests. B.I. Yaremin is the executive secretary of the editorial board of the journal, M.M. Kaabak is a member of the editorial board of the journal. They did not take part in the decision to publish the work.

Financing. The study was conducted without sponsorship.

Cite as: Kaabak M.M., Yaremin B.I. History of Kidney Transplantation. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2025;15(1):150-170. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.1.OZOZ.1>



Любая история становления новой хирургической технологии написана множеством людей, которые искали и иногда по наитию вносили вклад, который порой стоит больше тех, кому довелось всё-таки стать первыми. Трансплантация почки не была продумана и разработана одним человеком, многие авторы и школы в разных странах мира развивали технологии лечения заболеваний почек и тем самым приблизили появление того стабильного и эффективного вида медицинской помощи, которым является трансплантация почки сегодня. Их жизни, их беспрецедентные усилия позволяют сохранять и продлевать тысячи жизней.

В развитии любой медицинской технологии можно выделить три принципиальных этапа - период осознания, период формирования, период становления.

Период осознания

Эволюция представления о строении и функции почки

Древнее описание почек можно найти в египетском папирусе, датированном 1550 годом АС и открытом немецким египтологом Георгом Эберсом (1837-1989). Он содержал наблюдения, сделанные древними врачами, и иллюстрации человеческих мумий с кистами и камнями в почках. В ходе обрядов мумификации древние египтяне удаляли все органы из тела, кроме сердца и почек. Считалось, что почка является средством суда в загробной жизни. Эту веру разделяли евреи Египта и описали в Древней Греции. Считалось, что две почки символизируют добро и зло; правая почка даёт человеку хороший совет, а левая почка – плохой. В загробной жизни почки и сердце будут исследоваться, чтобы решить судьбу души. Похожая концепция встречается в традиционной китайской медицине, где две почки символизируют баланс и гармонию, удерживают Инь и Ян тела, определяют жизнь и смерть и являются резервуаром энергии.

Древнегреческий врач Гиппократ Косский (460-370 до н.э.) также описал заболевания и состояния почек и мочевого пузыря в своем *Corpus Hippocraticum*. Аристотель (387-322 до н.э.) описал анатомию почек человека на основе эмпирических наблюдений за рыбами и птицами. Гален Пергамский (130-201 гг. н.э.), один из самых известных греческих врачей и хирург императоров и гладиаторов, был первым, кто заметил, что основной функцией почек является выработка мочи. Он даже выдвинул идею, что почки функционируют как фильтр.

Несколько столетий спустя Орибасий (326-403 гг. н.э.), врач римского императора Юлиана Отступника, описал функцию почек в *Collectiones Medicae*. Он попытался описать почечное кровообращение,

заявив, что почки поглощают мочу из крови, а также выделил мочеточники и уретру.

Феофил Протоспатарий (VI-VII в. AD) считался самым важным уроскопистом Византийской империи; даже император Ираклий хотел, чтобы он был придворным врачом. Ранние уроскописты исследовали мочу на цвет, мутность и осадок, чтобы диагностировать аномалии почек и мочевыводящих путей. По мере развития этой практики с помощью уроскопии также диагностировались такие состояния, как диабет, беременность и печёночная недостаточность. Теофил Протоспатарий написал *De Urinis* («О моче»), небольшую книгу, описывающую результаты исследования мочи и проблемы с почками у пожилых людей. Эти описания и практики использовались преподавателями западной медицины более 500 лет в известных медицинских школах, таких как *Schola Medica Salernitana* в Салерно, Италия.

Одним из самых выдающихся врачей в истории был Абу Али аль-Хусейн ибн-Абдулла ибн Сина, который жил в Персии с 980 по 1037 год нашей эры. Он вобрал в себя медицинские знания своих предшественников в древней Персии и Греции и расширил их собственными исследованиями. Его особое внимание уделялось анатомии брюшной полости и описанию пищеварительного аппарата и связанных с ним органов. Ибн Сина утверждал, что печень является основным метаболическим органом, и что продукты её деятельности фильтруются и выводятся почками в виде мочи. Он предположил, что, поскольку печень косвенно способствует выработке мочи, анализ мочи также может указывать на здоровье печени. Свои наблюдения он обобщил в знаменитом «Каноне медицины».

В эпоху Возрождения произошло много прорывов в анатомии и медицине. Андреас Везалий (1514-1564), считающийся отцом анатомии, записал 200 рисунков анатомических структур, включая почку, в своем шедевре *De Humani Corporis Fabrica*. В Болонье Марчелло Мальпиги (1628-1694), который ввел микроскопическую анатомию, написал и иллюстрировал документы об анатомическом строении почки. Мальпиги идентифицировал клубочки и почечные канальцы. Другие микроскопические структуры почек были идентифицированы позже Якобом Генле (1809-1885) и Уильямом Боуменом (1816-1892), которые сделали точные рисунки и подробные описания гистологических наблюдений за почками животных и человека.

Около 1820 года достижения в области клинической медицины были достигнуты Томасом Ходжкином (1798-1866), Томасом Аддисоном (1793-1860) и Ричардом Брайтом (1789-1858). Они внесли большой вклад в область нефрологии, работая в больнице Гая в Лондоне. Ричард Брайт, считающийся отцом современной нефрологии, организовал в больнице исследовательское отделение, где проводил

аутопсии и описывал симптомы заболеваний почек. Первоначальное выделение болезней почек как независимого от других медицинских состояний заболевания многие приписывают книге Ричарда Брайта «Отчеты о медицинских случаях», вышедшей в 1827 году, в которой подробно описывались особенности и последствия болезни почек. В течение последующих 100 лет термин «болезнь Брайта» использовался для обозначения любого типа заболевания почек. Результаты исследований Брайта привели к широкому распространению практики анализа мочи на белок – одного из первых диагностических тестов в медицине. Изучение болезней почек продолжилось благодаря описанию Уильямом Хаушипом Дикинсоном острого нефрита в 1875 году и открытию Фредериком Акбаром Махомедом связи между болезнями почек и гипертонией в 1870-х годах. В XX веке такие исследователи, как Гомер Смит, раскрыли основную физиологию почек. Результаты исследований Смита привели к созданию важных методов лечения различных заболеваний почек.

В области физиологии Клод Бернар (1813–1878) описал как клетки организма сохраняют свою функцию благодаря постоянству среды, находящейся в окружающем внеклеточном жидкостном пространстве. Это состояние было названо *Milieu Intérieur* (внутренняя среда), теперь известное как гомеостаз и получившее развитие в трудах американского физиолога Уолтера Брэдфорда Кэннона (1871–1945).

В начале XX века все ещё не было ясно как секреция и реабсорбция могут происходить одновременно через эпителий почечных канальцев – теорию, которую Артур Робертсон Кушни защищал в своей монографии «Секреция мочи», опубликованной в 1917 году. Он также выяснил, что кислоты обнаруживаются в моче людей и других плотоядных животных, тогда как у травоядных моча была щелочной, если их не кормили белковой диетой.

Несомненно, развитие теории о строении и функции почек сформировало базу для последующей их трансплантации.

Идея заместительной почечной терапии и диализа

Острая и хроническая почечная недостаточность, которая может привести к смерти, если её не лечить в течение нескольких дней или недель, известна с древних времён. В раннем Риме и позже, в средние века, лечение уремии включало использование горячих ванн, усиленного потоотделения, кровопускание и клизмы.

Первые научные описания идеи диализа датируются XIX веком и исходят от шотландского химика Томаса Грэма, который стал известен как «отец диализа». Сначала осмос и диализ стали популярны как методы, позволяющие отделять растворённые ве-

щества или удалять воду из растворов через полупроницаемые мембраны в условиях лаборатории. Значительно опередив свое время, Грэм указал в своей работе на потенциальное использование этих процедур в медицине.

В 1913 году Абель, Раунтри и Тернер в эксперименте диализировали наркотизированных животных, направляя их кровь за пределы тела через трубки из полупроницаемых мембран, изготовленных из коллодия – материала на основе целлюлозы. Невозможно с уверенностью сказать, намеревались ли Абель и его коллеги с самого начала использовать эту процедуру для лечения почечной недостаточности. Георг Хаас провёл диализ первого пациента с почечной недостаточностью в Гиссенском университете летом 1924 года после серии подготовительных экспериментов. К 1928 году Хаас провёл диализ ещё шести пациентам, ни один из которых не выжил, вероятно, из-за критического состояния и недостаточной эффективности диализного лечения.

Осенью 1945 года Виллем Кольфф из Нидерландов использовал разработанную им вращающуюся барабанную почку для проведения недельного диализного лечения 67-летнего пациента, поступившего в больницу с острой почечной недостаточностью. Впоследствии пациент был выписан с нормальной функцией почек. Во вращающейся барабанной почке Кольффа использовались мембранные трубки, изготовленные из нового материала на основе целлюлозы, целлофана. Во время лечения заполненные кровью трубки были обернуты вокруг деревянного барабана, который вращался в растворе диализата.

В клинике Питера Брента Бригама в Бостоне эти машины были модифицированы и как искусственная почка Кольффа-Бригама в период с 1954 по 1962 год были отправлены из Бостона в 22 больницы по всему миру. Почка Кольффа-Бригама во время Корейской войны позволила улучшить среднюю выживаемость солдат, страдающих посттравматической почечной недостаточностью. В 1947 году Нильс Алвалл разработал модифицированный диализатор, который мог выполнять необходимую комбинацию диализа и ультрафильтрации лучше, чем оригинальная почка Кольффа. Целлофановые мембраны, используемые в этом диализаторе, выдерживают более высокое давление благодаря их расположению между двумя защитными металлическими решетками. Все мембраны находились в герметично закрытом цилиндре, что позволяло создавать различные соотношения давлений.

Важным технологическим решением было создание Белдингом Скрибнером в 1960 году в США шунтов. Этот новый метод обеспечил относительно простой способ доступа к системе кровообращения пациента, который можно было использовать в тече-

ние нескольких месяцев, а это означает, что пациентов с хронической болезнью почек впервые можно было лечить с помощью диализа. Шунт находился на небольшой пластине, которая прикреплялась к телу пациента, например к руке. Одну тefлоновую канюлю хирургическим путём имплантировали в вену, а другую – в артерию. Вне тела канюли соединились в петлю, шунт. Во время диализа шунт открывался и прикреплялся к диализатору. Дальнейшее развитие привело к появлению в 1962 году улучшенных шунтов, полностью изготовленных из гибких материалов. Тем не менее, самый решающий прорыв в области сосудистого доступа произошёл в 1966 году благодаря Майклу Брешиа и Джеймсу Чимино, разработавших идею нативной артериовенозной фистулы. Эта разработка позволила проводить длительное лечение пациентов с хронической почечной недостаточностью. Весной 1960 года Скрибнер имплантировал шунт американцу Клайду Шилдсу в Сиэтле. Шилдс стал первым хроническим пациентом, находящимся на гемодиализе, и лечение диализом позволило ему прожить ещё одиннадцать лет, прежде чем он умер от болезни сердца. Эти успехи заложили благодатную основу для первой в мире программы хронического гемодиализа, которая в последующие годы была создана в Сиэтле.

Таким образом были сформированы представления об острой и хронической почечной недостаточности и появилось осознание необходимости замещения утраченной почечной функции.

Период формирования

Неудачные эксперименты

Экспериментальная база трансплантаций почки основана на исследованиях физиолога Зигмунда фон Экснера (1846–1926) и его сына, хирурга Альфреда фон Экснера-Эвартена (1875–1931). Однако оба потерпели неудачу из-за проблемы сосудистого анастомоза. Ещё в 1895 году они проводили эксперименты на кроликах в Институте физиологии в Вене.

Альфред фон Декастелло-Рехтвер (1872–1960) участвовал в подобных попытках в 1899 году, независимо от Экснера. Фон Декастелло проводил аллотрансплантацию на собаках, также используя сосудистый шов, разработанный Пайром. Почки вырабатывали мочу, богатую альбумином. Из-за несостоятельности анастомоза животное погибло через 40 часов в результате кровотечения в брюшную полость.

Удачный эксперимент

История экспериментальной трансплантации почки начинается 7 марта 1902 года в зале заседаний Общества врачей в Вене. Австро-венгерский хирург Эмерих Ульман (1861–1937) сообщает о пересадке собачьей почки из её первоначального положения

на шею. Анастомоз почечных артерий был сформирован с сонной артерией, почечная вена была анастомозирована с *v. jugularis externa*. Конец мочеточника был открыт наружу на шею животного и выделял мочу в течение 5 дней до смерти животного. Для анастомоза Ульман использовал небольшие магнелиевые трубки – распространённый в то время способ соединения сосудов. Живая собака была продемонстрирована в большом лекционном зале Венского общества врачей, а оригинальная лекция Ульмана была опубликована в «Венском клиническом еженедельнике» 13 марта 1902 года. В том же году, 27 июня 1902 года, он также выполнил первую ксенотрансплантацию, пересадив почки собаки козе. Хирург Рудольф Штих (1875–1960) первым в Германии воспроизвёл эксперименты на животных по сосудистому анастомозу Карреля и Жабуле с 1907 года. Между 1909 и 1910 годами берлинский хирург Эрнст Унгер (1875–1938) выполнял пересадку почек между собаками разных пород. К 1910 году Унгер выполнил более 100 трансплантаций. Он пересаживал почки на шею, а также подвздошные сосуды. Многие из этих трансплантатов (в том числе и аллогенные) поначалу работали, но все они через какое-то время погибали.



