

© Д.В. Артемов, А.Б. Зилькарнаев, 2018

УДК 616.61-089.843-092 : 616-005.4 : 615.38

Для цитирования: Артемов Д.В., Зилькарнаев А.Б. Современный взгляд на патогенез синдрома ишемии-реперфузии при трансплантации почки. Нефрология 2018; 22 (6): 23–29. DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-6-23-29

For citation: Artemov D.V., Zulkarnaev A.B. The modern view on the pathogenesis of the ischemia-reperfusion syndrome in kidney transplantation. Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (6): 23–29 (In Russ.). DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-6-23-29

Д.В. Артемов¹, А.Б. Зилькарнаев^{1}*

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ СИНДРОМА ИШЕМИИ–РЕПЕРФУЗИИ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

¹Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

D.V. Artemov¹, A.B. Zulkarnaev¹

THE MODERN VIEW ON THE PATHOGENESIS OF THE ISCHEMIA–REPERFUSION SYNDROME IN KIDNEY TRANSPLANTATION

¹M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Russia

РЕФЕРАТ

В обзоре освещены основные факторы патогенеза синдрома ишемии/реперфузии (ИРС) трансплантата почки (ТП). Описаны клеточные, гуморальные, а также неспецифические механизмы развития почечного повреждения. Возможности эффективного воздействия на него ограничены объективными трудностями, которые связаны, главным образом, с наличием множества альтернативных путей, которые, в конечном счете, приводят к тяжелому повреждению ТП, быстрому развитию хронической трансплантационной нефропатии и повышают риск утраты ТП. Необходимы дальнейшие исследования способов целенаправленного воздействия на основные звенья патогенеза ИРС.

Ключевые слова: трансплантация почки, патогенез, ишемия, реперфузия, почечное повреждение, почечный аллотрансплантат

ABSTRACT

This article highlights the main factors of the pathogenesis of ischemia/reperfusion syndrome of renal allograft. Cellular, humoral, and nonspecific mechanisms of renal damage development are described. The possibilities of effective influence on it are limited by objective difficulties, which are mainly associated with the presence of a variety of alternative ways, which ultimately lead to severe graft damage, the rapid development of chronic transplant nephropathy and increase the risk of graft loss. Further research is needed to develop ways to target the main links of pathogenesis.

Keywords: kidney transplantation, pathogenesis, ischemia, reperfusion, renal allograft injury

Ишемия вносит свой вклад в патофизиологию многих состояний, таких как инфаркт миокарда, периферическая сосудистая недостаточность, инсульт, гиповолемический шок и др. [1–5]. Восстановление нормального кровотока в ишемизированном органе является необходимым условием для предотвращения необратимых повреждений клеток. Реперфузия, в свою очередь, также способна увеличить повреждения сверх тех, которые причинила ишемия. В связи с этим ишемию и реперфузию (ИР), как правило, рассматривают в рамках единого процесса.

Синдром ишемии–реперфузии (ИРС) различ-

ной степени выраженности практически неизбежно развивается при аллотрансплантации трупной почки (АТП). Механизм, лежащий в основе развития ИРС, сложный и многофакторный; соответственно, исследования возможностей предупреждения и компенсации последствий ИР нацелены на разные звенья патогенеза этого процесса. Предотвращение и лечение ишемии и реперфузии может быть сфокусировано на элиминации активных форм кислорода, уменьшении воспаления, стимулировании регенерации клеток; важное значение имеют консервация донорской почки, ишемическое пре- и посткондиционирование, фармакологическое лечение, клеточная терапия [6, 7].

Патогенез ишемии трупной почки связан с генерализованной гиперактивностью симпатической нервной системы при смерти мозга, нару-

* Зилькарнаев А.Б. 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 6. Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНКИ), кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов. Тел.: (916) 705-98-99; e-mail: 7059899@gmail.com

шением циркуляции при сердечной смерти, а также введением сосудосуживающих препаратов при гипотензии донора. Повреждение усиливается в процессе холодовой консервации и тепловой ишемии за счет торможения окислительных процессов, накопления продуктов метаболизма и истощения АТФ. Реперфузия усугубляет повреждение органа, вызванное ишемией, приводя к реоксигенации и возвращению к аэробному метаболизму с образованием реактивных форм кислорода, которые повреждают цитоскелет клеток. Во время реперфузии повреждение ткани усугубляется воспалительным ответом, который инициирует каскад негативных клеточных реакций, приводящий к продукции и экспрессии воспалительных цитокинов, хемокинов и компонентов комплемента, что, в свою очередь, вызывает миграцию и активацию лейкоцитов, формирование воспаления. Длительно протекающая воспалительная реакция в ткани трансплантата приводит к развитию интерстициального фиброза, снижению выживаемости ТП [6, 8, 9].

