

© А.В. Ватазин, Д.В. Артемов, А.Б. Зулкарнаев, 2019

УДК 616.127-005.4+005.8-054-08

Для цитирования: Ватазин А.В., Артемов Д.В., Зулкарнаев А.Б. Профилактика и лечение синдрома ишемии-реперфузии. Нефрология 2019; 23 (2): 41-48. DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-2-41-48

For citation: Vatazin A.V., Artemov D.V., Zulkarnaev A.B. Prevention and treatment of ischemia-reperfusion syndrome. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (2): 41-48 (In Rus.). DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-2-41-48

А.В. Ватазин, Д.В. Артемов, А.Б. Зулкарнаев*

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ

Хирургическое отделение трансплантологии и диализа, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Россия

A.V. Vatazin, D.V. Artemov, A.B. Zulkarnaev*

PREVENTION AND TREATMENT OF ISCHEMIA-REPERFUSION SYNDROME

Surgery department of transplantation and dialysis, Moscow Regional Research and Clinical Institute, Russia

РЕФЕРАТ

Основные негативные последствия ишемии-реперфузии почек – рано развивающаяся тяжелая хроническая дисфункция трансплантата, а в наиболее тяжелых случаях – функция трансплантированной почки не восстанавливается (первично нефункционирующий трансплантат). В результате утраты функции трансплантата пациент, как правило, возвращается на диализ. Эти осложнения чаще встречаются при трансплантации почек от «доноров с расширенным критериями», так как эти органы наиболее чувствительны повреждениям, развивающимся в результате синдрома ишемии-реперфузии (ИР-синдром). При этом, доля таких (субоптимальных) доноров постепенно растет в России. Золотым стандартом при трансплантации почки остается холодовая консервация органа в специальных растворах, однако, это не в состоянии полностью защитить орган. В статье представлены основные перспективные методы, которые позволяют снизить тяжесть ишемического и реперфузионного повреждения: кондиционирование донора, ишемическое прекондиционирование, различные варианты консервации почки, воздействие на медиаторы воспаления, применение биологических таргетных препаратов. Тем не менее, патогенез ИР-синдрома изучен значительно лучше, чем методы его коррекции. На данный момент имеются лишь косвенные или экспериментальные свидетельства того, что тяжесть ИР-синдрома может быть уменьшена за счет фармакопротекции органа до изъятия, при консервации, а также в раннем послеоперационном периоде. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на поиск возможностей снижения тяжести ишемического и реперфузионного повреждения трансплантата.

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

ABSTRACT

The main negative consequences of ischemia-reperfusion of the kidneys are the early developing severe chronic dysfunction of the graft, and in the most severe cases the function of the transplanted kidney is not restored (primary non-functioning graft). As a result of loss of transplant function, the patient usually returns to dialysis. These complications are more common in kidney transplants from "donors with extended criteria," since these organs are most sensitive to damage resulting from ischemia-reperfusion syndrome (IR syndrome). At the same time, the share of such (suboptimal) donors is gradually increasing in Russia. Cold preservation of the organ in special solutions remains the gold standard for kidney transplantation, however, it is not able to fully protect the organ. The article presents the main promising methods that reduce the severity of ischemic and reperfusion injury: donor conditioning, ischemic preconditioning, various variants of kidney preservation, effects on inflammatory mediators, application of biological target drugs. Nevertheless, the pathogenesis of ischemia-reperfusion syndrome has been studied much better than the methods of its correction. Currently, there are only indirect or experimental evidence that the severity of the syndrome of IR can be reduced due to the pharmacoprotection of the organ before donation, during preservation, as well as in the early postoperative period. Further research is needed to find ways to reduce the severity of ischemic and reperfusion injury of the graft.

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

Основные негативные последствия ишемии-реперфузии почек – рано развивающаяся тяжелая

хроническая дисфункция трансплантата, а в наиболее тяжелых случаях – функция трансплантированной почки не восстанавливается (первично нефункционирующий трансплантат). В результате утраты функции трансплантата пациент, как правило, возвращается на диализ. Эти осложнения чаще встречаются при трансплантации почек

*Артемов Д. В. 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 6. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», хирургическое отделение трансплантологии и диализа. Тел.: (926) 528-96-52, E-mail: anatom555@yandex.ru

от «доноров с расширенным критериями», так как эти органы наиболее чувствительны повреждениям, развивающимся в результате синдрома ишемии-реперфузии (ИР-синдром). При этом, доля таких (субоптимальных) доноров постепенно растет в России. Золотым стандартом при трансплантации почки остается холодовая консервация органа в специальных растворах, однако, это не в состоянии полностью защитить орган. Тем самым подчеркивается актуальность разработок новых стратегий для улучшения сохранения и восстановления трансплантата [1]. Различные методы фармакопротекции и фармакокоррекции, организационные и другие методы могут значительно снизить тяжесть ИР-синдрома.