Рисунок 1. Эмерих Ульман. Из коллекции Венского медицинского университета. По Hatzinger, M., Stastny, M., Grützmacher. <https://doi.org/10.1007/s00120-016-0205-3>

Figure 1. Emerich Ullmann. From the collection of the Medical University of Vienna. After Hatzinger, M., Stastny, M., Grützmacher. <https://doi.org/10.1007/s00120-016-0205-3>

Алексис Каррель (1873–1944) начал эксперименты по оптимизации сосудистого шва с целью выполнения сложных трансплантаций органов в Лионе (Франция) в 1901 году. Из-за политической позиции и участия в экспертизе исцеления Марии Байи в Лурде, вызвавшего скандал, Каррель был вынужден покинуть Лион, переехать в Париж, оттуда – в Монреаль, оттуда – в Чикагский университет, а оттуда – в Университет Джонса Хопкинса и в Институт Рокфеллера. Именно это обессмертило его имя, так как в США он нашёл двух соавторов. С Чарльзом Гатри (1880–1963) он обнаружил, что искусственное охлаждение органов может уменьшить обмен веществ и, таким образом, сохранить органы на более длительный срок, с ним же он детально отработал технику прецизионного сосудистого шва. В 1908 году, когда Каррель аностомозировал сердце собаки с шейными сосудами другой собаки, он хотел лишь продемонстрировать практичность своих сосудистых швов. Тем не менее, он стал первым, кто пересади́л сердце в эксперименте, длившемся в течение 2 часов. С 1908 года он работал в Рокфеллеровском институте в Нью-Йорке вместе с Чарльзом Линдбергом (1902–1974), в частности над разработкой аппаратной перфузии донорских органов. В знак признания его новаторской медицинской работы в области разработки сосудистых швов, трансплантации сосудов и органов ему была присуждена Нобелевская премия по медицине в 1912 году. Успех Карреля в пересадке органов зависел не от нового метода наложения швов, а от использования тонких игл и шовного материала, его исключительного технического мастерства и его одержимости строгой асептикой.



Рисунок 2. Алексис Каррель ок. 1907 г. из коллекции Американской хирургической ассоциации. По По К.Ф. Баркеру, Д.Ф. Маркманну. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a014977>

Figure 2. Alexis Carrel ca. 1907, from the collection of the American Surgical Association. After K.F. Barker, D.F. Markmann. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a014977>

Алексис Каррель был бесспорно гениальным врачом и учёным, однако его взгляды по улучшению человеческой расы и искоренению преступности были ультраправыми, он показал себя евгеником, не отрицающим эвтаназию для улучшения человеческой расы. Его возвращение во Францию и работа в 1941–1944 гг. в Министерстве здравоохранения режима Виши при маршале Петене (1856–1951) привела к тому, что во многих западных странах в настоящее время к Каррелю применяют политику отмены, его имя вымарывают из учебников, переименовывают ранее названные в его честь улицы и площади. Оуждая такие взгляды Карреля, необходимо отметить, что он не был признан пособником нацизма, не был фашистом или антисемитом, не участвовал в опытах на людях и прочих преступлениях нацистского режима. Его вклад в развитие трансплантологии бесспорен.

Подобного рода эксперименты проводил и Е.Г. Черняховский в Киеве в 1914 г. В Херсоне Ю.Ю. Вороной в экспериментах на собаках пересаживал собственную почку животного на правую сторону шеи, почечные артерию и вену соединял с общей сонной артерией и наружной яремной веной. Пластику кожи осуществлял с помощью двух лоскутов, выкроенных таким образом, чтобы они прикрывали трансплантат; мочеточник выводил наружу. Аутотрансплантат почки у собаки, оперированной Ю.Ю. Вороным, хорошо прижился, почка правильно функционировала, давность пересадки к моменту демонстрации составляла более 6 месяцев.

Эксперименты продолжились, и выживаемость животных стала увеличиваться. С 1908 по 1914 год уролог Йоханнес Хенрикус Заайер (1876–1932) проводил дальнейшие эксперименты в Лейдене. Он в основном экспериментировал на сосудистом анастомозе, и его группа сообщила о выживаемости 6 лет у трансплантированной собаки. Исследовательская группа в Лионе под руководством Эжена Виллара (1868–1953) и Луи Тавернье (1878–1951) добилась выживания трансплантированной собаки до 68 дней при хорошей функции трансплантата. Из той же клиники Морель (1880–1960) и Папин (1881–1947), в продолжение исследований Карреля и Жабуле, экспериментировали с карамельным анастомозом вместо обычного сосудистого анастомоза из магниевых трубочек по Пайру. Этот анастомоз должен рассосаться сам в послеоперационном течении, так как он состоял из сахара. Кроме того, была разработана специальная методика имплантации мочеточника в мочевой пузырь, так называемая пластырная техника.

Ксенотрансплантация почки человеку

Первая ксенотрансплантация целой почки человеку была выполнена в 1906 году Матье Жабуле (1860–1913) в Лионе. Он пересадил почку свиньи 49-летней женщине, страдающей болезнью Брайта с прогрессирующей почечной недостаточностью. Орган изъяли за 3 часа до пересадки. Жабуле пересадил орган в сгиб левого локтя и анастомозировал почечные сосуды с плечевой артерией и *v. serhalica*. Трансплантат работал всего несколько часов, и пациентка погибла через 3 дня. В ходе расширенной ксенотрансплантации Жабуле пересадил почку козы в сгиб локтя 50-летней женщины. Жабуле трагически погиб в железнодорожной катастрофе в возрасте всего 53 лет, а Первая мировая война резко поставила крест на всех дальнейших исследованиях. Подобную попытку предпринял и Эмерих Ульман. Он пересадил свиную почку в сгиб левого локтя больного уреимией – к сожалению, безуспешно.

В 1910 году Унгер пересадил обе почки от борнеозской обезьяны 21-летней пациентке с прогрессирующей почечной недостаточностью. Он расположил трансплантат в подвздошной ямке пациентки, анастомозировал сегменты аорты и полый полости с сосудами бедра. Устье мочеточника, а также часть стенки мочевого пузыря он анастомозировал на бедро. Пациентка погибла через 32 часа от отёка лёгких, и Унгер пришёл к выводу, что между человеком и человекообразными обезьянами должен существовать некий биохимический барьер, который предотвратит неудачу трансплантации. Столь же неудачной, как и ксенотрансплантация Унгера, была пересадка почки обезьяны человеку берлинским хирургом Шёнштадтом (1880–1939) в 1913 году. Он пересадил орган на руку молодой девушке с почечной недостаточностью после отравления ртутью. Трансплантат произвёл всего несколько капель мочи, содержащей белок, а затем погиб. Пациентка скончалась через несколько часов после этой операции.



Рисунок 3. Матье Жабуле и коллеги (1903). По Hatzinger, M., Stastny, M., Grützmacher. <https://doi.org/10.1007/s00120-016-0205-3>
Figure 3. Mathieu Jaboulet and colleagues (1903). After Hatzinger, M., Stastny, M., Grützmacher. <https://doi.org/10.1007/s00120-016-0205-3>

Неудачные аллотрансплантации почки

В 1933 году была выполнена первая аллотрансплантация почки от посмертного донора, а в 1936 году она была опубликована в испанском журнале *El Siglo Medico*. Советский хирург Юрий Вороной (1895–1961) 3 апреля 1933 г. трансплантировал почку, изъятую из трупа 60-летнего мужчины через 6 часов после смерти от черепно-мозговой травмы, 26-летней пациентке с острой почечной недостаточностью, развившейся вследствие отравления сулемой. Почка была пересажена на переднемедиальную поверхность правого бедра в его средней трети на бедренные артерию и вену. Данная попытка имела многие факторы, приведшие к неудаче, – несовместимость по ABO, донор имел группу крови В+, реципиент О+, аллотрансплантат был под угрозой из-за остаточного риска острого отравления ртутью (в результате попытки самоубийства), которое вызвало почечную недостаточность реципиента. Аллотрансплантат не выделял мочи в течение 48 часов посттрансплантационной выживаемости пациента.

С трансплантированной почкой больная прожила двое суток. С помощью техники наложения сосудистых швов Карреля он пересадил трупную почку в сосуды правого бедра. Цель трансплантации состояла в том, чтобы преодолеть острую почечную недостаточность до тех пор, пока собственный орган пациента не восстановится. Вороной полагал, что блокада иммунной системы, вызванная отравлением ртутью, приведёт к лучшему принятию аллотрансплантата. После того, как почки первоначально восстановили диурез, после переливания крови развилась органная недостаточность, и пациентка умерла через 48 часов после операции. Безуспешной оказалась и пересадка трупной почки в 1945 г. американцами Эрнестом Карлом Ландштейнером (1917–2007) и Чарльзом Хафнагелем (1916–1989) на плечо пациента.



Рисунок 4. Ю.Ю. Вороной с коллегами. 1930 годы
Figure 4. Yu.Yu. Voronoi with colleagues. 1930s

ВРАЧЕБНОЕ ДЕЛО. № 9, 1950 г.

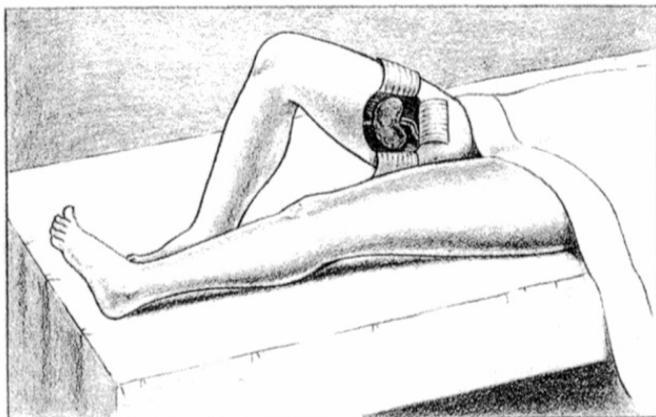


Рисунок 5. Схема операции Ю.Ю. Вороного
Figure 5. Operation diagram of Yu.Yu. Voronoi

Аллотрансплантации почки с временным эффектом
Реализуя описанную ранее концепцию, в Бостоне в 1945 году Дэвид Хьюм (1917-1973) пересади трупную почку в локтевую ямку пациента с острой почечной недостаточностью из-за септического шока. Трансплантированный орган функционировал в течение 4 суток и, таким образом, смог преодолеть острую почечную недостаточность и спасти пациента. Решающий технический прорыв произошёл с операцией американца Ричарда Х. Лоулера (1895-1982). 17 июня 1950 г. он выполнил первую операцию по пересадке почки, которая, по крайней мере, была временно успешной. 44-летней пациентки была трансплантирована почка пациента, который умер от цирроза печени. Трансплантат функционировал в течение 53 дней и был удалён хирургическим путём через 10 месяцев.

Великие французские хирурги с 1950 по 1953 год предприняли большую серию попыток трансплантации почки, обеспечивших кратковременную функцию. Рене Кюсс (1913-2006), Шарль ДюБост (1914-1991) и Жан Гамбургер (1909-1992) в Париже, а также Марсо Сервелль (1912-2002) в Страсбурге реализовывали программы параллельно. Некоторые органы были взяты у живых доноров, у которых они изымались из-за других заболеваний, или это были органы преступников, приговорённых к смертной казни. Первая трансплантация от живого родственника была выполнена в Париже в 1952 году Луи Мишоном (1892-1973). Это была попытка спасти жизнь, в ходе которой мать пожертвовала почку своему сыну, которому пришлось удалить единственную почку после падения с лестницы. Трансплантат функционировал в течение 23 дней, потом погиб, как и реципиент.



Рисунок 6. Французская техника трансплантации почки, Морис Ренар, Больница Неккер, 1952
Figure 6. French kidney transplant technique, Maurice Renard, Necker Hospital, 1952

В 1953 году французский хирург Жан Гамбургер (1909-1992) предпринял ещё одну попытку живого донорства почки у 16-летнего мальчика, который получил почку своей матери в больнице Necker в Париже. В 1955 г. Дэвид Хьюм (1917-1973) описал в общей сложности 9 неудачных аллогенных трансплантаций почек у человека в период с 1951 по 1953 гг. Органы были пересажены на бедро, так как Хьюм считал это место наиболее подходящим. Один пациент прожил чуть менее 6 месяцев, а у других четырёх пациентов почки возобновили работу. Среди прочего, 11 февраля 1953 года он пересади трупную почку 26-летнему врачу с хроническим гломерулонефритом. Тем не менее, французские хирурги создали технику трансплантации почки, применяющуюся и сегодня.

Первые успешные аллотрансплантации почки между братьями/сестрами

Используя французскую технику, профессор Джо-зеф Эдвард Мюррей (1919-2012) в больнице Питера Бента Брихама в Бостоне выполнил первую успешную пересадку почки, имевшую эффект в долгосрочной перспективе. 23.12.1954 г. он пересади почку братьям-близнецам Ричарду (1931-1963) и Рональду Херрикам (1931-2010). Бостонская группа использовала хирургическую технику, разработанную в Париже,

при которой трансплантат имплантировали в подвздошную ямку, а мочеточник – в мочевой пузырь. Почка возобновила свою функцию через 82 минуты ишемии и функционировала отлично. Чтобы предотвратить ротацию трансплантата, почку зафиксировали в своём положении швами, а косые мышцы живота и фасцию зашили. Операция длилась в общей сложности 3,5 часа. Пациент быстро восстановился после операции и основного заболевания и смог выписаться на 37-й день после операции. Вскоре пациент смог вернуться к работе и завести семью. Он прожил 9 лет с нормальной функцией трансплантата, а затем скончался от инфаркта миокарда. К апрелю 1958 года в Бостонской больнице было проведено ещё 6 пересадок таким же образом между монозиготными близнецами. Мюррей был удостоен Нобелевской премии по медицине в Стокгольме в 1990 году вместе с Доналлом Томасом (1920–2012) «За открытия в области трансплантации органов и клеток как клинического метода лечения». Гордон Мюррей (1894–1976) в Торонто провёл первую успешную трансплантацию у разнояйцевых близнецов в 1959 году. Для иммуносупрессии применяли низкодозную лучевую и стероидную терапию. Пациент умер от сердечной недостаточности через 20 лет.