ИР повреждение влияет как на краткосрочные последствия, так и на долгосрочный результат трансплантации. Клинически ИРС проявляется задержкой восстановления функции, отторжением, хронической дисфункцией ТП [8]. Повышенная иммуногенность ТП, подвергшегося тяжелому ИР повреждению, требует увеличения иммуносупрессивной нагрузки, что, в свою очередь, увеличивает риск инфекционных осложнений [10, 11].

Клеточные последствия ишемии. Длительная ишемия ТП сопровождается различными ультраструктурными изменениями и нарушением клеточного метаболизма. Вызванное ишемией снижение окислительного фосфорилирования ведет к неспособности клеток ресинтезировать энергетические фосфаты, такие как АТФ и креатинфосфат. В результате функция АТФ-зависимых ионных каналов клеточной мембраны изменяется, нарушается ионный баланс, ионы Ca, Na и вода поступают в клетку в избыточном количестве. Эти процессы приводят к клеточному отеку, а увеличение внутриклеточной концентрации Ca способствует образованию мочевой кислоты и пирофосфата кальция. Последнее индуцирует активацию фосфолипаз и протеаз, в частности, кальпаинов и каспаз, запускающих апоптоз [12, 13].

Снижение содержания АТФ ведет к отеку митохондрий и, как следствие, к высвобождению из них цитохрома C, который активирует апоптотический сигнальный путь с участием каспаз 1 и 9. Эти события, помимо активации запрограммированной клеточной смерти, ведут к индукции

воспалительного ответа посредством выработки интерлейкина(ИЛ)-1 [14].

На уровне эндотелия ишемия способствует экспрессии генов некоторых провоспалительных и биологически активных компонентов, таких как молекулы адгезии лейкоцитов, эндотелин, тромбоксан A2. В то же время, экспрессия генов эндотелий-протективных молекул, таких как оксид азота, тромбомодулин, простациклин, подавляется [15, 16].

Таким образом, ишемия способствует запуску провоспалительного клеточного ответа, что увеличивает восприимчивость тканей к повреждению, обусловленным последующей реперфузией.

Роль активных форм кислорода. Результатом реперфузии ишемизированных тканей является образование токсических активных форм кислорода (АФК), таких как супероксид-анион ($\bullet\text{O}_2^-$), гидроксил-радикал ($\bullet\text{OH}$), перекись водорода (H_2O_2), пероксинитрит (ONOO^-), хлорноватистая кислота (HOCl). Во время ишемии клеточный АТФ распадается с образованием гипоксантина. В норме гипоксантин окисляется до ксантина (а далее до мочевой кислоты) ксантиндегидрогеназой (КДГ), для которой он является субстратом.

В неишемизированных клетках КДГ использует никотинамид-аденин-динуклеотид (NAD^+) вместо молекулярного кислорода в качестве акцептора электронов в реакции преобразования NAD^+ в NADH. Однако во время ишемии КДГ превращается в ксантиноксидазу, неспособную катализировать превращение гипоксантина, что приводит к его накоплению в клетках. После восстановления кровотока электроны переносятся не к NAD^+ , а к молекулярному кислороду, вследствие чего происходит формирование АФК, которые являются сильными окислителями и восстановителями и оказывают непосредственное повреждающее действие на клеточные мембраны путем перекисного окисления липидов [17].

Кроме того, АФК стимулируют активацию лейкоцитов и хемотаксис посредством фосфолипазы A2 плазматической мембраны с образованием арахидоновой кислоты – предшественника синтеза эйкозаноидов (тромбоксана A2, лейкотриенов). АФК также повышают экспрессию генов молекул адгезии лейкоцитов и цитокинов путем активации транскрипционного ядерного фактора NF- κB [18]. В частности, АФК, особенно производные перекиси водорода, через MAP-киназы активируют NF- κB , тем самым способствуя выработке фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа) – мощного медиатора воспаления [19].

Роль системы комплемента. Система комплемента обеспечивает врожденный иммунитет человеческого организма и играет важную роль в процессах воспаления в посттрансплантационном периоде. Специфическим фактором активации комплемента в ТП может быть наличие анти-HLA-антител реципиента, фиксирующих комплемент [21, 22].