Особенности реанимационных мероприятий у донора. Эффективный контроль состояния потенциальных доноров в отделении интенсивной терапии повышает пригодность органов для трансплантации. Несмотря на то, что существуют определенные протоколы кондиционирования донора, неизбежно развивающиеся нарушения гомеостаза значительным образом влияют на качество донорских органов. Существуют различные подходы для того, чтобы уменьшить патологическое воздействие смерти мозга на почки [2].

Смерть мозга вызывает каскад гормональных изменений, таких как изменение уровня катехоламинов, которые приводят к нарушению иннервации сосудов и гемодинамическим изменениям – гипотонии и органной гипоперфузии. Артериальная гипотензия требует адекватного фармакологического вмешательства. Хотя экзогенные катехоламины эффективно используются в борьбе с гемодинамическими изменениями, некоторые из них оказывают влияние на функцию трансплантата [3]. Было установлено, что своевременная коррекция сосудистой дисфункции с помощью допамина снижает риск отсроченной функции трансплантата, в то время как использование норадреналина этот риск увеличивает [4]. Таким образом, выбор вазоактивного препарата оказывает влияние на результат трансплантации [5].

Кроме того, смерть мозга ассоциирована с высвобождением провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 [6]. Гипоперфузия и воспалительная реакция оказывают повреждающее действие на трансплантат еще до развития ИР-синдрома, что потенциально может объяснять низкий уровень выживаемости трансплантатов, полученных от доноров, перенесших смерть мозга, по сравнению с прижизненными донорами [7].

Было показано, что применение низкомолекулярного гидроксипропилкрахмала при кондиционировании донора более благоприятно, чем применение высокомолекулярного [8]. Исследование почек, изъятие которых производилось в течение 24 ч после смерти мозга, показало негативное влияние применения адреналина, маннитола, десмопрессина [9]. Последующие исследования показали значительную связь особенностей кондиционирования донора и результатов трансплантации почки [10].

Ишемическое прекондиционирование. Другая протективная техника – ишемическое прекондиционирование донора, которая заключается в применении коротких циклов ишемии-реперфузии до изъятия органа с целью повышения его толерантности к ишемии. Однако непосредственное пережатие почечной ножки приводит к неоднозначным результатам. Известен метод, называемый «дистанционное ишемическое прекондиционирование», который заключается в проведении кратких циклов ишемии-реперфузии конечностей с использованием манжеты для измерения артериального давления [11, 12]. Хотя данный метод ранее не применяли при трансплантации, ряд клинических исследований продемонстрировали снижение частоты повреждения почек у пациентов, перенесших плановую операцию на сердце, с предварительным проведением прекондиционирования по данной методике [13].

Исследования показали, что двустороннее наложение манжет оказывает более выраженный защитный эффект от ИР-синдрома по сравнению с односторонним. Авторы сделали вывод, что масса ткани, использованная для дистанционного ишемического прекондиционирования, имеет важное значение для выживаемости трансплантата [14]. На сегодняшний день эффективность этого метода доказана в других областях медицины, в частности в кардиохирургии [15].

После получения многообещающих результатов дистанционного ишемического прекондиционирования при трансплантации почки в экспериментальных моделях на животных [16] было проведено несколько клинических испытаний при аллотрансплантации трупной почки (АТПП). Результаты этих исследований противоречивы, что, вероятно, связано с разнородностью временных интервалов предтрансплантационной ишемии, ограниченным размером выборки и другими пациент-ассоциированными причинами, но все же демонстрируют клиническую эффективность методики [12]. Так, в работе J. Wu и соавт. (2014)

48 реципиента парных донорских почек были рандомизированы в группы получающих и не получающих ишемическое прекондиционирование. Согласно результатам, у пациентов исследуемой группы были значимо ниже уровни креатинина и выше скорость клубочковой фильтрации через 12 ч после трансплантации ($p < 0,05$), хотя эти различия нивелировались в течение 1–14. Также в группе получающих ишемическое прекондиционирование были значительно ниже ранние маркеры ИР-синдрома (желатиназа-ассоциированный липокаин нейтрофилов мочи). Авторы заключили, что ишемическое прекондиционирование ускоряет восстановление функции почек у реципиентов после трансплантации почек [17]. Рандомизированные клинические исследования оценки эффективности ишемического прекондиционирования в настоящее время продолжаются [18].