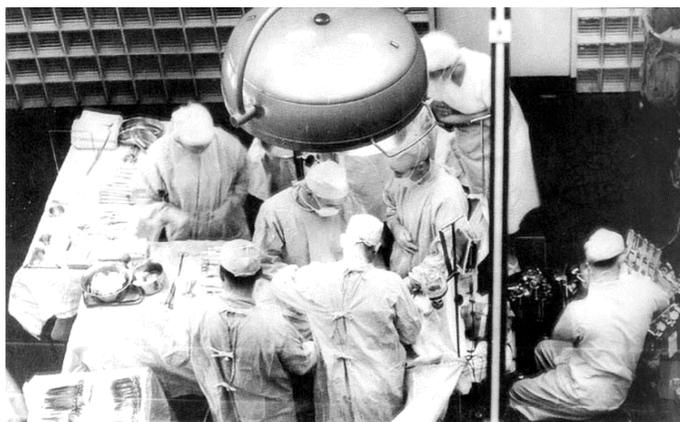


Рисунок 7. Первая трансплантация почки от живого родственного донора в клинике Бента Брихама. По К.Ф. Баркеру, Д.Ф. Маркманну. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a014977>

Figure 7. The first kidney transplant from a living related donor at the Bent Brigham Hospital. After K. F. Barker, D. F. Markmann. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a014977>

В 1960 году Рене Кюсс (1913–2006) и Марсель Легрейн (1923–2003) провели первые три успешные трансплантации между братьями и сестрами в Сюрене. Этому предшествовало тотальное облучение тела в общей дозе 400 Гр, облучение селезёнки и, в качестве профилактики надпочечниковой недостаточности, введение 50–75 мг кортизона в послеоперационном периоде. Несмотря на хорошую функцию почек, у пациента, у которого изначально была гипернефрома, развились прогрессирующие мета-

стазы в печень, и он умер через 4 месяца после операции. В 1962 году Рене Кюсс и его команда успешно провели первую трансплантацию между генетически неродственными людьми. Его вклад в становление трансплантации почек огромен. Ретроперитонеальное положение донорского органа, хирургические аспекты сосудистого анастомоза и введение иммуносупрессивной терапии для предотвращения удаления трансплантата являются его достижениями.

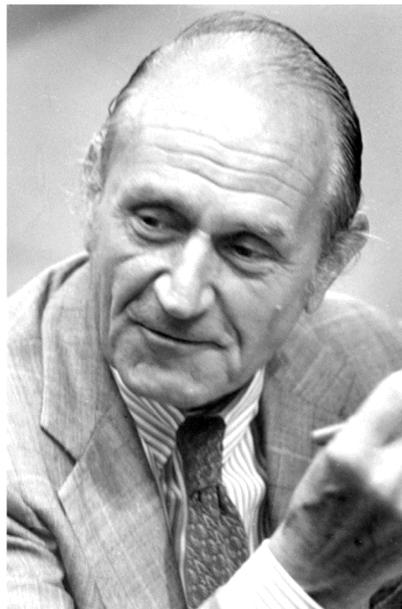


Рисунок 8. Рене Кюсс (1913–2006). По Hatzinger, M., Stastny, M., Grützmaier. <https://doi.org/10.1007/s00120-016-0205-3>

Figure 8. René Cuisse (1913–2006). After Hatzinger, M., Stastny, M., Grützmaier. <https://doi.org/10.1007/s00120-016-0205-3>

Период становления технологии

Методики консервации трансплантатов почек

Идея сохранения органов развилась из примитивной концепции экстракорпорального кровообращения, которая впервые появилась в 1812 году в монографии Сезара Жюльена Жана Ле Галлуа. Он предположил, что «если бы место сердца могло быть заменено насосом – и если бы для регулярного продолжения работы этого насоса можно было бы обеспечить достаточное количество артериальной крови, будь то естественной или искусственно сформированной, предполагая, что такое образование возможно, – тогда жизнь могла бы поддерживаться бесконечно в любой части». В 1849 году немецкий учёный Карл Эдуард Лебель описал в своей диссертации «Первые эксперименты по перфузии изолированных свиных почек», что ярко-красная артериальная кровь, перфузируемая через свиные почки, становилась тёмной и вязкой по мере прохождения через почечные вены. В 1885 году Макс фон Фрей и Макс Грубер сконструировали первую закрытую систему искусственного кровообращения, которая

имеет много общего с современными системами перфузии органов. В 1895 году Джейкобс создал аппарат двойного кровообращения, который использовал изолированное лёгкое в качестве оксигенатора и обеспечивал перфузию органа в течение нескольких часов. Эти ранние исследования привели к разработке экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) и последующей разработке перфузионных систем для сохранения органов.

Исторически кровь использовалась в качестве перфузата в ранних аппаратах. Для работы примитивных перфузионных аппаратов требовался большой запас крови, в результате чего объёма собственной крови животного было недостаточно. Люди пытались заменить собственную кровь животного кровью другого вида животных. Использование межвидовой крови было токсичным для трансплантата и приводило к его быстрому разрушению. Затем авторы разбавили собственную кровь животного обычным физиологическим раствором или раствором Рингера. Эти методы привели к развитию сильного отёка в органах, особенно в лёгком. Эти ранние исследования привели к осознанию ксеноиммунитета и разработке растворов для переливания крови.

В 1908 году Алексис Каррель перфузировал изолированные щитовидные железы кошек в аппарате Линдберга раствором Тирода, состоящим из глюкозы, ионов и 40-50% гомологичной сыворотки. Он обнаружил, что органы были жизнеспособны в течение 3-21 дня. Однако культивирование в течение 6 дней показало тенденцию к гиперплазии. В 1949 году Хоу и др. культивировали нормальные плаценты человека в химически определённой питательной среде. Плаценты сохраняли жизнеспособность не менее 14 дней, но строма претерпела значительные изменения в течение 3-х дней. Эти исследования продемонстрировали, что органы или ткани способны выживать вне организма в течение нескольких дней в нормотермических условиях в питательной среде. Первоначально органы подвергались перфузии при комнатной температуре. В 1876 году Бунге и Шмидеберг добавили в контур водяную баню для поддержания перфузионной крови при физиологических температурах. Позже учёные начали предполагать, что использование более низких температур может уменьшить повреждение органов во время перфузии за счёт снижения клеточного метаболизма. В 1960-х годах был проведён ряд экспериментов с охлаждённой разбавленной сывороткой или гепаринизированной кровью, и перфузия почек была увеличена с часов до суточной. Однако использование холодной крови также вызывало множество проблем, таких как спазм сосудов при пересадке почки.

В 1960-х годах почки успешно сохранялись в течение 3-5 дней путём непрерывной перфузии охлаждённой, насыщенной кислородом крови или плазмы. Однако этот метод требовал сложного и дорогостоящего оборудования, что ограничивало его доступность и чрезвычайно затрудняло транспортировку органов. В 1969 году Коллинз смог успешно сохранить собачьи почки на 12 часов, погрузив их в солевой раствор со льдом, а позже он ещё больше увеличил время хранения в холодильнике – до 30 часов – с помощью разработанного им же раствора. Этот простой метод сохранения органов был более экономичным и удобным для транспортировки, чем его предшественники. Появление статической холодной консервации (SCS) заменило методы динамической перфузии и стало стандартным методом сохранения органов.

Методы консервации (температура, аппаратура, условия перфузии и т.д.) и перфузионные растворы являются основными областями исследований в области сохранения органов.

В 1980 году раствор Коллинза был модифицирован за счёт непроницаемого состава и улучшенной химической стабильности. Решение Висконсинского университета (UW) было представлено в середине 1980-х годов и продолжает использоваться сегодня для консервации органов брюшной полости.

Тканевая иммунология и иммуносупрессия

Ключевыми отправными точками в формировании трансплантационной иммунологии стали открытие главного комплекса гистосовместимости (МНС), в частности, человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) в 1952 году Жаном Доссе, Барухом Бенасеррафом и Джорджем Снеллом, а также реакции отторжения трансплантата и иммуноtolерантности Питером Брайаном Медавара в 1944-1947 годах.

Индукция неонатальной толерантности, связанной с химеризмом, была продемонстрирована Биллингом, Брентом и Медавара в 1953 году. Вторая демонстрация состоялась в 1962-1962 годах. В 1963 г. удалось доказать, что аллотрансплантаты органов могут самостоятельно вызывать толерантность с помощью иммуносупрессии.

После того, как в 1944 году Медавар продемонстрировал, что отторжение является иммунологическим событием, логичным и неизбежным вопросом было как снизить интенсивность реакции отторжения трансплантата.

Оуэн, Медавар и Биллингем открыли феномен неонатальной толерантности, продемонстрировав, что можно предотвратить иммунный ответ на аллоантигены. Работы Доссе и других (Пейн, Ван Руд, Бодмер, Амос, Чеппеллини, Тerasаки, Бах и Батчелор) определили, что такое аллоантигены, а именно

главный комплекс гистосовместимости (МНС), который у человека называется HLA. Наконец, взрывной рост информации о том, как работает иммунная система, и дальнейшие исследования МНС привели к появлению концепции типирования тканей, гистосовместимости и перекрестного сопоставления. Исследования, проведенные в начале 1960-х годов, определили функцию лимфоцитов и определили отдельные роли Т-клеток (клеточный иммунитет) и В-клеток (гуморальный иммунитет). Были обнаружены Т-клеточный рецептор и иммуноглобулины, а также выяснена роль белков HLA в представлении антигенов к Т-клеткам (Turka, 2001) (Halloran & Gourishankar, 2001). Таким образом, чтобы воспрепятствовать этой сложной реакции, были предложены фармакологические агенты для контроля отторжения.

Основываясь на демонстрации в 1950 году, что воспалительные заболевания можно лечить стероидами надпочечников, естественно было предполагать использовать глюкокортикоиды для предотвращения тяжёлого воспаления отторжения трансплантата. Описания дополнили отчёт Мишона и Гамбургера о случае с живым донором из Франции и исследования на собаках, проведенные Мортенем Симонсеном из Дании и У. Джеймс Демпстер в Англии. Примечательно, что Хьюм лечил некоторых своих пациентов стероидами коры надпочечников. Из экспериментальных исследований уже было известно, что стероидная терапия незначительно смягчала первичное отторжение кожного трансплантата, даже замедляла ускоренное отторжение у предварительно чувствительных реципиентов.

В качестве второго компонента иммуносупрессии было предложено тотальное облучение тела. Эта идея была протестирована на кроликах в течение 1950–1951 годов с использованием кортизона. Оба метода продлевают приживаемость кожного трансплантата всего на несколько дней. Ни эти результаты, ни те, о которых сообщили Кэннон и Лонгмайр при применении кортизона в 1952 году с моделью трансплантации куриной кожи, не вызвали большой оптимизм. Достижение приобретённой неонатальной толерантности Биллингемом и соавторами в 1953 году значительно повысило интерес к трансплантации. Два года спустя Мейн и Прен попытались смоделировать у взрослых мышей среду, которая позволила приобрести неонатальную толерантность. Тремя этапами были: 1) нанесение ущерба иммунной системе с помощью супралетального тотального облучения всего тела; 2) замена его аллогенным костным мозгом (получение гематолимфоэзной химеры); 3) пересадка кожи от того же инбредного штамма, что и у донора костного мозга. Эксперименты были

успешными, летального исхода реакции «трансплантат-против-хозяина» можно избежать только при наличии «слабых» барьеров гистосовместимости.

Применяя стратегию химеризма при трансплантации почки собакам породы бигль в Куперстауне, Нью-Йорк, Манник и соавт. сообщили о хорошей функции почечного аллотрансплантата у реципиента, получившего супралетальное облучение, которому также вводили донорский костный мозг и который был химерой; животное прожило 73 дня, прежде чем умереть от пневмонии.

Оказавшись в тупике, специалисты по трансплантации костного мозга и цельных органов пошли разными путями. Трансплантация костного мозга зависела априори от классической индукции приобретённой толерантности, связанной с химеризмом, определённой в самом начале Биллингемом, Брентом и Медавара в неонатальной модели. Несмотря на тот факт, что могли быть использованы только доноры с высокой гистосовместимостью, клинический успех приживления костного мозга был достигнут в 1963 году Mathe и соавт. в Париже, пациент которого прожил 2 года с хронической РТПХ до совершения самоубийства. Пять лет спустя Гатти, Гуд и др. в Миннеаполисе и Бах и др. в Университете Висконсина – каждый трансплантировал костный мозг реципиентам с отличным отдалённым результатом. Пожизненные усилия Томаса, ван Беккума и других способствовали превращению трансплантации костного мозга в общепринятую клиническую терапию многочисленных гематологических заболеваний (включая злокачественные новообразования), приобретённых иммунодефицитных расстройств, врождённых нарушений метаболизма и ряда других показаний.

Напротив, клиническая трансплантация органов, широкое клиническое применение которой на десятилетие предшествовало трансплантации костного мозга, оказалась оторванной от рациональной базы, когда был сделан вывод, что приживление органа, по-видимому, не зависит от химеризма. Расширение стратегии Прена (летальное обучение тела, за которым следует аллотрансплантация костного мозга и почки, как у собаки Манника) было использовано Мюрреем только в двух случаях, оба в 1958 году. Следующие 10 реципиентов почки в Бостоне были обусловлены сублетальной ЧМТ без трансплантации костного мозга. Одиннадцать из двенадцати облучённых пациентов умерли через 0–28 дней.

В 1960–1962 годы серии трансплантации почки от разнояйцевых близнецов показали результаты выживания трансплантатов продолжительностью более 1 года. В двух случаях Рене Кюсса доноры не были родственниками. При этом инфузия костного мозга не была необходимым условием для длительного выживания почечных аллотрансплантатов и предположительно устраняла требование химеризма.

На самом деле, и Гамбургер, и Кюсс упоминали использование стероидов коры надпочечников в качестве дополнения к облучению тела; но ни доза, ни показания к применению стероидов не были описаны. Кроме того, Кюсс вторично вводил 6-меркаптопурин (6-МП) одному из своих пациентов на основании экспериментов Роя Кална.