ИРС всегда сопровождается активацией системы комплемента, компоненты которого осаждаются вдоль базальной мембраны капилляров интерстиция и клубочка [23, 24]. Образующиеся в результате активации системы комплемента анафилатоксины C3a, C5a обладают широким спектром иммунных функций [20], стимулируя активацию лейкоцитов и хемотаксис, усиливая воспалительный ответ путем увеличения синтеза MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1), ФНО-альфа, ИЛ-1, ИЛ-6 [25, 26]. iC3b образуется после расщепления C3b и является специфическим лигандом для адгезии лейкоцитов к сосудистому эндотелию с помощью бета-2-интегринов. C5b-9 активирует ядерный фактор NF-kB в эндотелиальных клетках, увеличивая, таким образом, продукцию молекул адгезии лейкоцитов, к которым относятся vascular cell adhesion molecule (VCAM-1), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), Е-селектин и Р-селектин (цит. по [6]). Кроме того, C5b-9 также способствует активации лейкоцитов и хемотаксиса, индуцируя секрецию ИЛ-8 и MCP-1 эндотелием (цит. по [6]). В конечном итоге этот компонент системы комплемента может вызывать спазм микрососудов, ингибируя эндотелий-зависимую релаксацию и снижая содержание циклического гуанозинмонофосфата в эндотелии, что еще в большей степени усугубляет ишемизацию и нарушение функций ТП [24, 27–30].

Роль лейкоцитов. Лейкоциты взаимодействуют с сосудистым эндотелием посредством нескольких этапов: «rolling» лейкоцитов вдоль эндотелия, фиксация лейкоцитов к эндотелию, трансмиграция через эндотелий. Первый шаг инициируется увеличением экспрессии Р-селектинов на поверхности эндотелия, что является следствием ИРС. Р-селектины взаимодействуют со своими ко-рецепторами Р-selectin glycoprotein 1, находящимися на поверхности лейкоцитов. Исходно низкая афинность данных рецепторов приводит к прерывистому связыванию лейкоцитов с эндотелием, называемому «rolling». Последующее взаимодействие бета-2-интегринов лейкоцитов, таких как Mac-1, с ICAM-1 молекулами эндотелия способствует плотной фиксации лейкоцитов к эндотелиальным клеткам

и прекращению их движения. Последующую миграцию лейкоцитов в интерстиций ТП обеспечивают platelet-endothelial cell adhesion molecule 1 (PECAM-1), которые постоянно экспрессируются на уровне межклеточных соединений эндотелия. Достигнув внесосудистого пространства, активированные лейкоциты выделяют токсичные АФК, протеазы и эластазы, которые способствуют повышенной проницаемости стенок капилляров, отеку, тромбозу и гибели паренхиматозных клеток.

При ИРС описаны фенотипические и функциональные изменения в популяции почечных мононуклеарных фагоцитов [31]. В работе Snelgrove и соавт. (2017) мононуклеарные фагоциты изучались через 24 и 72 ч после полчасовой почечной ишемии или фиктивной операции в мышинной модели. Фенотипы популяций лейкоцитов анализировали с помощью проточной цитометрии. Было выявлено, что ИР повреждение вызвало миграцию моноцитов, дендритных клеток (ДК), макрофагов и нейтрофилов. Классификация субпопуляций мононуклеаров на основе экспрессии CD11b / CD11c показала, что при ИРС они представлены преимущественно моноцитарными воспалительными дендритными клетками. Кроме того, ИР повреждение также способствовало ДК-зависимому перекрестному представлению почечных антигенов CD8 Т-клеткам в лимфатическом узле [32] с последующей их активацией.

Роль лимфоцитов в патогенезе ИРС. Т- и В-лимфоциты могут играть роль в патогенезе ИРС [33].

Естественные киллерные Т-клетки (ЕКТ-клетки) – уникальная популяция, являющаяся промежуточным звеном между врожденным и приобретенным иммунитетом. ЕКТ-клетки обладают иммунорегуляторными функциями за счет активации эффекторных клеток (ЕК, макрофаги, дендритные клетки, CD4+ и CD8+лимфоциты), а также за счет непосредственного цитолитического действия [31, 34]. Скопление ЕКТ-клеток было обнаружено в постишемической почке через 3 ч после включения почки в кровоток с уменьшением их числа спустя 24 ч [35]. Ингибирование активации ЕКТ-клеток или уменьшение их количества сопровождалось снижением интенсивности проявления ИРС и ассоциировалось со сниженным уровнем продукции интерферона-гамма (ИФН-гамма) нейтрофилами в почке [36].

Роль Т-лимфоцитов, а особенно CD4+клеток, в ишемическом повреждении почек было продемонстрировано рядом исследований. Линии мышей, лишенных CD4+лимфоцитов (но не

CD8+), были более защищены от ИРС, в то время как введение CD4+-клеток сопровождалось ранними постишемическими изменениями [37]. Патогенетический эффект в данном случае связывали с ИФН-гамма, вырабатываемым CD4-Т-лимфоцитами. Однако более детальные исследования на животных позволили предположить, что только CD4+лимфоциты с фенотипом Th1 являются патогенными для ИРС, в то время как клетки фенотипа Th2 обладают протективными свойствами. Дефицит Signal Transducer and Activator of Transcription protein family-4 (STAT-4 – фактор регуляции Th1) был связан с восстановлением функции почки после ИРС. Роль CD4+клеток в патогенезе ранних почечных повреждений после ИРС убедительно подтверждена S. Wang et al., продемонстрировавшими, что инактивирование ИЛ-16 (хемоаттрактанта Т-лимфоцитов, интенсивно экспрессирующегося в почечных канальцах после ИРС) приводило к сохранению почек, снижению миграции Т-лимфоцитов [38], а также числа активированных Т-лимфоцитов и эффекторных Т-клеток памяти через 6 нед после ИРС в постишемической почке [35].