Консервация почки. Между изъятием органа и трансплантацией проходит определенное время. В течение этого времени орган подвержен повреждению в результате метаболического ацидоза, ионного дисбаланса и иных причин, деструктивное влияние которых может быть уменьшено путем применения холодовой консервации. Было предложено несколько методов консервации [19].

Одним из стандартных методов снижения тяжести повреждения органа является холодовая консервация – консервация органов и тканей охлаждением в жидких средах до температуры, близкой к 2–4 °С. Перспективы развития этого метода заключаются в добавлении новых компонентов к уже существующим растворам или приготовление совершенно новых растворов [20]. Так, добавление к раствору холодовой консервации полиэтиленгликоля и ингибиторов р38 МАР-киназы, замедляющих истощение АТФ и ингибирующих накопление кальция в клетке, успешно применили с целью уменьшения выраженности ИР-синдрома после трансплантации [21, 22].

Однако термические повреждения, которые орган может получить в результате непосредственно холодовой консервации, сложности в оценке жизнеспособности органа и поддержания стабильной температуры в заданном узком диапазоне, диктуют необходимость модернизации метода [23].

С расширением критериев отбора доноров проблема хранения органов приобретает все большую актуальность. Аппарат гипотермической перфузии (АГП) все чаще используют в качестве альтернативы метода холодовой консервации трансплантатов, полученных от субоптимальных доноров [24, 25]. Хотя вопрос о эффективности ис-

пользования АГП остается спорным, тем не менее существуют ряд исследований, подтверждающих преимущество этого метода по сравнению с холодовой консервацией с точки зрения одногодичной и десятилетней выживаемости трансплантатов [26–28]. Особенно эффективно его применение у доноров с расширенными критериями [29, 30], а также у доноров с небьющимся сердцем [30, 31]. АГП может быть полезен для снижения тяжести хронического отторжения, интерстициального фиброза, тубулярной атрофии [24].

Еще одно преимущество АГП – это возможность непосредственной оксигенации перфузата, что в опытах на свиньях также способствовало повышению жизнеспособности почки [32].

Основной механизм, благодаря которому использование аппарата гипотермической перфузии улучшает качество трансплантата при АТП, до сих пор остается неясным. Есть данные, что у животных при применении АГП существенно подавляется экспрессия мРНК ММР-9 и NF-κB, а также провоспалительных цитокинов, что может быть защитным механизмом при ИР-синдроме [33, 34].

Нормотермическая консервация. Метод нормотермической консервации лишен многих недостатков холодовой консервации. Нормотермическая консервация может способствовать лучшему восстановлению функции трансплантата по сравнению с холодовой консервацией. В основе техники лежит создание физиологической среды для трансплантата во время его хранения, которая достигается благодаря использованию специальных перфузионных растворов и посредством специальных аппаратов для перфузии. Так, исследования на свиньях показали, что нормо- или субнормотермическая перфузия эффективно поддерживают жизнеспособность органа [35]. Более того, трансплантаты, подвергшиеся нормотермической консервации *ex vivo*, продемонстрировали более низкий креатинина сыворотки реципиента через 1–7 сут после трансплантации и более низкие пиковые значения креатинина. Эффективность этого метода подтверждает и исследование иммунных маркеров ишемии. Таким образом, описанная методика консервации улучшает посттрансплантационную функцию и может способствовать расширению пула доноров [36]. Показано, что использование метода нормотермической консервации позволяет производить эффективную оценку качества и пригодности почки к трансплантации [37].

Наибольший опыт применения метода получен в гепатологии. Данные пилотных испытаний

дают основания для расширенных клинических исследований [38–40].