Ещё в 1964 году было высказано предположение, что ключевым механизмом приживления аллотрансплантата, индуцированного почкой, является клональное истощение. Индукция активированного клона аллоантигеном была описана с помощью макрофагов хозяина, а не с помощью антигенпредставляющих дендритных клеток, которые, однако, не были описаны до 1973 года. Кроме того, Симонсен предположил в 1960 году, что клональное истощение, вызванное аллогенными спленоцитами, может привести к приобретению толерантности у взрослых животных в отсутствие иммуносупрессии.

После того, как стало известно, что одно только тотальное облучение тела может привести к пролонгации функции почечных аллотрансплантатов, было логично сосредоточить поиск иммуносупрессивных препаратов на миелотоксичных агентах, действие которых имитировало облучение. В сентябре 1960 года Уиллард Гудвин из Лос-Анджелеса вызвал тяжёлое угнетение костного мозга метотрексатом и циклофосфамидом у молодой женщины, получившей почку своей матери. У пациентки впоследствии развились множественные отторжения, которые были связаны с восстановлением костного мозга. Их временно устраняли преднизолоном несколько раз в течение 143 дней выживания. Это был первый пример длительного восстановления функции аллотрансплантата почки человека при одном медикаментозном лечении.

Трансплантологи быстро поняли, что депрессии костного мозга следует избегать, а не навязывать её намеренно. Шварца и Дамечек показали, что 6-меркаптопурин (6-МП) в нетрансплантационной модели на кроликах оказывает иммуносупрессивное действие в субмиелотоксичных дозах. Зная об этих результатах, но независимо друг от друга, Калн из Лондона и Зукоски, Ли и Хьюм в Ричмонде, штат Вирджиния, продемонстрировали то же самое на модели пересадки почки собаке. В июне 1960 года Калн перешёл из Королевской бесплатной больницы к Мюррею в больницу Питера Бента Бригама (Бостон) для дальнейших доклинических исследований 6-МП и его аналога азатиоприна.

Первоначально эти два препарата были разработаны Гертрудой Элион и Джорджем Хитчингсом в качестве противолейкозных средств. Их возможное использование для трансплантации сначала было встречено с лихорадочным энтузиазмом, поскольку в целом признавалось, что цитоабляция реципиенту

позволит добиться успеха лишь в редких случаях трансплантации почки человека. Хотя примерно 95% реципиентов почек беспородных собак, получавших 6-МП или азатиопри, были зарегистрированы редкие случаи длительного или кажущегося постоянным приживления аллотрансплантата.

Хотя были протестированы кортикальные стероиды надпочечников, они, по-видимому, не усиливали действие азатиоприна, что побудило Мюррея в его клиническом исследовании сделать выбор в пользу дополнительных цитотоксических средств, таких как азасерин и актиномицин С.

Обратимость была легко достигнута путём временного добавления беспрецедентно высоких доз преднизолона (200 мг/сут) к базовой иммуносупрессии азатиоприном.

К концу 1950-х годов также сообщалось о первых попытках использовать облучение всего тела для продления выживаемости после трансплантации (Halloran & Gourishankar, 2001). В конце 1950 годов Элион и Хитчингс разработали 6-меркаптопурин (6-МП) и азатиоприн (АЗА). К началу 1960-х годов практика использования глюкокортикоидов в сочетании с АЗА была начата с высоких доз стероидов, используемых для обратного отторжения. Первое применение антилимфоцитарного глобулина (АЛГ) состоялось в 1960-х годах. Усилия по истощению иммунных клеток включали дренирование грудных протоков, облучение, тимэктомию и спленэктомию.

К концу 1970-х годов центры, имевшие доступ к АЛГ, сообщали об улучшении показателей выживаемости при трансплантации почек. Тем не менее, многие пациенты испытывали тяжёлые побочные эффекты стероидов. Открытие циклоспорина (CsA) и его первое клиническое применение в 1978 году изменили трансплантацию. Результаты также улучшились благодаря широкому доступу к эффективной терапии АЛГ - поликлональными антителами (АТ), а затем и с первой моноклональной АТ-терапией муромонаб-CD3-, которая может снизить зависимость от высоких доз стероидов. Многие усовершенствования в медицинском, хирургическом, анестезиологическом и интенсивном лечении улучшили клинические результаты. Рост трансплантации сердца, печени, поджелудочной железы и лёгких создал программы трансплантации в наши дни. CsA, блокирующий транскрипционную активацию IL-2 и других цитокинов в Т-клетках, внёс значительный вклад в фундаментальную науку об активации Т-клеток.

Алкилирование ДНК объясняет химиотерапевтические, цитотоксические и мутагенные эффекты алкилирующих агентов. До и во время Второй мировой войны азотные кислоты изучались как возможные боевые химические агенты; было обнаружено, что некоторые из них оказывают цитотоксическое действие на лимфоидную ткань (Гилман и Филлипс, 1946).

В 1946 году информация об азотной горчице была рассекречена, и эти соединения были исследованы для лечения рака. Стендер и др. (1959) обнаружили, что циклофосфамид, подобно радиации, подавляет образование антител. Сантос и др. (1964) показали, что это справедливо и для людей, и представили применение Су для трансплантации костного мозга.

Основным продуктом является 4-гидроксициклофосфамид и ациклический таутомер альдофосфамид; при расщеплении последнего образуется фосфорамид иприт, который может алкилировать (Элион, 1989). Было обнаружено, что антилейкемической активностью обладают как 6-меркаптопурин (6-MP), так и пролекарство, азатиоприн (AZA). В 1959 году Шварц и Дамешек обнаружили, что 6-MP подавляет образование антител против чужеродных эритроцитов, а в 1960 году они показали, что 6-MP задерживает отторжение кожного трансплантата (Шварц и Дамешек, 1959, 1960). В течение следующих нескольких лет несколько исследователей обнаружили, что AZA задерживает отторжение трансплантата органа, и Murray и соавт. (1963) использовали AZA для подавления отторжения пересаженных почек человека. AZA и стероиды вводились регулярно с этой целью до тех пор, пока в коктейль не добавляли CsA. AZA был иммуносупрессивным препаратом первого поколения, влияющим на синтез пуринов. Однако эти эффекты являются широкими, а не избирательными, так что пролиферация многих типов клеток ингибируется в сопоставимой степени; следовательно, подавление костного мозга происходит при дозах, близких к терапевтически полезным. Общее ингибирование синтеза пуриновых рибонуклеотидов может приводить к гепатотоксичности. Более того, мутагенные эффекты AZA могут повышать риск развития злокачественных новообразований.

Исследовательская программа Хитчингса и Элиона в Burroughs Wellcome по синтезу аналогов пуринов в качестве противолейкозных препаратов была начата в 1942 году. In vivo AZA неферментативно превращается в 6-MP, который метаболизируется до 6-тиогуаниновых нуклеотидов.

Метотрексат (MTX) является антагонистом фолиевой кислоты, который был синтезирован для лечения злокачественных новообразований (Farber и соавт., 1956). MTX вызывал поразительные, хотя и временные ремиссии при лейкозах, что позволяет предположить, что он также может оказывать воздействие на нормальную лимфоидную ткань. Было показано, что MTX ингибирует как образование антител, так и развитие отсроченной гиперчувствительности у морских свинок (Friedman и соавт., 1961). Последний эффект, по-видимому, проявляется на фазе индукции, поскольку MTX не подавляет отсроченные реакции при сенсibilизации лимфоцитов

Циклоспорин А, липофильный циклический пептид, выделенный из гриба *Hygrocladium inflatum* gams, обладает иммуносупрессивной активностью. CsA широко применялся для предотвращения отторжения аллотрансплантата до того, как был установлен механизм его действия. Кронке и др. (1984) показали, что CsA блокирует экспрессию гена IL-2 в активированных Т-лимфоцитах. Liu и соавт. (1991) обнаружили, что комплекс CsA и циклофилина ингибирует фосфатазную активность кальциневрина. Предотвращая их кальциневрин-опосредованное дефосфорилирование, CsA ингибирует транслокацию транскрипционных факторов семейства NFAT из цитоплазмы в ядро активированных Т-клеток.

FK506, макроциклический триен выделенный из фильтрата культуры *Streptomyces tsukubaensis*, также называемый FK506, подобно CsA, ингибирует пути передачи сигнала, связанные с Т-клеточным рецептором антигена, на уровне JNK и киназы р38. Эти два действия на кальциневрин и пути JNK/ р38 фокусируют действие FK506 на Т-клетки, хотя также наблюдается воздействие на другие типы клеток. Клинические испытания FK506, переименованного в такролимус, показали эффективность, аналогичную эффективности CsA, но также нефротоксичность и некоторые другие побочные эффекты CsA. Такролимус уже занял прочное место в трансплантационной терапии, и местное применение может быть полезным для лечения атопической экземы и других кожных заболеваний, как описано в сопроводительной статье (Assmann et al., 2000).

Микофеноловая кислота была выделена Gosio (1896) из культур кукурузного бульона, содержащих *Penicillium*, и было показано, что она обладает слабой антибактериальной активностью: возможно, это первая признанная антибиотическая активность. Интерес продлился до 1960-х годов, когда учёные из I.C.I. обнаружили, что препарат ингибирует инозин 5 Х. Противовоспалительная и иммуносупрессивная активность лефлуномида была признана Шлейербахом (1978), и систематически отслеживалась на экспериментальных животных моделях аутоиммунных заболеваний Бартлеттом (1986) и Бартлеттом с соавт. (1993). Лефлуномид и родственные ему малонитрилоамиды также продемонстрировали активность в нескольких моделях трансплантации (Xiao et al., 1994; Waer, 1996). Лефлуномид фактически является пролекарством с меньшей токсичностью для желудочно-кишечного тракта, чем его метаболит с открытым кольцом AA771726. Основным механизмом действия метаболита, ингибирование синтеза пиримидиновых нуклеотидов, был идентифицирован в Syntex Червински и др. (1995). Согласно обзору Herrmann и соавт. (2000) в этом выпуске, ингибирование дигидрооротатдегидрогеназы в настоящее время признано в качестве механизма, посредством

которого опосредуется подавление пролиферации лимфоцитов. Лефлуномид нашёл место в клинике для лечения ревматоидного артрита. Десять лет спустя Эли Лилли сотрудничал с дерматологами в открытом исследовании, предполагающем, что МРА обладает эффективностью при лечении псориаза (Epinette et al., 1987). Ни одна из этих версий не была проверена. Исследовательская программа Syntex, ведущая к разработке пролекарства МРА, микофенолата мофетила (MMF, CellCeptw), в качестве иммуносупрессивного средства была начата в 1982 году и описана в сопроводительной статье (Allison and Eugui, 2000).

Сиролимус – макроциклический триеновый антибиотик, был первоначально выделен из *Streptomyces hygroscopicus*, получен из образца почвы, собранного на острове Пасхи для тестирования в рамках противогрибковой программы скрининга в исследовании (Меле и Халлоран, 2000). Было показано, что соединение предотвращает отторжение аллотрансплантата (Morris et al., 1991), а также сахарный диабет у мышей NOD и заболевание у мышей MRL/lpr (Carlson et al., 1993). Хотя рапамицин по структуре подобен FK-506, первый не является ингибитором кальциневрина и не предотвращает выработку IL-2; однако препарат блокирует пролиферативные реакции лимфоцитов на IL-2 (Abraham and Wiedderecht, 1996).

Неоценимый вклад в решение проблем иммуносупрессии внесли два основоположника клинической трансплантации – Рой Калн и Томас Старзл.

В конце 1950-х годов, при поддержке уролога Джона Хоупвелла и профессора физиологии Дэвида Слоума, а также в качестве стажера-хирурга в Королевской бесплатной больнице, Калн работал на ферме Королевского колледжа хирургов Бакстон Браун. После неудачных попыток пересадки почек крысам, он повторил эксперименты Джима Демпстера на собаках и подтвердил его выводы о неудачном выживании почек при летальных дозах радиации. Затем Калн показал, что 6-меркаптопурин (6-МП) может продлить выживание трансплантированной почки у собаки. Результаты были опубликованы в его знаковой статье в феврале 1960 года в журнале *The Lancet*. Он провёл две неудачные трансплантации почки человека с использованием 6-МП в 1960 году и одну годом ранее. Воодушевлённый Питером Медваром, Калне затем получил стипендию Харкнесса для изучения 6-МП с трансплантацией собак в Гарвардской больнице Питера Бента Бригама вместе с Джозефом Мюрреем и Фрэнсисом Муром. После получения азатиоприна, известного тогда как BW57-322, в исследовательских лабораториях Burroughs Wellcome Research Laboratories, Калн и Мюррей в 1961 году показали при первой трансплантации с ис-

пользованием этого препарата, что он является более эффективным иммунодепрессантом, чем 6-МП, для продления выживаемости трансплантированных почек у пациентов с собаки. Когда любой из этих препаратов применялся у людей, показатели выживаемости оставались низкими, и к 1963 году Калн сомневался в успешности трансплантации. В конце 1970-х годов с помощью Сельскохозяйственного научно-исследовательского института физиологии животных в Бабрахаме Калн работал над трансплантацией печени свиньям и начал экспериментировать с иммунодепрессантом циклоспорином А. Калн провёл первую в мире успешную комбинированную трансплантацию желудка, кишечника, поджелудочной железы, печени и почек в 1994 году.



Рисунок 9. Рой Калн (1930-2024)
Figure 9. Roy Calne (1930-2024)

Том Старзл, основоположник и «отец» современной трансплантации, родился 11 марта 1926 года в городе ЛеМарс, в Айове. Он учился в Вестминстерском колледже в Фултоне, штат Миссури, где получил степень бакалавра наук в области биологии. Старзл учился в медицинской школе Северо-Западного университета в Чикаго, где в 1950 году он получил степень магистра наук по анатомии, а в 1952 году – степень доктора философии по нейрофизиологии и степень доктора медицины с отличием. Старзл провёл дополнительный год в медицинской школе, используя это время для получения докторской степени по нейрофизиологии в 1952 году. Он написал основополагающую статью, описывающую методику записи электрических реакций глубоких структур мозга на сенсорные стимулы, такие как вспышка света или громкий звук. После получения медицинской степени Старзл стажировался по хирургии в больнице Джона Хопкинса в Балтиморе и Мемориальной больнице Джексона в Майами. В обоих местах он проводил лабораторные исследования и исследования на животных, проявляя большой интерес к биологии печени.