В свою очередь, дефицит Signal Transducer and Activator of Transcription protein family-6 (STAT-6) (сигнальных молекул, регулирующих функцию Th-2-лимфоцитов) и ИЛ-4 усугублял структурные и функциональные изменения почек в моделях ИР [39].

В последние годы пристальное внимание уделяется роли регуляторных Т-клеток (Трег) в патогенезе ИРС. Известно, что Трег подавляют чрезмерный иммунный ответ и являются потенциальными терапевтическими мишенями при отторжении ТП. Функции Трег (CD4+CD25+Foxp3+) и экспрессия ими хемокинового рецептора CXCR3 были проанализированы в мышинной модели ранней стадии ИР. Было показано, что количество Трег значительно увеличивается через 72 ч после реперфузии. Напротив, предварительное введение моноклональных антител к CD25 приводило к уменьшению уровня Трег и усугублению повреждения почек. У мышей с неповрежденными почками Трег практически не экспрессировали CXCR3, тогда как количество CXCR3+ Трег значительно увеличивалось через 72 ч после реперфузии и обратно коррелировало с концентрациями мочевины, креатинина и гистологической картиной повреждения почек. Следовательно, восстановление функционирования почки после ИР может быть связано с миграцией Трег и экспрессией CXCR3 [40].

В другом исследовании было выявлено, что супрессия CD4 + CD25 + CD127^{low} и CD4+CD127^{low/-} TNFR2 (рецептор к фактору некроза опухолей) + Трег является предиктором острого повреждения почек при ИРС. Экспрессия TNFR2 на CD4+CD127^{low/-} Т-клетках коррелировала со снижением регуляторных функций и может быть использована как суррогатный маркер иммунного статуса реципиента и предиктор развития дисфункции ТП [41].

Роль В-лимфоцитов в патогенезе синдрома ИРС остается неопределенной. Имеются результаты, показывающие, что дефицит В-клеток обеспечивает защиту почек в ранней фазе ИРС. Кроме того, было обнаружено увеличение В-клеток и их дифференцировки в постишемической почке в течение восстановительной фазы ИРС, что дает основание считать, что В-клетки, вероятно, участвуют в репаративных процессах. Тем не менее, более конкретную роль В-клеток в патогенезе ИРС еще предстоит выяснить [42, 43].

Роль цитокинов и хемокинов. Известно, что ИРС характеризуется выраженной воспалительной реакцией, приводя к повреждению тканей почек. При этом отмечается повышенный синтез хемокинов и провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-альфа и ряда других, указывающий на то, что данные молекулы играют одну из ведущих ролей в патогенезе синдрома [44, 45]. Ишемия почек сама по себе является стимулом к выработке ИЛ-1, а C5a компонент системы комплемента активизирует выработку хемокина MCP-1 и цитокинов ФНО-альфа, ИЛ-1, ИЛ-6. ИЛ-1 индуцирует экспрессию молекул адгезии на клетках эндотелия, тем самым способствуя клеточной инфильтрации. Кроме того, он стимулирует выработку простагландинов путем повышения экспрессии циклооксигеназы и увеличивает количество циркулирующих нейтрофилов и тромбоцитов. Наконец, ИЛ-1 может стимулировать выработку эпителиальными клетками канальцев других медиаторов воспаления – ФНО-альфа и ИЛ-6 [46].

Конечным результатом многих процессов, вовлеченных в воспалительную реакцию ИРС, является активация транскрипционного фактора NF-kB: АФК, C5b активируют NF-kB, тем самым увеличивая уровень цитокинов в зоне воспаления. Одни из важных посредников активации NF-kB – Toll-подобные рецепторы. Иммунная система человека имеет несколько механизмов распознавания патогенов, включая Toll-подобные рецепторы. Последние, связываясь с чужеродным аген-

том, вызывают иммунный ответ, направленный на элиминацию патогена. Те же самые рецепторы распознают поврежденные клетки собственного организма и эндогенные лиганды [47]. Замечено, что экспрессия Toll-подобных рецепторов эпителиальными клетками канальцев почек увеличивается в ответ на ИРС [48]. После развития ИРС Toll-подобные рецепторы реагируют на белки, структура которых была повреждена в ходе ишемии, а их стимуляция приводит к увеличению секреции провоспалительных цитокинов и хемокинов через активацию транскрипционного фактора NF- κ B [49].