Воздействие на медиаторы воспаления. Ввиду того, что большинство провоспалительных цитокинов требуют активации транскрипционного фактора NF- κ B [41], блок передачи сигнала на этом уровне занимает особое место в лечении ИР-синдрома. Для активации NF- κ B необходима p38 MAP-киназа и, следовательно, ингибирование этой киназы способствует снижению цитокинов и, соответственно, уменьшению повреждения в ходе ИР-синдрома, что и было показано в экспериментальной модели гипоксии [42].

В цитоплазме клетки NF- κ B находится в неактивном состоянии в комплексе с цитозольным ингибиторным белком I κ B. Стимулирующий агент приводит к тому, что I κ B фосфорилируется под действием киназы IKK (I κ B-киназа), что приводит к деградации I κ B в результате действия протеасомы 26S. При этом NF- κ B высвобождается от ингибирующего комплекса, транслируется в ядро и активирует транскрипцию контролируемых генов. Определенные антагонисты комплекса IKK способствуют уменьшению повреждений, вызванных ИР-синдромом [43]. Однако этот подход требует дальнейших исследований для применения его в трансплантологии.

Другой способ препятствовать деградации I κ B – ингибирование протеасом, отвечающих за его разрушение. Введение ингибитора протеасом лактацистина (lactacystin) или его производного PS519 до начала ишемии может предотвратить ишемические повреждения при почечной, церебральной, а также печеночной ишемии [44, 45].

Наконец, возможно ингибирование непосредственно генов экспрессии NF- κ B, но на сегодняшний день недостаточно исследований для клинического применения этого метода [46].

Известно, что продукция цитокинов увеличивается уже через несколько часов после трансплантации, и ингибирование NF- κ B, p38 MAPK эффективно уменьшают повреждения при ИР-синдроме. Тем не менее, для уменьшения действия цитокинов недостаточно только сократить их продукцию, должны быть заблокированы их эффекты.

Перспективными мишенями для этого направления лечения являются Met-RANTES – производное хемокина RANTES – которое блокирует действие RANTES на уровне рецепторов. При этом благоприятный эффект достигается за счет уменьшения воспалительного ответа, в результате чего долгосрочные результаты функционирования

трансплантата оказываются лучше. Аналогичные эффекты были достигнуты при блокаде MCP-1 и MIP [47].

Помимо хемокинов, важную роль в патогенезе ИР-синдрома играют цитокины, особенно ИЛ-1. Физиологическое действие ИЛ-1 ингибируется ИЛ-1-РА (рецепторный антагонист) (подобные препараты используются при лечении ревматоидного артрита). Эксперименты на крысах показали, что животные, у которых лечение ИР-синдрома осуществлялось с использованием ИЛ-1-РА, имели значительно менее выраженные повреждения. Также уменьшались воспалительная инфильтрация паренхимы почки и количество апоптотических клеток по сравнению с нелеченной контрольной группой [48].

Молекулы адгезии, в частности LFA-1 и ICAM-1, необходимы для миграции иммунных клеток из сосудистого пространства в ткани. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что снижение экспрессии молекул адгезии оказывает благоприятный эффект на последствия ИР-повреждений после трансплантации [49, 50]. Так, опубликованы результаты клинических исследований препарата эфализумаб, в состав которого входит человеческие антитела IgG1 к LFA-1. Введение их реципиенту после трансплантации почки сопровождалось снижением тяжести повреждения в результате ИР-синдрома [51]. Однако более детальная информация об отсроченном влиянии данного вида лечения на трансплантат отсутствует. Использование анти-ICAM-1 антител в целях предотвращения острого отторжения трансплантата не показало преимуществ по сравнению с обычной иммуносупрессивной терапией [52].

Положительные результаты были получены при использовании антагонистов Р-селектина, при этом за счет снижения фиксации иммунных клеток на стенках эндотелия сокращалась инфильтрация воспалительных клеток в почечном интерстиции. В целом же, на сегодняшний день терапия, основанная на устранении эффектов молекул адгезии, нуждается в большем количестве экспериментальных и клинических исследований [53, 54].

Наконец, еще одним звеном в патогенезе выработки медиаторов воспаления является система комплемента. Ингибирование комплемента C5 и C1 в экспериментах с животными также продемонстрировало благоприятное влияние на течение ишемии-реперфузии на восстановление функции и выживаемости трансплантата [55, 56].

Некоторые ингибиторы, такие как C1INH, уже используются в клинике при других патологиях, однако требуются дальнейшие исследования для выяснения их механизма действия при ИР-синдроме [57].