Старзл был хирургом и исследователем в зарождающейся в то время области трансплантации органов в Университете Колорадо с 1962 года до своего переезда в Питтсбургский университет в 1981 году. Старзл исследовал клиническую эффективность циклоспорина А в 1982 году и такролимуса в 1991 году, что привело к одобрению FDA. Разработал многочисленные технические приёмы в области сохранения, заготовки и трансплантации органов, определил показания и ограничения к трансплантации органов брюшной полости.



Рисунок 10. Томас Старзл (1926–2017). Основатель современной трансплантации

Figure 10. Thomas Starzl (1926–2017). The founder of modern transplantation

В настоящее время одним из наиболее перспективных направлений трансплантации почки является её ксенотрансплантация. Трансплантация почек нокаутированных свиней в настоящее время представляется перспективной благодаря работам Монтгомери и соавт.

История трансплантации почки в России

В нашей стране имелся большой задел экспериментов по трансплантации почки, которые привели в итоге к уже описанной трансплантации почки, выполненной Ю.Ю. Вороным. В 1914 г. киевский хирург Е.Г. Черняховский в экспериментах на собаках пересаживал почки в паховую область и также на сосудистых анастомозах. П.А. Герцен в 1922 г. организовал отделение экспериментальной хирургии при воз-

главляемой им клинике, где были выполнены различные эксперименты по трансплантации органов и тканей.

В настоящее время ряд источников описывает якобы бывший случай трансплантации почки козы или телёнка, выполненный в ссылке в 1924 году в Енисейске В.Ф. Войно-Ясенецким. Анализ источников находит, что впервые указанная история увидела свет в книге диссидента и эмигранта М.А. Поповского «Жизнь и житие святителя Луки (Войно-Ясенецкого), архиепископа и хирурга». Указанная книга вышла в Париже в 1979 году, в России в 1990 переиздана в журнале «Октябрь». Поповский, не являющийся ни историком медицины, ни богословом, неоднократно обвинялся в недостоверности информации, её тенденциозной и однобокой подаче. Родственник и признанный биограф свт. Луки В.А. Лисичкин называет этот труд «полулегенда, полупасквиль». На страницах книги Поповский утверждает, что указанный эпизод произошёл в 1924 году, ссылаясь только на устный рассказ местной жительницы. Тем не менее, как достоверный этот сюжет мигрирует в различные источники. В последующих публикациях свинья меняется не телёнка, больной мужчина на дочь надзирателя (это совершенно необычная отсылка к святому Валентину Римскому, по легенде написавшему письмо слепой дочери надзирателя, вернувшее ей зрение). Анализ исторического контекста позволяет усомниться в подлинности приведённого сюжета. Мы знаем В.Ф. Войно-Ясенецкого как острейшего думающего хирурга, клинического анатома, строгого и ответственного учёного. Не имея условий, подготовки, в ссылке, где по свидетельству очевидцев не было нормальных инструментов, нитей, перфузионных машин, он вряд ли стал бы подвергать жизнь пациента такому неоправданному риску. Да, к 1924 году в мире имелись выполненные ксенотрансплантации почек Жабуле, Ульманом, Унгером, Шёнштадтом – все почки анастомозировались на время на руку пациентов. Методика трансплантации к подвздошным сосудам будет разработана только в 1950–1953 гг. французскими хирургами. Далее, сделав бы настолько сложную операцию, как бы мог В.Ф. Войно-Ясенецкий не описать её? Зная его блестящий стиль, его глубокий методический подход, как он мог бы проигнорировать столь ценный опыт и не описать его нигде? Наконец, это гетерогенная ксенотрансплантация. И сегодня при наличии нокаутированных животных, иммуносупрессивной терапии эффекта такая пересадка не даёт. Это значит, что описанный случай не мог окончиться положительно. Приведённая история, вероятнее всего, является городской легендой (Я.А. Вертелецкий, 2023).

В 1948 г. В.П. Демихов начал производить пересадку аллогенных почек собакам. К 1955 г. он выпол-

нил 30 пересадок почек, половина из которых функционировала более недели, а одна из оперированных собак прожила с пересаженной почкой 19 суток. В 1948 г. А.А. Вишневецкий и В.П. Демихов в Институте хирургии АМН СССР выполнили в эксперименте на собаках пересадку почки на заднебрыжеечную артерию.

Большим достижением советской медицины стало изобретение В.Ф. Гудовым в 1947 г. первого в мире сосудосшивающего аппарата. В 1949 г. с помощью одной из ранних моделей этого аппарата Г.А. Рихтер и Н.П. Петрова успешно произвели пересадку почки на шею собаки.

Современная эра клинической трансплантации началась в середине XX века. В 1950 г. Ю.Ю. Воронной, работавший тогда в Институте экспериментальной биологии и патологии им. А.А. Богомольца в Киеве, описал 5 наблюдений пересадок трупной почки после продолжительной (12–28 суток) консервации.

Большим шагом к созданию трансплантационных программ в нашей стране стало создание в 1957 г. в НИИ хирургической аппаратуры и инструментов МЗ РСФСР аппарата «искусственная почка».

В 1960 г. увидели свет монографии В.П. Демихова «Пересадка жизненно важных органов в эксперименте» и А.Н. Филатова и соавт. «Пересадки и замещения тканей и органов».

В апреле 1965 г. академик Б.В. Петровский выполнил первую в нашей стране успешную трансплантацию почки человеку. Вскоре подобные операции начали производить Г.М. Соловьёв, Н.А. Лопаткин, Ю.М. Лопухин, В.И. Шумаков, В.С. Крылов, И.С. Ярмолинский, И.А. Беличенко и другие хирурги.

Вначале для трансплантации использовали почки от живых родственных доноров, а позднее стали применять трупные органы. Развитие этого направления активно поддержала научная медицинская общественность, а Минздрав СССР разрешил изъятие трупных почек для целей трансплантации. Академией медицинских наук СССР в 1967 г. была организована лаборатория по пересадке органов и тканей (руководитель – В.В. Кованов), в которой изучали вопросы преодоления тканевой несовместимости, её морфологические формы и рациональные способы консервирования трупных органов. В 1967 г. во Всесоюзном научно-исследовательском институте клинической и экспериментальной хирургии (ВНИИКиЭХ) МЗ СССР был организован первый в стране Центр трансплантации почки, где ученики Б.В. Петровского развернули широкое изучение и поиск путей и методов преодоления тканевой несовместимости. Была разработана программа исследований и научно обоснованы три основных направления: подбор иммуногенетически совместимых пар; подавление иммунологического сопротивления организма реципиента; воздействие на трансплантат с

целью снижения активности антигенов несовместимости. В 1969 г. по инициативе академика Б.В. Петровского организован Институт трансплантации органов и тканей АМН СССР (ныне – Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов (ФНЦТИО) им. акад. В.И. Шумакова), который возглавили представители научной школы Б.В. Петровского: с 1969 по 1974 г. – Г.М. Соловьёв, с 1974 по 2004 г. – В.И. Шумаков, с 2005 г. – С.В. Готьё.

В 1986 г. Президиум АМН СССР обсудил вопрос о современном состоянии проблемы пересадки жизненно важных органов. Минздравом СССР был издан приказ № 236 от 17 февраля 1987 г. и «Временная инструкция по констатации смерти на основании диагноза смерти мозга», в результате чего были созданы условия для дальнейшего прогресса трансплантологии в нашей стране. В 1992 г. Президентом РФ Б.Н. Ельциным был принят Закон РФ «О трансплантации органов и (или) тканей человека», до сих пор регламентирующий деятельность по трансплантологии в нашей стране. В 1997 г. в Москве организован Московский центр по забору и типированию органов. На него возложена ответственность за подбор доноров и реципиентов, а также за координацию распределения трупных почек среди московских центров трансплантации.

В феврале 2002 года С.В. Готьё впервые выполнил в России одномоментную пересадку печени и почки одному реципиенту, а в октябре 2003 года впервые в мире произвёл одновременную трансплантацию правой доли печени и почки от живого родственного донора. С октября 2002 года С.В. Готьё впервые в России начал выполнение родственной трансплантации фрагмента поджелудочной железы по поводу сахарного диабета 1-го типа у взрослых и детей. Таким образом, впервые в отечественной практике осуществлено радикальное лечение сахарного диабета.

В 2003 году в РНЦХ им. Б.В. Петровского М.М. Каабак и Н.Н. Бабенко успешно выполнили первую трансплантацию почки ребёнку младше 5-летнего возраста, а в 2005 М.М. Каабак и А.К. Зокоев – первую успешную сочетанную трансплантацию почки и поджелудочной железы.

В 2010 году М.С. Михайлов, Д.А. Черновалов, Б.И. Яремич впервые в России выполнили симультанную трансплантацию почки и протезирование брюшной аорты при её аневризме.

В 2016 году В.Л. Медведев в Краснодаре впервые выполнил трансплантацию почки при помощи робота ДаВинчи.

Яркая и славная история трансплантации почки продолжается. Её пишут ежедневно в операционных, палатах реанимации новые учёные, хирурги, нефрологи, так же отдающие себя делу трансплантации.

Литература [References]

- 1 Кабанова С.А., Богопольский П.М. Пересадка почки: история, итоги и перспективы (к 50-летию первой успешной пересадки почки в России). *Трансплантология*. 2015;2:49-58. Kabanova S.A., Bogopol'skiy P.M. Kidney transplant: history, results and perspectives (The 50th anniversary of the first successful kidney transplant in Russia). *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2015;(2):49-58. (In Russ.) <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2015-0-2-104>
- 2 Матевосян Э., Норберт Х., Сушков С.А., Йорг Н., Пахомова Ю.В. История трансплантации почки. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2014;1:39. Matevosyan E., Norbert H., Sushkov S.A., Jörg N., Pakhomova Yu.V. History of kidney transplantation. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2014;1:39. (In Russ.)
- 3 Хубутия А.Ш., Кабанова С.А. История отечественной трансплантологии, приоритеты и особенности развития. *Трансплантология*. 2011;1:55-65. Khubutiya A.Sh., Kabanova S.A. History of domestic transplantology, priorities and development features. *Transplantology*. 2011;1:55-65. (In Russ.)
- 4 Гуляев В.А., Хубутия М.Ш., Новрузбеков М.С., Миронов А.С., Олисов О.Д., Луцык К. Н., Яремин Б.И. Ксенотрансплантация: история, проблемы и перспективы развития. *Трансплантология*. 2019;11(1):37-54. Gulyaev V.A., Khubutiya M.Sh., Novruzbekov M.S., Mironov A.S., Olsiv O.D., Lutsyk K.N., Zhuravel S.V., Magomedov K.M., Akhmetshin R.B., Yaremin B.I. Xenotransplantation: history, problems and development prospects. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2019;11(1):37-54. (In Russ.) <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2019-11-1-37-54>
- 5 Вертелецкий Я.А. В.Ф. Войно-Ясенецкий и пересадка почки животного человеку: факт или городская легенда. *Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье*. 2022;2(56) Special Issue:57-58. 5 Verteletsky Ya.A. V.F. Voyno-Yasenetsky and animal-to-human kidney transplantation: fact or urban legend. *Bulletin of the Reaviz Medical Institute: rehabilitation, doctor and health*. 2022; 2 (56) Special Issue: 57-58. (In Russ.)
- 6 Alsberg C.L., Black O.F. Contributions to the study of maize deterioration. *US Dept Agr Plant Ind Bull*. 1913;270:5-48.
- 7 Anderson D, Billingham RE, Lampkin GH, Medawar PB. The use of skin grafting to distinguish between monozygotic and dizygotic twins in cattle. *Heredity* 195;5:379-397.
- 8 Angeletti LR, Cavarra B. Critical and historical approach to Theophilus' De Urinis. Urine as blood's percolation made by the kidney and uroscopy in the middle ages. *Am J Nephrol*. 1994;14(4-6):282-289. <https://doi.org/10.1159/000168786>
- 9 Avicenna 980-1037. A Treatise on the Canon of Medicine of Avicenna, Incorporating a Translation of the First Book. London : Luzac & co., 1930;1930. <https://search.library.wisc.edu/catalog/999714469602121>
- 10 Barber WH, Mankin JA, Laskow DA, Deierhoi MH, Julian BA, Curtis JJ, Diethelm AG. Long term results of a controlled prospective study with transfusion of donor specific bone marrow in 57 cadaveric renal allograft recipients. *Transplantation*. 1991;51:70-75.
- 11 Belzer FO, Alessandro AM, Hoffman RM, Knechtle SJ, Reed A, Pirsch JD, Kalayoglum M, Sollinger HW. The use of UW solution in clinical transplantation—A four year experience. *Ann Surg*. 1992;215:579-585.
- 12 Belzer FO, Ashby BS, Dunphy JE. 24-hour and 72-hour preservation of canine kidneys. *Lancet*. 1967;2:536-538.
- 13 Billingham RE, Brent L, Medawar PB. "Actively acquired tolerance" of foreign cells. *Nature*. 1953;172:603-606.
- 14 Billingham RE, Krohn PL, Medawar PB. Effect of cortisone on survival of skin homografts in rabbits. *BMJ*. 1951;1:1157-1158.
- 15 Billingham RE, Medawar PB. Pigment spread and cell heredity in guinea pigs. *Heredity*. 1948;2:29-47.
- 16 Billingham RE. Reminiscences of a transplant. In History of transplantation: Thirty-five recollections (ed. Terasaki P). 1991:73-91. UCLATissue Typing Laboratory, Los Angeles.
- 17 Borel JF, Feurer C, Gubler HU, Stahelin H. Biological effects of cyclosporin A: A new antilymphocytic agent. *Agents Actions*. 1976;6:468-475.
- 18 Borst M, Enderlen E Über Transplantation von Gefäßen und ganzen Organen. *Dtsch Z Chir*. 1909;99:54-163.
- 19 Borst M, Enderlen E. Beiträge zur Gefäßchirurgie und zur Organtransplantation. *Munch Med Wochenschr*. 1910;57:1865-1871.
- 20 Bowman, William. On the structure and use of the Malpighian bodies of the kidney, with observations on the circulation through that gland. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*. 1842;132:57-80. <https://doi.org/10.1098/rstl.1842.0005>
- 21 Brent L. A history of transplantation immunology, 1997. pp. 70-71, 313. Academic Press, Los Angeles.
- 22 Brent LA. Tolerance and GVHD: An exciting decade. In History of transplantation, thirty-five recollections (ed. Terasaki P), 1991. pp. 93-109. UCLATissue Typing Laboratory, Los Angeles.
- 23 Brosig W, Nagel R. Klinische Probleme der Nierentransplantation beim Menschen. *Urologe*. 1965;1(4):1-8.
- 24 Brosig W, Nagel R Nierentransplantation. Walterde Gruyter-Verlag, Berlin, 1965.
- 25 Brown JB. Homografting of skin: With report of success in identical twins. *Surgery*. 1937:558-563.
- 26 Bullingham RES, Nicholls AJ, Kamm BR. Clinical Pharmacokinetics of Mycophenolate Mofetil: Clinical Pharmacokinetics. 1998;34(6):429-455. <https://doi.org/10.2165/00003088-199834060-00002>
- 27 Burg MB, Grantham J, Abramow M, Orloff J, Schafer JA. Preparation and study of fragments of single rabbit nephrons. *J Am Soc Nephrol*. 1997;8(4):675-683.
- 28 Burg MB, Knepper MA. Single tubule perfusion techniques. *Kidney Int*. 1986;30(2):166-170. <https://doi.org/10.1038/ki.1986.168>
- 29 Calne R. Cyclosporine as a milestone in immunosuppression. *Transplant Proc*. 2004;36(2 Suppl):135-155. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2004.01.042>
- 30 Calne RY, Rolles K, White DJG, Thiru S, Evans DB, McMaster P, Dunn DC, Craddock GN, Henderson RG, et al. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *Lancet*. 1979;2:1033-1036.
- 31 Calne RY, Sells RA, Penna JR, Davis DR, Millard PR, Herbertson BM, Binns RM, Davies DA. Induction of immunological tolerance by porcine liver allografts. *Nature*. 1969;223:472-476.
- 32 Calne RY. The rejection of renal homografts: Inhibition in dogs by 6-mercaptopurine. *Lancet*. 1960;1:417-418.
- 33 Cambiaghi M. Andreas Vesalius (1514-1564). *Journal of Neurology*. 2017;264(8):1828-1830. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8459-2>
- 34 Cameron JS. Bright's Disease Today: The Pathogenesis and Treatment of Glomerulonephritis I. *BMJ*. 1972;4(5832):87-90. <https://doi.org/10.1136/bmj.4.5832.87>
- 35 Cannon WB. The Wisdom of the Body. New York: WW Norton & Co. Inc; 1932.
- 36 Carrel A. Der Mensch das unbekannte Wesen. Deutsche Verlagsanstalt, Stuttgart, 1957.
- 37 Carrel A. La technique opératoire des anastomoses vasculaires et la transplantation des viscères. *Lyon Med*. 1902;98:859.
- 38 Carrel A. The transplantation of organs. *New York Times*. April 14, 1914.
- 39 Carrell A. La technique opératoire des anastomosis vasculaires et al transplantations. *Lyon Med*. 1902;98:859-862.
- 40 Carrell A. Transplantation in the mass of the kidneys. *JExp Med*. 1908;10:98-103.