Транскрипционный фактор NF- κ B играет ключевую роль в возникновении воспалительной реакции, он активируется, когда клетка находится в состоянии стресса, что и наблюдается при ИРС или уже имеющем место воспалении. Результатом его включения является активация и синтез из таких провоспалительных факторов, как ИЛ-1, ФНО-альфа, ИФН-гамма и ряда хемокинов, (ИЛ-8, MCP-1, RANTES), потенцирующих воспалительную реакцию. В процессе активации и адгезии участвуют такие молекулы, как LFA-1 (leukocyte function associated antigen-1), ICAM-1. Этот процесс сопровождается миграцией лимфоцитов, моноцитов, макрофагов и гранулоцитов в поврежденные ткани. Клеточная инфильтрация вместе с усиленным образованием медиаторов воспаления усугубляют интерстициальный отек и повреждение ткани [14].

Не только местная выработка цитокинов и хемокинов после ИРС может привести к повреждению ТП, но и цитокины, циркулирующие в крови донора. Системному воспалительному ответу у донора способствуют смерть мозга и цитокины. Такой «цитокиновый шторм» ухудшает функцию органа и приводит к более выраженному отторжению ТП и снижению его долгосрочной функции [50, 51]. Значение подобных эффектов подчеркивается в экспериментах, демонстрирующих вредное влияние коры головного мозга на долгосрочные перспективы (даже когда холодовая ишемия была ликвидирована) [52, 53].

Если устранить воспаление, то можно предотвратить грозные последствия ИРС, однако, если воспалительный ответ не удастся разрешить, то воспаление может стать хроническим и привести к фиброзу органа и потери его функций и, соответственно, к несостоятельности ТП. Фиброз с накоплением внеклеточного матрикса является поздним неспецифическим результатом ИРС. Тем не менее, нарушение внеклеточного матрикса так-

же способствует и острому повреждению тканей после ИРС [54].

Роль повреждения тубулярных эпителиальных клеток и эндотелиальной дисфункции.

В исследованиях *in vivo* было показано, что в активации иммунных механизмов воспаления при ИРС (в частности, активации комплемента) пусковым фактором является дисфункция эндотелия [55, 56]. У крыс с индуцированной ишемией/реперфузией протекция эндотелия специфическим белком значительно улучшает функцию почек, что проявляется снижением креатинина сыворотки, а также ингибирует продукцию С3 [57]. Другим механизмом эндотелиальной дисфункции при ишемическом повреждении является активация NO-синтазы (нитрит-редуктазы), которая блокирует защитные нитрит-зависимые механизмы при ИРС [58].

С другой стороны – если на ранних стадиях ишемии основное значение имеют антиангиогенные механизмы, то на поздних стадиях гипоксия может активировать ангиогенные факторы, такие как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), индуцированный гипоксией фактор HIF-1 α , что может стабилизировать микроциркуляцию и нивелировать отрицательные эффекты ишемии [59].

Центральной мишенью ИР повреждения являются клетки эпителия почечных канальцев. Патофизиологическим механизмом тубулярного повреждения, как и эндотелиальной дисфункции, является окислительный стресс. Показано влияние ИРС на метаболизм клеток проксимального канальцевого эпителия, обсуждается роль его воздействия на экспрессию и активность мембранных транспортеров, а также временная модуляция транспортеров в периоды ишемии и реперфузии [60]. Кроме непосредственных последствий повреждения (тубулярного некроза) в виде канальцевой дисфункции, повреждение тубулярного эпителия приводит к иммунной активации [61].