Таким образом, возможности терапевтического лечения ИР-синдрома путем воздействия на медиаторы воспаления достаточно широки, и дальнейшие исследования в этом направлении могут принести значительные результаты.

Применение биологических таргетных препаратов. Предупреждение иммунологических нарушений как последствия ИР-синдрома путем блокирования тех или иных патогенетических звеньев воспаления является перспективным направлением исследований последних нескольких лет. Учитывая, что важную роль в развитии дисфункции трансплантата при ИР-синдроме играет комплемент, были разработаны ряд биологических агентов, воздействующих на его компоненты [58].

Гуманизированные моноклональные антитела к C5-компоненту (экулизумаб) исходно продемонстрировали эффективность при атипичном гемолитико-уремическом синдроме, в том числе после трансплантации почки [59]. Далее ряд доклинических испытаний определили такие направления его использования, как несовместимая по АВ0 трансплантация, предотвращение острого и хронического отторжения трансплантата, а также отсроченной его функции [60]. В недавнем рандомизированном клиническом исследовании биологических агентов в профилактике и улучшении исходов ИР-синдрома у пациентов, получавших экулизумаб, была отмечена значительно лучшая ранняя функция трансплантата, меньше артериолярного гиалиноза и хронической гломерулопатии при протокольной биопсии, сделанной на 30-й день, 1 и 3 года после трансплантации. Был сделан вывод, что препарат ассоциирован с предупреждением ранней дисфункции и снижением выраженности морфологических изменений трансплантированной почки [61].

Другим направлением снижения активации комплемента стало использование человеческих C1-блокаторов. В мышинной модели у животных, получавших C1-ингибитор до реперфузии, значительно улучшалась выживаемость наряду с улучшением функции почек. Предварительное введение препарата также предотвращало выделение ИЛ-6, CXCL1 и MCP-1, высвобождение C5a и C3b, а также инфильтрацию нейтрофилами и макрофагами почечной ткани. Этот противовоспа-

лительный эффект коррелировал со значительным снижением экспрессии маркеров фиброза альфа-гладкомышечного актина, десмина и пикросириуса красного в течение 30 и 90 дней после ИР и сниженных почечных уровней TGF- β 1 по сравнению с контрольной группой [62]. Аналогичные данные были получены на крысах, причем, кроме описанных эффектов, C1-ингибитор предотвращал активацию эндотелиальных клеток, блокируя эндотелиальный механизм повреждения при ИР-синдроме [63].

В настоящее время ведутся экспериментальные исследования применения других блокаторов комплемента (блокаторы альтернативного пути активации, анти-fB), демонстрирующие многообещающие данные при ИР [64].

Перспективы применения клеточной терапии. Большим терапевтическим репаративным и регенеративным потенциалом обладают мезенхимальные стволовые клетки (МСК), которые являются перспективным кандидатом для предупреждения и лечения ИР-синдрома. МСК мигрируют в поврежденные ишемией участки почечной ткани, где проявляют противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства. МСК могут модифицировать микроокружение и способствовать восстановлению тубулярных клеток с помощью паракринных факторов [65].

Опубликованы данные, полученные на крысах, о положительном влиянии на дисфункцию почек после ИР микрочастиц, полученных из эндотелиальных клеток-предшественниц (защитные микроРНК, в частности, miR-126) [66]. Привлекательным для исследователей типом МСК являются регенерирующие клетки эндометрия, также показавшие в эксперименте на мышах эффективное предотвращение последствий ИР, связанное с с увеличением уровней ИЛ-4 в сыворотке, но снижением ФНО- α , IFN- γ и ИЛ-6, а также снижение селезеночных и почечных CD4⁺ и CD8⁺ популяций Т-клеток [67].