- 41 Carreras-Planella L, Monguió-Tortajada M, Palma È, Borràs FE, Franquesa M. Stem Cells: Immunotherapy in Solid Organ Transplantation. In: Reference Module in Biomedical Sciences. Elsevier; 2018. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.65441-7>
- 42 Chung J, Kuo CJ, Crabtree GR, Blenis J. Rapamycin-FKBP specifically blocks growth-dependent activation of and signaling by the 70 kd S6 protein kinases. *Cell*. 1992;69(7):1227-1236. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(92\)90643-Q](https://doi.org/10.1016/0092-8674(92)90643-Q)
- 43 Churchill W. 1944. My early life, p. 211. MacMillan, London.
- 44 Collins GM, Bravo-Shugarman M, Terasaki PI. Kidney preservation for transportation. Initial perfusion and 30 hours' ice storage. *Lancet*. 1969;2(7632):1219-1222. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(69\)90753-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(69)90753-3)
- 45 Cosimi AB, Colvin RB, Burton RC, Rubin RH, Goldstein G, Kung PC, Hansen WP, Delmonico FL, Russell PS. Use of monoclonal antibodies to T-cell subsets for immunological monitoring and treatment in recipients of renal allografts. *N Engl J Med*. 1981;305:308-314.
- 46 Cushny AR. The Secretion of the Urine. Longmans, Green and Company; 1917. <https://books.google.es/books?id=a8k0AQAAMAAJ>
- 47 Dausset J The challenge of the early days of human histocompatibility. *Immunogenetics*. 1980;10:1.
- 48 Dausset J. Isoleuco-anticorps. *Acta Haematol* 20: 1958.
- 49 DeBroe ME, Sacré D, Snelders ED, De Weerd DL. The Flemish Anatomist Andreas Vesalius (1514-1564) and the Kidney. *American Journal of Nephrology*. 1997;17(3-4):252-260. <https://doi.org/10.1159/000169110>
- 50 Dempster WJ. Kidney homotransplantation. *Br J Surg*. 1953a;40:447-465.
- 51 Dempster WJ. The effects of cortisone on the homotransplanted kidney. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1953b;95:253-282.
- 52 Diamandopoulos A, Goudas P. Juxtaposition of Actuarius' versus Galen's ideas on renal physiology: the impact of 12 centuries. *J Nephrol*. 2009;22 Suppl 14:21-32.
- 53 Diamandopoulos A, Goudas P. The Role of the Kidney as a Religious, Cultural and Sexual Symbol. *American Journal of Nephrology*. 2002;22(2-3):107-111. <https://doi.org/10.1159/000063747>
- 54 Dreikorn K Geschichte und Entwicklung der klinischen Nierentransplantation in Deutschland aus urologischer Sicht. In: Arbeitskreis Geschichte der Urologie (Hrsg) Urologie in Deutschland. 2007.
- 55 Druml W The beginning of organ transplantation: Emerich Ullmann (1861-1937). *Wien Klin Wschr* 114(4):128-137.
- 56 Eftychiadis AC. Renal and glomerular circulation according to Oribasius (4th century). *Am J Nephrol*. 2002;22(2-3):136-138. <https://doi.org/10.1159/000063751>
- 57 Ekberg H, Grinyó J, Nashan B, et al. Cyclosporine sparing with mycophenolate mofetil, daclizumab and corticosteroids in renal allograft recipients: the CAESAR Study. *Am J Transplant*. 2007;7(3):560-570. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01645.x>
- 58 Fine LG. William Bowman's description of the glomerulus. *Am J Nephrol*. 1985;5(6):437-440. <https://doi.org/10.1159/000166979>
- 59 Flexner S. 1914. Report on Cancer. Report of the Director of Laboratories to the Scientific Directors. RURG 439. Rockefeller Archives, p. 322. Rockefeller Archives Center, Sleepy Hollow, NY.
- 60 Gibson T, Medawar PB. The fate of skin homografts in man. *J Anat*. 1943;77:299-310.
- 61 Goldman M. Lister Ward, 1987:118-119. Hilger, Bristol, UK.
- 62 Goodwin WE, Martin EC. Transplantation of the kidney. *Urol Surv*. 1963;13:229-248.
- 63 Gowans JL, McGregor DD, Cowan DM. The role of small lymphocytes in the rejection of homografts of skin. In The immunologically competent cell (ed. Ciba Foundation Study Group). 1963;16:20. Churchill, London.
- 64 Gowans JL. The effect of the continuous reinfusion of lymph and lymphocytes on the output of lymphocytes from the thoracic duct of unanesthetized rats. *Br J Exp Pathol*. 1957;38:67-81.
- 65 Greydanus D, Kadochi M. Reflections on the Medical History of the Kidney: From Alcmaeon of Croton to Richard Bright - Standing on the Shoulders of Giants. *Journal of Integrative Nephrology and Andrology*. 2016;3(4):101. <https://doi.org/10.4103/2394-2916.193496>
- 66 Greydanus DE, Merrick J, eds. Medical History: Some Perspectives. Second edition. Nova Biomedical; 2018.
- 67 Groth CG, Brent LB, Calne RY, Dausset JB, Good RA, Murray JE, Shumway NE, Schwartz RS, Starzl TE, Gruner OC. A Treatise on the Canon of Medicine of Avicenna. Incorporating a Translation of the First Book. Published online 1984.
- 68 Guthrie CC. 1909. On misleading statements. *Science* 29.
- 69 Hamburger J, Vaysse J, Crosnier J, Auvert J, Lalanne CL, Hopper J Jr. Renal homotransplantation in man after radiation of the recipient. *Am J Med*. 1962;32:854-871.
- 70 Hamburger J, Vaysse J, Crosnier J, Tubiana M, Lalanne CM, Antoine B, Auvert J, Soulier JP, Dormont J, Salmon C, et al. Transplantation of a kidney between non-monozygotic twins after irradiation of the receiver: Good function at the fourth month. *Presse Med*. 1959;67:1771-1775.
- 71 Hamilton D. A history of organ transplantation. University of Pittsburgh Press, Pittsburgh. 2012.
- 72 Hamilton D. Alexis Carrel and the early days of tissue transplantation. *Transplantation Reviews*. 1988;2:1-15. [https://doi.org/10.1016/S0955-470X\(88\)80003-X](https://doi.org/10.1016/S0955-470X(88)80003-X)
- 73 Harvard Medical School. A definition of irreversible coma, 1968. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to examine the definition of brain death. *JAMA*. 1984;252:677-679.
- 74 Hatanaka H, Iwami M, Kino T, Goto T, Okuhara M. FR-900520 and FR-900523, novel immunosuppressants isolated from a Streptomyces. I. Taxonomy of the producing strain. *J Antibiot*. 1988;41(11):1586-1591. <https://doi.org/10.7164/antibiotics.41.1586>
- 75 Hatzinger M, Stastny M, Grützmacher P, Sohn M. [The history of kidney transplantation]. *Urologe A*. 2016;55(10):1353-1359. <https://doi.org/10.1007/s00120-016-0205-3>
- 76 Heitman J. On the Discovery of TOR As the Target of Rapamycin. *PLOS Pathogens*. 2015;11(11):e1005245. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005245>
- 77 Heusler K, Pletscher A. The controversial early history of cyclosporin. *Swiss Med Wkly*. 2001;131(21-22):299-302. <https://doi.org/2001/21/smw-09702>
- 78 Hippocrates, Schiefsky MJ. On Ancient Medicine. Vol 28. Brill; 2005.
- 79 Hitchings GH, Elion GB. The chemistry and biochemistry of purine analogs. *Ann NY Acad Sci*. 1954;60:195-199.
- 80 Hoenig MP, Zeidel ML. Homeostasis, the Milieu Intérieur, and the Wisdom of the Nephron. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2014;9(7):1272-1281. <https://doi.org/10.2215/CJN.08860813>
- 81 Holman E. Protein sensitization in iso-skin grafting. Is the latter of practical value? *Surg Gyne Obs*. 1924;38:100.
- 82 Hopewell J, Calne RY, Beswick I. Three clinical cases of renal transplantation. *BMJ*. 1964;1:411-413.
- 83 Hume DM, Merrill JP, Miller BF, Thorn GW Experiences with renal homotransplantation in the human: Report of nine cases. *J Clin Invest*. 1955;34:327-328.
- 84 Israel J, Israel W Chirurgie der Niere und des Harnleiters. Georg Thieme Verlag, Leipzig. 1925.
- 85 Jaboulay M. Greffe de reins au pli du coude par suture artérielles et veineuses. *Lyon Med*. 1906;107:575-577.