Заключение. Таким образом, синдром ишемии–реперфузии имеет сложный, каскадный патогенез. Очевидно, что возможности эффективного воздействия на него ограничены объективными трудностями, которые связаны, главным образом, с наличием множества альтернативных путей, в конечном итоге, приводящих к тяжелому повреждению ТП, быстрому развитию фиброза и повышению риск утраты ТП. Очевидна необходимость дальнейших исследований, направленных на разработку способов таргетного воздействия на основные звенья патогенеза [62].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Choi JH, Pile-Spellman J. Reperfusion changes after stroke and practical approaches for neuroprotection. *Neuroimaging Clin N Am* 2018; 28(4):663–682. doi: 10.1016/j.nic.2018.06.008
2. Russo I, Penna C, Musso T et al. Diabetes and myocardial ischemia/reperfusion injury. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16(1):71. doi: 10.1186/s12933-017-0550-6
3. Lejay A, Fang F, John R et al. Ischemia reperfusion injury, ischemic conditioning and diabetes mellitus. *J Mol Cell Cardiol* 2016; 91:11–22
4. González-Montero J, Brito R, Gajardo AI, Rodrigo R. Myocardial reperfusion injury and oxidative stress: Therapeutic opportunities. *World J Cardiol* 2018; 10(9):74–86. doi: 10.4330/wjc.v10.i9.74
5. Добронравов ВА. Обзор патофизиологии острого повреждения почек. В: Смирнов АВ, Добронравов ВА, Румянцев АШ, Каюков ИГ. Острое повреждение почек. МИА, М., 2015; 30–79 [Dobronravov VA. The review of acute kidney injury pathophysiology. In: Smirnov AV, Dobronravov VA, Rumjancev ASH, Kayukov IG. Acute kidney injury. М., МИА; 2015; 30–79]
6. Ponticelli C. Ischaemia-reperfusion injury: a major protagonist in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(6):1134–1140. doi: 10.1093/ndt/gft488
7. Saat TC, van den Akker EK, IJzermans JNM et al. Improving the outcome of kidney transplantation by ameliorating renal ischemia reperfusion injury: lost in translation? *J Transl Med* 2016; 14(1):20. doi: 10.1186/s12967-016-0767-2
8. Salvadori M, Rosso G, Bertoni E. Update on ischemia-reperfusion injury in kidney transplantation: Pathogenesis and treatment. *World J Transplant* 2015; 5(2):52–67. doi: 10.5500/wjt.v5.i2.52
9. Zhao H, Alam A, Aurelie PS et al. Ischemia-Reperfusion Injury Reduces Long Term Renal Graft Survival: Mechanism and Beyond. *EBioMedicine* 2018; 28:31–42. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.01.025
10. Cippà PE, Schiesser M, Ekberg H et al. Risk Stratification for Rejection and Infection after Kidney Transplantation *Clin J Am Soc Nephrol* 2015 7; 10(12): 2213–2220. doi: 10.2215/CJN.01790215
11. Прокопенко ЕИ. Инфекции у пациентов с почечным трансплантатом (лекция). *Нефрология и диализ* 2008; 10(1): 6–15 [Prokopenko EI. Infektsii u patsiyentov s pochechnym transplantatom (lektsiya). *Nefrologiya i dializ* 2008; 10 (1): 6–15]
12. Kosieradzki M, Rowinski W. Ischemia/Reperfusion Injury in Kidney Transplantation: Mechanisms and Prevention. *Transplantation Proceedings* 2008; 40:3279–3288. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.10.004
13. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL- β . *Mol Cell* 2002; 10:417–426
14. Lutz J, Thürlmel K, Heemann U. Anti-inflammatory treatment strategies for ischemia/reperfusion injury in transplantation. *Journal of Inflammation* 2010; 7:27. doi: 10.1186/1476-9255-7-27
15. Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischemia-reperfusion injury. *J Pathol* 2000; 190:255–266. doi: 10.1002/(SICI)1096-9896(200002)190:3<255::AID-PATH526>3.0.CO;2-6
16. Maxwell SR, Lip GY. Reperfusion injury: A review of the pathophysiology, clinical manifestations and therapeutic options. *Int J Cardiol* 1997; 58:95–117
17. Toyokuni S. Reactive oxygen species-induced molecular damage and its application in pathology. *Pathol Int* 1999; 49:91–102
18. Thurman JM. Triggers of Inflammation after Renal Ischemia/Reperfusion. *Clin Immunol* 2007; 123(1):7–13. doi: 10.1016/j.clim.2006.09.008
19. Meldrum DR, Dinarello CA, Cleveland JC Jr et al. Hydrogen peroxide induces tumor necrosis factor α mediated cardiac injury by a P38 mitogen-activated protein kinase dependent mechanism. *Surgery* 1998; 124:291–297