Таким образом, использование субоптимальных доноров для трансплантации почки становится все более актуальным, ввиду того, что скомпрометированный орган более остро реагирует на изменения в ходе ИР-синдрома. Непосредственно патогенез данного синдрома представляет собой систему сложных молекулярных и клеточных взаимодействий, в которых значительная роль отводится медиаторам воспаления. Так, ишемические изменения в клетке, накопления АФК, активация системы комплемента в ответ на ИР-синдром приводят к увеличению секреции ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8,

МСП-1, RANTES и других активных молекул, потенцирующих воспалительную реакцию. В связи с этим перспективным методом лечения ИР-синдрома может быть удаление цитокинов и хемокинов из кровотока реципиента. Тем не менее, патогенез синдрома ишемии-реперфузии изучен значительно лучше, чем методы его коррекции. На данный момент имеются лишь косвенные или экспериментальные свидетельства того, что тяжесть синдрома ИР может быть уменьшена за счет фармакопротекции трансплантата до изъятия, при консервации, а также в раннем послеоперационном периоде. При этом ишемия-реперфузия остается одним из основных факторов, определяющих функциональную состоятельность трансплантата, а также его выживаемость. Почки, подвергшиеся тяжелой травме в результате ишемии/реперфузии, имеют плохой прогноз долгосрочной выживаемости, а также повышенную иммуногенность, что, в свою очередь, требует агрессивной иммуносупрессивной терапии и повышает риск инфекционных осложнений [68, 69]. Это диктует необходимость продолжения исследований, направленных на поиск возможностей снижения тяжести ишемического и реперфузионного повреждения трансплантата.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Bon D, Chatauret N, Giraud S et al. New strategies to optimize kidney recovery and preservation in transplantation. *Nat Rev Nephrol* 2012 May 1;8(6):339–347. Doi: 10.1038/nrneph.2012.83
2. Westendorp WH, Leuvenink HG, Ploeg RJ. Brain death induced renal injury. *Curr Opin Organ Transplant* 2011;16(2):151–156. Doi: 10.1097/MOT.0b013e328344a5dc
3. 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(11):2474–2481
4. Giral M, Bertola JP, Foucher Y et al. Effect of brain-dead donor resuscitation on delayed graft function: results of a monocentric analysis. *Transplantation* 2007;83(9):1174–1181
5. Ranasinghe AM, Bonser RS. Endocrine changes in brain death and transplantation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25(5):799–812. Doi: 10.1016/j.beem.2011.03.003
6. Gasser M, Waaga AM et al. Organ transplantation from brain-dead donors: its impact on short- and long-term outcome revisited. *Transplant Rev* 2001;15:1–10
7. Bouma HR, Ploeg RJ, Schuur TA. Signal transduction pathways involved in brain death-induced renal injury. *Am J Transplant* 2009;9(5):989–997. Doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02587.x
8. Blasco V, Leone M, Antonini F et al. Comparison of the novel hydroxyethylstarch 130/0.4 and hydroxyethylstarch 200/0.6 in brain-dead donor resuscitation on renal function after transplantation. *Br J Anaesth* 2008;100(4):504–508. Doi: 10.1093/bja/aen001
9. Blasco V, Leone M, Bouvenot J et al. Impact of intensive care on renal function before graft harvest: results of a monocentric study. *Crit Care* 2007;11(5):R103
10. Damman J, Hoeger S, Boneschansker L et al. Targeting complement activation in brain-dead donors improves renal function after transplantation. *Transpl Immunol* 2011;24(4):233–237. Doi: 10.1016/j.trim.2011.03.001
11. Huang Y, Shan J, Wang C et al. Can ischemic preconditioning alone really protect organs from ischemia reperfusion injury in transplantation. *Transpl Immunol* 2009;20(3):127–131. Doi: 10.1016/j.trim.2008.08.002