- 86 Jaboulay M, Brian E. Recherches experimentales sur la suture at la greffe arterielles. *Lyon Medicale*. 1896;81:97-99.
- 87 Jaboulay M. Kidney grafts in the antecubital fossa by arterial and venous anastomosis [in French]. *Bull Lyon Med*. 1906;107:575-577.
- 88 Jardin A. Renaltransplantation. In: Mattelaer JJ, Schultheiss D (Hrsg) Europe – The Cradle of Urology. History office of the European Association of Urology, Arnhem. 2010.
- 89 Jeger E. Die Chirurgie der Blutgefäße und des Herzens Transplantation der Nieren. August Hirschwald Verlag, Berlin, 1913:181-208.
- 90 Jensen CO. Experimentelle untersuchungen über Krebs bei Mäusen. *Zentralblatt Bacteriol Parasitenkunde*. 1903;34:28-34.
- 91 Kamada N, Brons G, Davies HFFS. Fully allogeneic liver grafting in rats induces a state of systemic nonreactivity to donor transplantation antigens. *Transplantation*. 1980;29:429-431.
- 92 Kaporian T, Sherman RA. A brief history of vascular access for hemodialysis: An unfinished story. *Semin Nephrol*. 1997;17:239-245.
- 93 Kark RM. A prospect of Richard Bright on the centenary of his death, December 16, 1958. *Am J Med*. 1958;25(6):819-824. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(58\)90055-x](https://doi.org/10.1016/0002-9343(58)90055-x)
- 94 Kinne-Saffran E, Kinne RK. Jacob Henle: the kidney and beyond. *Am J Nephrol*. 1994;14(4-6):355-360. <https://doi.org/10.1159/000168747>
- 95 Kino T, Hatanaka H, Hashimoto M, et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a Streptomyces. I. Fermentation, isolation, and physico-chemical and biological characteristics. *J Antibiot*. 1987;40(9):1249-1255. <https://doi.org/10.7164/antibiotics.40.1249>
- 96 Knechtle SJ, Marson LP. *Kidney Transplantation: Principles and Practice*. 8th ed. Elsevier; 2019.
- 97 Konert J. Nierentransplantation und Dialyse Zentren, internationale Netzwerke und fachpolitische Bedeutung. In: Halling T, Moll F (Hrsg) Urologie 1945-1990 Entwicklung und Vernetzung der Medizin in beiden deutschen Staaten. Springer Verlag, Heidelberg, Berlin, (2015):198-212.
- 98 Konert J, Moll F. Entwicklung der Urologie nach dem 2. Weltkrieg. In: Konert J (Hrsg) Illustrierte Geschichte der Urologie. Springer, Heidelberg, Berlin, 2004.
- 99 Kostakis AJ, White DJG, Calne RY. Prolongation of rat heart allograft survival by cyclosporin A. *Int Res Commun Syst Med Sci*. 1977;5:280.
- 100 Kreidl A. Diskussionsbeitrag zur Nierentransplantation. *Munch Med Wschr*. 1902;49(1):469.
- 101 Kuo CJ, Chung J, Fiorentino DF, Flanagan WM, Blenis J, Crabtree GR. Rapamycin selectively inhibits interleukin-2 activation of p70 S6 kinase. *Nature*. 1992;358(6381):70-73. <https://doi.org/10.1038/358070a0>
- 102 Ku'ss R, Bourget P. An illustrated history of organ transplantation: The great adventure of the century, p. 53. Sandos, Rueil-maloncison, France, 1992.
- 103 Ku'ss R, Legrain M, Mathe G, Nedey R, Camey M. Homologous human kidney transplantation: Experience with six patients. *Postgrad Med J*. 1962;38:528-531.
- 104 Ku'ss R, Teinturier J, Milliez P. Quelques essais de greffe rein chez l'homme. *Mem Acad Chir*. 1951;77:755-764.
- 105 Ku'ss R. Human renal transplantation memories, 1951 to 1981. In History of transplantation: Thirty-five recollections (ed. Terasaki P), 1991:37-59. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles.
- 106 Küss R, Gregoir W. Latransplantation urein. In: Küss R (Hrsg) Histoire illustree de L'Urologie. Les editions Roger Dacosta, Paris, 1988:423-437 (Chapitre XII).
- 107 Lance EM, Medawar PB. Quantitative studies on tissue transplantation immunity. IX. Induction of tolerance with antilymphocytic serum. *Proc R Soc B*. 1969;173:447-473.
- 108 Lawler RH, West JW, McNulty PH, Clancy EJ, Murphy RP. Homotransplantation of the kidney in the human. *JAMA*. 1950;144:844-845.
- 109 Legendre C, Kreis H A tribute to Jean Hamburger's contribution to organ transplantation. *Am J Transplant*. 2010;10(11):2392-2395.
- 110 Leonhardt H. Alexis Carrell Der Begründer der Operationstechnik für Gefäßnaht und Organüberpflanzungen. In: Schwerte H, Spengler W (Hrsg) Forscher und Wissenschaftler im heutigen Europa. Erforscher des Lebens: Mediziner Reihe: Gestalter unserer Zeit, Bd. 4. Stalling, Oldenburg, 1955:45-52.
- 111 Lesky E Die erste Nierentransplantation Emerich Ullmann (1861-1937). *Munch Med Wschr*. 1974;116(21):1081-1084.
- 112 Levey RH, Medawar PB. Nature and mode of action of antilymphocytic antiserum. *Proc Natl Acad Sci*. 1966;56:1130-1137.
- 113 Lillie FR. The theory of the Freemartin. *Science* 43:1916.
- 114 Lindbergh CA. *Autobiography of values*, 1978:32. Harcourt Brace Jovanovich, New York.
- 115 Lobenhoffer W Funktionsprüfung an transplantierten Nieren. *Mitt Grenzgeb Med Chir*. 1913;26:197-238.
- 116 Loeb L. The biological basis of individuality, 1945:98-106. Thomas, Springfield, IL.
- 117 Maciocia G. *The Foundations of Chinese Medicine: A Comprehensive Text*. Elsevier Health Sciences UK; 2015.
- 118 Madineh SMA. Avicenna's Canon of Medicine and Modern Urology: part I: bladder and its diseases. *Urol J*. 2008;5(4):284-293.
- 119 Magotha GA, Ngumi ZW Renaltransplantation during the twentieth century: A review. *East Afr Med J*. 2001;78(6):317-321.
- 120 Maibaum M. Die Geschichte der Nierentransplantation Inaugural Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde. Universitätsklinikum Münster, Münster, 2002.
- 121 Main JM, Prehn RT. Successful skin homografts after the administration of high dosage x radiation and homologous bone marrow. *J Natl Cancer Inst*. 1955;15:1023-1029.
- 122 Malinin TI. *Surgery and life, the extraordinary career of Alexis Carrel*, 1979:22-29. Harcourt Brace Jovanovich, New York.
- 123 Malpighi M. *De Viscerum Structura Exercitatio Anatomica*. Petrus le Grand; 1669. <https://books.google.es/books?id=n-hbAAAAcAAJ>
- 124 Mann FC. Transplantation of organs. In Contributions to medical science: In honor of Emanuel Lieberman. International Press, New York, 1932.
- 125 Mannich JA, Lochte HL, Ashley CA, Thomas ED, Ferrebee JW. A functioning kidney homotransplant in the dog. *Surgery*. 1959; 46:821-828.
- 126 Marchioro TL, Huntley RT, Waddell WR, Starzl TE. Extra-corporeal perfusion for obtaining postmortem homografts. *Surgery*. 1963;54:900-911.
- 127 Marcén R. Immunosuppressive Drugs in Kidney Transplantation: Impact on Patient Survival, and Incidence of Cardiovascular Disease, Malignancy and Infection. *Drugs*. 2009;69(16):2227-2243. <https://doi.org/10.2165/11319260-000000000-00000>
- 128 Margreiter R, Mühlbacher F The history of organ transplantation in Austria. *Eur Surg*. 2014;46:65-73.
- 129 Marketos SG, Efychiadis AG, Diamandopoulos A. Acute renal failure according to ancient Greek and Byzantine medical writers. *J R Soc Med*. 1993;86(5):290-293.
- 130 Markic D, Valencic M, Maricic A, Spanjol J, Racki S, Fuckar Z. Kidney transplantation. 2012.
- 131 Markmann JF, Kawai T. The quest for transplantation tolerance: How we finally sipped from the cup. *Sci Transl Med*. 2012;4:2-3.
- 132 Martin CE. *John Hunter and tissue transplantation*, 1970.
- 133 Matevoissian E, Kern H, Hüser N, Doll D, Snopok Y, Nährig J, Altomonte J, Sinicina I, Friess H, Thorban S. Surgeon Yurii Voronoy (1895-1961) – pioneer in the history of clinical transplantation: in Memoriam at the 75th Anniversary of the first human kidney transplantation Transplant International. 2009:1132-1139.

- 134 Matevossian E, Kern H, Hüser N, et al. Surgeon Yurii Voronoy (1895-1961) – a pioneer in the history of clinical transplantation: in memoriam at the 75th anniversary of the first human kidney transplantation. *Transpl Int*. 2009;22(12):1132-1139. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2009.00986.x>
- 135 Mathur AK, Xing J, Dickinson DM, et al. Return on investment for financial assistance for living kidney donors in the United States. *Clinical Transplantation*. 2018;32(7):e13277. <https://doi.org/10.1111/ctr.13277>
- 136 Mazengenya P, Bhikha R. Revisiting Avicenna's (980-1037 AD) anatomy of the abdominal viscera from the Canon of Medicine. *Morphologie*. 2018;102(338):225-230. <https://doi.org/10.1016/j.morpho.2018.05.002>
- 137 McDonald JC. The national organ procurement and transplantation network. *JAMA*. 1988;259:725-726.
- 138 McGeown MG. *Clinical Management of Renal Transplantation*. Springer Netherlands; 2013. <https://books.google.es/books?id=7WmSBgAAQBAJ>
- 139 McKellar S. *Surgical limits: The life of Gordon Murray*. University of Toronto Press, Toronto, 2003.
- 140 Mebel M. Development of the kidney. *Z Uro Nephrol*. 1974;67(10):745-747.
- 141 Mebel M, May G, Althaus P. *Der komplette Nierenersatz? Aufbau und Entwicklung der Nierentransplantation in der DDR*. Pabst Science Publishers, Lengerich, Berlin, Bremen, 2003.
- 142 Medawar PB. The behavior and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits. *J Anat*. 1944;78:176-199.
- 143 Medawar PB. The immunology of transplantation. In *Harvey Lecture Series, 1956-1957*. 1958;52:144-176. Academic Press, New York.
- 144 Medawar PB. *The strange case of the spotted mice and other classic essays on science*. Oxford University Press, New York. 1996.
- 145 Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Friedman EA, Dealy JB Jr, Dammin GJ. Successful homotransplantation of the kidney between nonidentical twins. *N Engl J Med*. 1960;262:1251-1260.
- 146 Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Guild WR. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. *JAMA*. 1956;160:277-282.
- 147 Metchnikoff I. *Etude sur la resorption des cellules*. 1899.
- 148 Michallek R, Michallek F. Über die resorbierbare Gefäßprothese aus Magnesium um 1900. *Gefäßchirurgie*. 2013;18:224-230.
- 149 Michaëlidēs D, ed. *Medicine and Healing in the Ancient Mediterranean World*. Oxbow Books; 2014.
- 150 Michon L, Hamburger J, Oeconomos N. Une tentative de transplantation rénale chez l'homme. *Presse Med*. 1953;61:1419.
- 151 Mitchison NA. Passive transfer of transplantation immunity. *Proc R Soc Series B*. 1954;142:72-87.
- 152 Monaco AP, Clark AW, Wood ML, Sahyoun AJ, Codish SD, Brown RW. Possible active enhancement of a human cadaver renal allograft with antilymphocyte serum (ALS) and donor bone marrow. *Surgery*. 1976;79:384-392.
- 153 Monaco AP, Wood ML, Russell PS. Studies on heterologous antilymphocyte serum in mice. III. Immunologic tolerance and chimerism produced across the H-2 lo-. 1966.
- 154 Morel L, Papin E. Les applications physiologiques et chirurgicales des transplantations rénales, *Biologie médicale. Revue Bimestrielle Des Sci Biol Considérées Dans Leur Rapports Avec La Médecine*. 1913;11:401-411.
- 155 Motta PM. Marcello Malpighi and the foundation of microscopic anatomy. *Prog Clin Biol Res*. 1989;295:3-6.
- 156 Murphy JB. Factors of resistance to heteroplastic tissue-graftings. III. Studies in tissue specificity. *J Exp Med*. 1914a.;19:513-522.
- 157 Murphy JB. Heteroplastic tissue grafting effected through Roentgen-ray lymphoid destruction. *JAMA*. 1914b;62:1459.
- 158 Murray JE. Nobel Prize lecture: The first successful organ transplants in man. In: Terasaki, 1991.
- 159 Murray JE, Merrill JP, Harrison JH. Renal homotransplantation in identical twins. *Surg Forum*. 1955;88:379-411.
- 160 Murray JE, Merrill JP, Dammin GJ, Dealy JB, Alexandre GPJ, Harrison JH. Kidney transplantation in modified recipients. *Ann Surg*. 1962;156:337-355.
- 161 Murray JE, Merrill JP, Harrison JH. Kidney transplantation between seven pairs of identical twins. *Ann Surg*. 1958;148:343-359.
- 162 Murray JE, Merrill JP, Harrison JH, Wilson RE, Dammin GJ. Prolonged survival of human kidney homografts by immunosuppressive drug therapy. *N Eng J Med*. 1963;268:1315-1323.
- 163 Murray JE, Merrill JP, Harrison JH. Renal homotransplantation in identical twins. *Surg Forum*. 1955;6:432-436.
- 164 Nagy J. A note on the early history of renal transplantation: Emerich (Imre) Ullmann. *Am J Nephrol*. 1999;19(2):346-349.
- 165 National Academy of Sciences. *National Research Council. Transplantation*. 1964;2:147-165.
- 166 Neuhof H. Transplantation of tissues. Renal heterotransplantation in man. *Ann Surg*. 1964;160:384.
- 167 Opelz G, Dharmendra PS, Senger DPS, Mickey MR, Terasaki PI. Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplantation. *Trans Proc*. 1973;4:253-259.
- 168 Owen RD. Immunogenetic consequences of vascular anastomoses between bovine twins. *Science*. 1945;102:400-407.
- 169 Palmer JF, ed. *The complete works of John Hunter*. J. & H.G. Langley, London. 1835;2:56,97-104.
- 170 Payne R. Leukocyte agglutination in human sera: Correlation between blood transfusions and their development. *JAMA*. 1957;99:587-606.
- 171 Payr E. Beiträge zur Technik der Blutgefäß und Nerven naht nebst Mitteilungen über die Verwendung eines resorbierbaren Metalles in der Chirurgie. *Arch Klin Chir*. 1900;62:67-72.
- 172 PI (Hrsg) *History of Transplantation: Thirty-five Recollections*. Tissue Typing Laboratory. UCLA, Los Angeles, S 112-143.
- 173 Pollock G. Cases of skin grafting and skin transplantation. *Trans Clin Soc*. 1871;4:37-47.
- 174 Poulakou-Rebelakou E, Marketos SG. Kidney disease in Byzantine medical texts. *Am J Nephrol*. 1999;19(2):172-176. <https://doi.org/10.1159/000013446>
- 175 Price D, Grove, Calvo V, Avruch J, Bierer B. Rapamycin-induced inhibition of the 70-kilodalton S6 protein kinase. *Science*. 1992;257(5072):973-977. <https://doi.org/10.1126/science.1380182>
- 176 Pritchard DI. Sourcing a chemical succession for cyclosporin from parasites and human pathogens. *Drug Discovery Today*. 2005;10(10):688-691. [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(05\)03395-7](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(05)03395-7)
- 177 Reverdin JL. Greffe épidermique. *Bull De La Socié'té Impériale Chirurgicale de Paris*. 1869: 511-515.
- 178 Richards AN, Walker AM. Methods of collecting fluid from known regions of the renal tubules of amphibia and of perfusing the lumen of a single tubule. *American Journal of Physiology-Legacy Content*. 1936;118(1):111-120.
- 179 Richet G. Hamburger's achievement with early renal transplants. *Am J Nephrol*. 1997;17:315-317.
- 180 Salem ME, Eknayan G. The kidney in ancient Egyptian medicine: where does it stand? *Am J Nephrol*. 1999;19(2):140-147. <https://doi.org/10.1159/000013440>
- 181 Sands JM. Micropuncture: unlocking the secrets of renal function. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2004;287(5):F866-867. <https://doi.org/10.1152/classicessays.00019.2004>
- 182 Scarborough J. Galen's investigations of the kidney. *Clio Med*. 1976;11(3):171-177.