20. Casiraghi F, Azzollini N, Todeschini M et al. Complement alternative pathway deficiency in recipients protects kidney allograft from ischemia/reperfusion injury and alloreactive T cell response. *Am J Transplant* 2017; 17(9):2312–2325. doi: 10.1111/ajt.14262
21. Lan JH, Tinckam K. Clinical utility of complement dependent assays in kidney transplantation. *Transplantation* 2018; 102(1, suppl 1):14–22. doi: 10.1097/TP.0000000000001819
22. Lefaucheur C, Viglietti D, Hidalgo LG et al. Complement-activating anti-HLA antibodies in kidney transplantation: allograft gene expression profiling and response to treatment. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29(2):620–635. doi: 10.1681/ASN.2017050589
23. Rosenberger C, Griethe W, Gruber G et al. Cellular responses to hypoxia after renal segmental infarction. *Kidney Int* 2003; 64:874–886. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00159.x
24. Cernoch M, Viklicky O. Complement in kidney transplantation. *Front Med* 2017; 4:66. doi: 10.3389/fmed.2017.00066
25. Collard CD, Lekowski R, Jordan JE et al. Complement activation following oxidative stress. *Mol Immunol* 1999; 36:941–948
26. Danobeitia JS, Ziemelis M, Ma X et al. Complement inhibition attenuates acute kidney injury after ischemia-reperfusion and limits progression to renal fibrosis in mice. *PLoS One* 2017; 12(8):e0183701. doi: 10.1371/journal.pone.0183701
27. Farrar CA, Zhou W, Sacks SH. Role of the lectin complement pathway in kidney transplantation. *Immunobiology* 2016; 221(10):1068–1072. doi: 10.1016/j.imbio.2016.05.004
28. Kościńska-Kasprzak K, Bartoszek D, Myska M et al. The complement cascade and renal disease. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2014; 62(1):47–57. doi: 10.1007/s00005-013-0254-x
29. Zwaini Z, Dai H, Stover C, Yang B. Role of complement properdin in renal ischemia-reperfusion injury. *Curr Gene Ther* 2018; 17(6):411–423. doi: 10.2174/1566523218666180214093043
30. Castellano G, Intini A, Stasi A et al. Complement modulation of anti-aging factor klotho in ischemia/reperfusion injury and delayed graft function. *Am J Transplant Surgery* 2016; 16(1):325–333. doi: 10.1111/ajt.13415
31. Kezić A, Stajic N, Thaïss F. Innate immune response in kidney ischemia/reperfusion injury: potential target for therapy. *J Immunol Res* 2017; 2017:6305439. doi: 10.1155/2017/6305439
32. Snelgrove SL, Lo C, Hall P et al. Activated renal dendritic cells cross present intrarenal antigens after ischemia-reperfusion injury. *Transplantation* 2017; 101(5):1013–1024. doi: 10.1097/TP.0000000000001427
33. Huang Y, Rabb H, Womer KL. Ischemia-reperfusion and immediate T cell responses. *Cell Immunol* 2007; 248(1):4–11. doi: 10.1016/j.cellimm.2007.03.009
34. Metelitsa LS, Naidenko OV, Kant A et al. Human NKT cells mediate antitumor cytotoxicity directly by recognizing target cell CD1d with bound ligand or indirectly by producing IL-2 to activate NK cells. *J Immunol* 2001; 167:3114–3122
35. Ascon DB, Lopez-Briones S, Liu M et al. Phenotypic and functional characterization of kidney-infiltrating lymphocytes in renal ischemia reperfusion injury. *J Immunol* 2006; 177:3380–3387
36. Li L, Huang L, Sung SS et al. NKT cell activation mediates neutrophil IFN- γ production and renal ischemia-reperfusion injury. *J Immunol* 2007; 178:5899–5911
37. De Greef KE, Ysebaert DK, Dauwe S et al. Anti-B7-1 blocks mononuclear cell adherence in vasa recta after ischemia. *Kidney Int* 2001; 60:1415–1427. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.00944.x
38. Wang S, Diao H, Guan Q et al. Decreased renal ischemia-reperfusion injury by IL-16 inactivation. *Kidney Int* 2008; 73:318–326. doi: 10.1038/sj.ki.5002692
39. Yokota N, Burne-Taney M, Racusen L, Rabb H. Contrasting roles for STAT4 and STAT6 signal transduction pathways in murine renal ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285:319–325. doi: 10.1152/ajprenal.00432.2002
40. Jun C, Qingshu L, Ke W et al. Protective effect of CXCR3+CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells in renal ischemia-reperfusion injury. *Mediators Inflamm* 2015; 2015: 960–973. doi: 10.1155/2015/360973
41. Nguyen MT, Frymly E, Sahakian SK et al. Pretransplant recipient circulating CD4+CD127lo/- tumor necrosis factor receptor 2+ regulatory T cells: a surrogate of regulatory T cell-suppressive function and predictor of delayed and slow graft function after