12. Cheungpasitporn W, Khoury NJ, Thongprayoon C, Craici IM. Is Remote Ischemic Conditioning of Benefit to Patients Undergoing Kidney Transplantation? *J Invest Surg* 2017; 12:1–3. Doi: 10.1080/08941939.2017.1380090
13. Zimmerman RF, Ezeanuna PU, Kane JC et al. Ischemic preconditioning at a remote site prevents acute kidney injury in patients following cardiac surgery. *Kidney Int* 2011;80(8):861–867. Doi: 10.1038/ki.2011.156
14. Wever KE, Warlé MC, Wagener FA et al. Remote ischaemic preconditioning by brief hind limb ischaemia protects against renal ischaemia-reperfusion injury: the role of adenosine. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(10):3108–3117. Doi: 10.1093/ndt/gfr103
15. Hausenloy DJ, Yellon DM. The therapeutic potential of ischemic conditioning: an update. *Nat Rev Cardiol* 2011;8(11):619–629. Doi: 10.1038/nrcardio.2011.85
16. Kierulff-Lassen C, Kristensen ML, Birn H et al. No Effect of Remote Ischemic Conditioning Strategies on Recovery from Renal Ischemia-Reperfusion Injury and Protective Molecular Mediators. *PLoS One* 2015;10(12):e0146109. Doi: 10.1371/journal.pone.0146109. eCollection 2015
17. Wu J, Feng X, Huang H et al. Remote ischemic conditioning enhanced the early recovery of renal function in recipients after kidney transplantation: a randomized controlled trial. *J Surg Res* 2014;188(1):303–308. Doi: 10.1016/j.jss.2013.06.058
18. Krogstrup NV, Oltean M, Bibby BM et al. Remote ischaemic conditioning on recipients of deceased renal transplants, effect on immediate and extended kidney graft function: a multicentre, randomised controlled trial protocol (CONTEXT). *BMJ Open* 2015;5(8):e007941. Doi: 10.1136/bmjopen-2015-007941
19. Kosieradzki M, Rowiński W. Ischemia/reperfusion injury in kidney transplantation: mechanisms and prevention. *Transplant Proc* 2008;40(10):3279–3288. Doi: 10.1016/j.transproceed.2008.10.004
20. Jamieson RW, Friend PJ. Organ reperfusion and preservation. *Front Biosci* 2008;13:221–235
21. Koike N, Takeyoshi I, Ohki S et al. Effects of adding P38 mitogen-activated protein-kinase inhibitor to celsior solution in canine heart transplantation from non-heart-beating donors. *Transplantation* 2004;77(2):286–292
22. Yoshinari D, Takeyoshi I, Kobayashi M et al. Effects of a p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor as an additive to university of wisconsin solution on reperfusion injury in liver transplantation. *Transplantation* 2001;72(1):22–27
23. Hauet T, Goujon JM, Baumert H et al. Polyethylene glycol reduces the inflammatory injury due to cold ischemia/reperfusion in autotransplanted pig kidneys. *Kidney Int* 2002;62(2):654–667
24. Kwiatkowski A, Wszola M, Kosieradzki M et al. The early and long term function and survival of kidney allografts stored before transplantation by hypothermic pulsatile perfusion. A prospective randomized study. *Ann Transplant* 2009;14(1):14–17
25. Diuwe P, Domagala P, Durlak M et al. The effect of the use of a TNF-alpha inhibitor in hypothermic machine perfusion on kidney function after transplantation. *Contemp Clin Trials* 2017;59:44–50. Doi: 10.1016/j.cct.2017.05.013
26. Moers C, Smits JM, Maathuis MH et al. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med* 2009;360(1):7–19. Doi: 10.1056/NEJMoa0802289
27. Irish WD, Katz E. Cold machine perfusion or static cold storage of kidneys: why the debate continues. *Am J Transplant* 2010;10(9):1955–1956. Doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03217.x
28. Barrou B, Chatauret N, Hauet T et al. Ischemia-reperfusion. Preservation solution and hypothermic machine perfusion. *Prog Urol* 2016;26(15):964–976. Doi: 10.1016/j.purol.2016.08.007
29. Hevesi ZG, Lopukhin SY, Angelini G, Coursin DB. Supportive care after brain death for the donor candidate. *Int Anesthesiol Clin* 2006;44(3):21–34
30. Ravaioli M, De Pace V, Comai G et al. Successful Dual Kidney Transplantation After Hypothermic Oxygenated Perfusion