- 183 Schlich THow gods and saints. *Hist Sci.* 1995;33(101):311-331.
- 184 Schlich T. Die Erfindung der Organtransplantation Erfolg und Scheitern des chirurgischen Organersatzes (1880-1930). Campus, Frankfurt, New York, 1998: 27.
- 185 Schlich T. The Origins of Organ Transplantation: Surgery and Laboratory Science, 1880-1930. University of Rochester Press; 2010.
- 186 Schön G. Die heteroplastische und homooplastische. Springer, Berlin. 1912.
- 187 Schultheiss D, Jardin A. Rene Küss (1913-2006) A Transplant Pioneer in Paris. *Transplant Proc Eur Urol.* 2013;45(3):1220-1223.
- 188 Schwartz R, Dameshek W. Drug-induced immunological tolerance. *Nature.* 1959;183:1682-1683.
- 189 Schwartz R, Dameshek W. The effects of 6-mercaptopurine on homograft reactions. *J Clin Invest.* 1960;39:952-958.
- 190 Shah MH. The General Principles of Avicenna's Canon of Medicine. Vol 1. Naveed Clinic; 1966.
- 191 Silverstein AM. The lymphocyte in immunology: From James B. Murphy to James L. Gowans. *Nat Immunol.* 2001;2:569-571.
- 192 Simonsen M. Biological incompatibility in kidney transplantation in dogs. II. Serological investigations. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1953. 32:35-84.
- 193 Simonsen M. The impact on the developing embryo and newborn animal of adult homologous cells. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1957;40:480-500.
- 194 Simonsen M. Graft vs. host reactions: The history that never was and the way things happen to happen. *Immunol Rev.* 1985;88:5-23.
- 195 Snell GD. Methods for the study of histocompatibility genes. *J Genet.* 1948;49:87-108.
- 196 Starzl TE. History of clinical transplantation. *World JSurg.* 2000;24:759-765.
- 197 Starzl TE, Demetris AJ, Murase N, Ildstad S, Ricordi C, Trucco M. Cell migration, chimerism, and graft acceptance. *Lancet.* 1992;339:1579-1582.
- 198 Starzl TE, Demetris AJ, Murase N, Trucco M, Thomson AW, Rao AS. The lost chord: Microchimerism. *Immunol Today.* 1996;17:577-588.
- 199 Starzl TE, Demetris AJ, Trucco M, Zeevi A, Ramos H, Terasaki P, Rudert WA, Kocova M, Ricordi C, Ildstad S, et al. Chimerism and donor-specific nonreactivity 27 to 29 years after kidney allotransplantation. *Transplantation.* 1993;55:1272-1277.
- 200 Starzl TE, Groth CG, Bretschneider L, Penn I, Fulginiti VA, Moon JB, Blanchard H, Martin AJ Jr, Porter KA. Orthotopic transplantation of the human liver. *Ann Surg.* 1967b;168:392-415.
- 201 Starzl TE, Klintmalm GBG, Porter KA, Iwatsuki S, Schroter GPJ. Liver transplantation with use of cyclosporin A and prednisone. *N Engl J Med.* 1981;305:266-269.
- 202 Starzl TE, Marchioro TL, Porter KA, Iwasaki Y, Cerilli GJ. The use of heterologous antilymphoid agents in canine renal and liver homotransplantation and in human renal homotransplantation. *Surg Gynecol Obstet.* 1967a;124:301-308.
- 203 Starzl TE, Marchioro TL, Waddell WR. The reversal of rejection in human renal homografts with subsequent development of homograft tolerance. *Surg Gynecol Obstet.* 1963;117:385-395.
- 204 Starzl TE, Todo S, Fung J, Demetris AJ, Venkataramanan R, Jain A. FK 506 for human liver, kidney and pancreas transplantation. *Lancet.* 1989;2:1000-1004. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(89\)91014-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(89)91014-3)
- 205 Starzl TE, Weil R III, Iwatsuki S, Klintmalm G, Schroter GPJ, Koep LJ, Iwaki Y, Terasaki PI, Porter KA. The use of cyclosporin A and prednisone in cadaver kidney transplantation. *Surg Gynecol Obstet.* 1980;151:17-26.
- 206 Starzl TE. My thirty-five year view of organ transplantation. In History of clinical transplantation. Thirtyfive. 1990.
- 207 Starzl TE. History of clinical transplantation. In Historical landmarks in clinical transplantation (ed. Groth CG, Longmire WP Jr), 2000:759-782. Springer, New York.
- 208 Stefoni S, Campieri C, Donati C, Orlandi V. The history of clinical renal transplantation. *J Nephrol.* 2004;17(3):475-478.
- 209 Stich R. Zur Transplantation von Organen mittels Gefäßnaht. *Langenbecks Arch.* 1907;83:494-504.
- 210 Tagliacozzi G. Decuratum curugia per insitionum. Bindonum, Venice, Italy. 1597.
- 211 Taylor, John H. Journey through the Afterlife: Ancient Egyptian Book of the Dead. Harvard Univ Press; 2013.
- 212 Terasaki PI, McClelland JD. Microdroplet assay of human serum cytotoxins. *Nature.* 1964;204: 998-1000.
- 213 Terasaki PI. Histocompatibility. History of transplantation. In History of transplantation: Thirty-five recollections (ed. Terasaki P), 1990:513-538. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles.
- 214 Terasaki PI. Historical landmarks in clinical transplantation: Conclusions from the consensus conference at the University of California, Los Angeles. *World J Surg.* 2000;24:755-843.
- 215 Thomas J, Carver M, Cunningham P, Park K, Gonder J, Thomas F. Promotion of incompatible allograft acceptance in rhesus monkeys given posttransplant antithymocyte globulin and donor bone marrow. I. In vivo parameters and immunohistologic evidence suggesting microchimerism. *Transplantation.* 1987;43:332-338.
- 216 Tilney NL. Transplant: From myth to reality. Yale University Press, New Haven. 2003.
- 217 Ting A, Morris PJ. Matching for B cell antigens of the HLA-DR series in cadaveric renal transplantation. *Lancet.* 1978;311:575-577.
- 218 Tucker EL, Smith AR, Daskin MS, et al. Life and expectations post-kidney transplant: a qualitative analysis of patient responses. *BMC Nephrology.* 2019;20(1). <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1368-0>
- 219 Ullmann E. Experimentelle Nierentransplantation. *Wien Klin Wschr.* 1902;11:281-285.
- 220 Ullmann E. Tissue and organ transplantation. *Ann Surg.* 1914;60:195-219.
- 221 Unger E. Nierentransplantationen. *Berl Klin Wschr.* 1910;47:573-578.
- 222 Unger E. Über Nierentransplantationen. *Berl Klin Wschr.* 1909;46:1057-1060.
- 223 Unger E. Kidney transplantation [in German]. *Wien Klin Wochenschr.* 1910;47:573.
- 224 Ussing HH, Zerahn K. Active transport of sodium as the source of electric current in the short-circuited isolated frog skin. *Acta Physiol Scand.* 1951;23(2-3):110-127. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1951.tb00800.x>
- 225 van Gelder T, Hesselink DA. Mycophenolate revisited. *Transpl Int.* 2015;28(5):508-515. <https://doi.org/10.1111/tri.12554>
- 226 van Rood JJ, Eernisses JG, van Leeuwen A. Leucocyte antibodies in sera from pregnant women. *Nature.* 1958;181:1735-1736.
- 227 Vargas A, López M, Lillo C, Vargas MJ. El papiro de Edwin Smith y su trascendencia médica y odontológica. *Revista médica de Chile.* 2012;140(10):1357-1362. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872012001000020>
- 228 Ventura-Aguir P, Campistol JM, Diekmann F. Safety of mTOR inhibitors in adult solid organ transplantation. *Expert Opinion on Drug Safety.* 2016;15(3):303-319. <https://doi.org/10.1517/14740338.2016.1132698>
- 229 Vesalius A 1514-1564. De Humani Corporis Fabrica : Basel, 1543. Octavo edition. Palo Alto, CA : Octavo; 1998. <https://search.library.wisc.edu/catalog/999877146002121>
- 230 Villard E, Tavernier L. La transplantation du rein. *Press Med.* 1910;18:489-492.
- 231 von Decastello A. Ueber experimentelle Nierentransplantation. *Wien Klin Wschr.* 1902;15:317-322.

- 232 Voronoy U. Blocking the reticuloendothelial system in man in some forms of mercuric chloride intoxication and the transplantation of the cadaver kidney as a method of treatment for the anuria resulting from the intoxication [in Spanish]. *Siglo Med.* 1937;97:296.
- 233 Voronoy YY. Sobre el bloque del aparato reticuloendotelial del hombre en algunas formas de intoxicación por el sublimado y sobre la transplatación del ríñon cadavérico como método de tratamiento de la anuria consecutiva a aquella intoxicación. *El Siglo Medico.* 1936;97:296-297.
- 234 Waksman BY, Arbouys S, Arnason BG. The use of specific "lymphocyte" antisera to inhibit hypersensitive reactions of the "delayed" type. *J Exp Med.* 1961;114:997-1022.
- 235 Wearn JT, Richards AN. Observations on the composition of glomerular urine, with particular reference to the problem of reabsorption in the renal tubules. *American Journal of Physiology-Legacy Content.* 1924;71(1):209-227.
- 236 Winkler EA. Ernst Unger: A Pioneer in modern Surgery. *JHist Med Allied Sci.* 1982;XXXVII:269-286.
- 237 Witkowski JA. Carrel's immortal cells. *Med Hist.* 1980;24:129-142.
- 238 Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of Mortality in All Patients on Dialysis, Patients on Dialysis Awaiting Transplantation, and Recipients of a First Cadaveric Transplant. *New England Journal of Medicine.* 1999;341(23):1725-1730. <https://doi.org/10.1056/NEJM199912023412303>
- 239 Wood K, Sachs DH. Chimerism and transplantation tolerance: Cause and effect. *Immunol Today.* 1996;17:541-590.
- 240 Woodruff MFA, Anderson NF. Effect of lymphocyte depletion by thoracic duct fistula and administration of anti-lymphocytic serum on the survival of skin homografts in rats. *Nature.* 1963;200:702.
- 241 Young RH. Dr Richard Bright-father of medical renal disease. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133(9):1365. <https://doi.org/10.1043/1543-2165-133.9.1365>
- 242 Zaaier JH. Dauerresultat einer autoplastischen Nierentransplantation bei einem Hunde. *Bruns Beitr Klein Chir.* 1914;93:223-227.
- 243 Zeitlhofer H. Emerich Ullmann (1861-1937) Pionier der Organtransplantation und Kunstsammler. Bibliothek der Ärzte in Wien Gesellschaft der Ärzte in Wien, Billrothhaus, Wien. 2016.
- 244 Zhang R, Kumar P, Ramcharan T, Reisin E. Kidney transplantation: the evolving challenges. *Am J Med Sci.* 2004;328(3):156-161.
- 245 Zimmerman KW. One leg in the grave: The miracle of transplantation of the black leg by Saint Cosmos and Damian. Elsevier, Maarsse, The Netherlands. 1998.
- 246 Zukowski CF, Lee HM, Hume DM. The prolongation of functional survival of canine renal homografts by 6-mercaptopurine. *Surg Forum.* 1960;11:470-474.

Авторская справка**Каабак Михаил Михайлович**

Д-р мед. наук, профессор, Московский медицинский университет «Реавиз».

ORCID 0000-0001-7566-2330

Вклад автора: написание текста работы, анализ данных источников литературы.

Яремич Борис Иванович

Канд. мед. наук, доцент, врач-хирург, научный сотрудник, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского; доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; заведующий кафедрой хирургических болезней, Московский медицинский университет «Реавиз».

ORCID 0000-0001-5889-8675; b.i.yaremin@reaviz.online

Вклад автора: написание текста работы, анализ данных источников литературы.

Author's reference**Mikhail M. Kaabak**

Dr. Sci. (Med.), professor, Moscow Medical University "Reaviz".

ORCID 0000-0001-7566-2330

Author's contribution: writing the text of the work, analysis of literature sources data.

Boris I. Yaremin

Cand. Sci. (Med.), Docent, surgeon, researcher, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine; N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Associate Professor of the Department of Transplantology and Artificial Organs, Head of the Department of Surgical Diseases, Moscow Medical University "Reaviz".

ORCID 0000-0001-5889-8675; b.i.yaremin@reaviz.online

Author's contribution: writing the text of the work, analysis of literature sources data.