kidney transplantation. *Transplantation* 2016; 100(2): 314–324. doi: 10.1097/TP.0000000000000942

42. Burne-Taney MJ, Ascon DB, Daniels F et al. B cell deficiency confers protection from renal ischemia reperfusion injury. *J Immunol* 2003; 171:3210–3215

43. Jang HR, Ko GJ. The interaction between ischemia–reperfusion and immune responses in the kidney. *J Mol Med* 2009; 87:859–886. doi: 10.1007/s00109-009-0491-y

44. Takada M, Nadeau KC, Shaw GD et al. The Cytokine-adhesion molecule cascade in ischemia/reperfusion injury of the rat kidney inhibition by a soluble P-selectin ligand. *J Clin Invest* 1997; 99(11):2682–2690. doi: 10.1172/JCI119457

45. Bonventre JV, Zuk A. Ischemic acute renal failure: an inflammatory disease? *Kidney Int* 2004; 66:480–485. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.761_2.x

46. Daha MR, van Kooten C. Is the proximal tubular cell a proinflammatory cell? *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(6):41–43

47. Quintana FJ, Cohen IR. Heat shock proteins as endogenous adjuvants in sterile and septic inflammation. *J Immunol* 2005; 175:2777–2782

48. Kim BS, Lim SW, Li C et al. Ischemia-reperfusion injury activates innate immunity in rat kidneys. *Transplantation* 2005; 79:1370–1377

49. Sabroe I, Read RC, Whyte MK et al. Toll-like receptors in health and disease: complex questions remain. *J Immunol* 2003; 171(4):1630–1635

50. Kaminska D, Tyran B, Mazanowska O et al. Cytokine gene expression in kidney allograft biopsies after donor brain death and ischemia-reperfusion injury using in situ reverse-transcription polymerase chain reaction analysis. *Transplantation* 2007; 84:1118–1124. doi: 10.1097/01.tp.0000287190.86654.74

51. Barklin A. Systemic inflammation in the brain-dead organ donor. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53:425–435. doi: 10.1111/j.1399-6576.2008.01879.x

52. Pratschke J, Wilhelm MJ, Laskowski I et al. Influence of donor brain death on chronic rejection of renal transplants in rats. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:2474–2481

53. van der Hoeven JA, Molema G, Ter Horst GJ et al. Relationship between duration of brain death and hemodynamic (in) stability on progressive dysfunction and increased immunologic activation of donor kidneys. *Kidney Int* 2003; 64:1874–1882. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00272.x

54. Gueler F, Gwinner W, Schwarz A, Haller H. Long-term effects of acute ischemia and reperfusion injury. *Kidney Int* 2004; 66:523–527. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.761_11.x

55. Bhalodia YS, Sheth NR, Vaghasiya JD, Jivani NP. Homocysteine-dependent endothelial dysfunction induced by renal ischemia/reperfusion injury. *J Nephrol* 2011; 24(5):631–635. doi: 10.5301/JN.2011.6245

56. Collett JA, Mehrotra P, Crone A et al. Endothelial colony-forming cells ameliorate endothelial dysfunction via secreted factors following ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017; 312(5):897–907. doi: 10.1152/ajprenal.00643.2016

57. Pushpakumar SB, Perez-Abadia G, Soni C et al. Enhancing complement control on endothelial barrier reduces renal post-ischemia dysfunction. *J Surg Res* 2011; 170(2):263–270. doi: 10.1016/j.jss.2011.06.010

58. Milsom AB, Patel NS, Mazzon E et al. Role for endothelial nitric oxide synthase in nitrite-induced protection against renal ischemia-reperfusion injury in mice. *Nitric Oxide* 2010; 22(2):141–148. doi: 10.1016/j.niox.2009.10.010

59. Pallet N, Thervet E, Timsit M-O. Angiogenic response following renal ischemia reperfusion injury: new players. *Proq Urol* 2014; 24 (Suppl 1):20–25. doi: 10.1016/S1166-7087(14)70059-4

60. Barin-Le Guellec C, Largeau B, Bon D et al. Ischemia/reperfusion-associated tubular cells injury in renal transplantation: can metabolomics inform about mechanisms and help identify new therapeutic targets? *Pharmacol Res* 2018; 129:34–43. doi: 10.1016/j.phrs.2017.12.032

61. Snoeijs MG, van Bijnen A, Swennen E et al. Tubular epithelial injury and inflammation after ischemia and reperfusion in human kidney transplantation. *Ann Surg* 2011; 253(3):598–604. doi: 10.1097/SLA.0b013e31820d9ae9

62. Lemoine M, Guerrot D, Bertrand D. Focusing on kidney transplantation in the elderly. *Nephrol Ther* 2017; 14(2):71–80. doi: 10.1016/j.nephro.2017.06.003

Сведения об авторах:

Артемов Дмитрий Владимирович

129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1. Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МНИКИ), консультативно-диагностический центр, терапевтическое отделение. Тел.: (915) 110-16-15; e-mail: anatom555@yandex.ru

Dmitry V. Artemov

Affiliations: 129110, Russia, Moscow, Shchepkina st., 61/2, build 1. Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI"), Advisory-diagnostic center, Department of therapy. Phone: (915) 110-16-15; e-mail: anatom555@yandex.ru

Зулькарнаев Алексей Батыргараевич, д-р мед. наук

129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 6. Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МНИКИ), кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов. Тел.: (916) 705-98-99; e-mail: 7059899@gmail.com

Alexey B. Zulkarnaev, MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 129110, Russia, Moscow, Shchepkina st., 61/2, build 6. Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI"), Department of Transplantology, Nephrology and artificial organs. Phone: (916) 7059899; e-mail: 705-98-99@gmail.com

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 09.11.2018

Принята в печать: 14.11.2018

Article received: 09.11.2018

Accepted for publication: 14.11.2018