of Discarded Human Kidneys. *Am J Case Rep* 2017;18:1009–1013

31. Treckmann J, Moers C, Smits JM et al. Machine perfusion versus cold storage for preservation of kidneys from expanded criteria donors after brain death. *Transpl Int* 2011;24(6):548–554. Doi: 10.1111/j.1432-2277.2011.01232.x

32. Maathuis MH, Manekeller S, van der Plaats A et al. Improved kidney graft function after preservation using a novel hypothermic machine perfusion device. *Ann Surg* 2007;246(6):982–988; discussion 989–91

33. Fu Z, Ye Q, Zhang Y et al. Hypothermic Machine Perfusion Reduced Inflammatory Reaction by Downregulating the Expression of Matrix Metalloproteinase 9 in a Reperfusion Model of Donation After Cardiac Death. *Artif Organs* 2016;40(6):E102–111. Doi: 10.1111/aor.12658

34. Ge YZ, Wu R, Xin H et al. Effects of ischemic preconditioning on the systemic and renal hemodynamic changes in renal ischemia reperfusion injury. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(2):1128–1140. eCollection 2015

35. van de Kerkhove MP, Hoekstra R, van Nooijen FC et al. Subnormothermic preservation maintains viability and function in a porcine hepatocyte culture model simulating bioreactor transport. *Cell Transplant* 2006;15(2):161–168

36. Kathis JM, Echeverri J, Chun YM et al. Continuous Normothermic Ex Vivo Kidney Perfusion Improves Graft Function in Donation After Circulatory Death Pig Kidney Transplantation. *Transplantation* 2017;101(4):754–763. Doi: 10.1097/TP.0000000000001343

37. Kathis JM, Hamar M, Echeverri J et al. Normothermic ex vivo kidney perfusion for graft quality assessment prior to transplantation. *Am J Transplant* 2018;18(3):580–589. Doi: 10.1111/ajt.14491

38. Gage F, Leeser DB, Porterfield NK et al. Room temperature pulsatile perfusion of renal allografts with Lifer compared with hypothermic machine pump solution. *Transplant Proc* 2009;41(9):3571–3574. Doi: 10.1016/j.transproceed.2009.06.228

39. Regner KR, Nilakantan V, Ryan RP et al. Protective effect of Lifer solution in experimental renal ischemia-reperfusion injury. *J Surg Res* 2010;164(2):e291–297. Doi: 10.1016/j.jss.2010.08.033

40. Kathis JM, Paul A, Robinson LA, Selzner M. Ex vivo machine perfusion for renal graft preservation. *Transplant Rev (Orlando)* 2018;32(1):1–9. Doi: 10.1016/j.tre.2017.04.002

41. Furuichi K, Wada T, Kaneko S, Murphy PM. Roles of chemokines in renal ischemia/reperfusion injury. *Front Biosci* 2008;13:4021–4028

42. Jaswal JS, Gandhi M, Finegan BA et al. Inhibition of p38 MAPK and AMPK restores adenosine-induced cardioprotection in hearts stressed by antecedent ischemia by altering glucose utilization. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;293(2):H1107–1114

43. Onai Y, Suzuki J, Kakuta T et al. Inhibition of IkappaB phosphorylation in cardiomyocytes attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2004;63(1):51–59

44. Itoh M, Takaoka M, Shibata A et al. Preventive effect of lactacystin, a selective proteasome inhibitor, on ischemic acute renal failure in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;298(2):501–507

45. Yao JH, Li YH, Wang ZZ et al. Proteasome inhibitor lactacystin ablates liver injury induced by intestinal ischaemia-reperfusion. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007;34(11):1102–1108

46. Latanich CA, Toledo-Pereyra LH. Searching for NF-kappaB-based treatments of ischemia reperfusion injury. *J Invest Surg* 2009;22(4):301–315

47. Furuichi K, Wada T, Iwata Y et al. Gene therapy expressing amino-terminal truncated monocyte chemoattractant protein-1 prevents renal ischemia-reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(4):1066–1071

48. Bresnihan B, Cunnane G. Interleukin-1 receptor antagonist. *Rheum Dis Clin North Am* 1998;24(3):615–628

49. Martinez-Mier G, Toledo-Pereyra LH, Ward PA. Adhesion molecules in liver ischemia and reperfusion. *J Surg Res* 2000;94(2):185–194

50. Zhou T, Sun GZ, Zhang MJ et al. Role of adhesion molecules and dendritic cells in rat hepatic/renal ischemia-reper-

fusion injury and anti-adhesive intervention with anti-P-selectin lectin-EGF domain monoclonal antibody. *World J Gastroenterol* 2005;11(7):1005–1010

51. Vincenti F, Mendez R, Pescovitz M et al. A phase I/II randomized open-label multicenter trial of efalizumab, a humanized anti-CD11a, anti-LFA-1 in renal transplantation. *Am J Transplant* 2007;7(7):1770–1777

52. Kahan BD, Stepkowski S, Kilic M et al. Phase I and phase II safety and efficacy trial of intercellular adhesion molecule-1 antisense oligodeoxynucleotide (ISIS 2302) for the prevention of acute allograft rejection. *Transplantation* 2004;78(6):858–863

53. Jayle C, Milinkevitch S, Favreau F et al. Protective role of selectin ligand inhibition in a large animal model of kidney ischemia-reperfusion injury. *Kidney Int* 2006;69(10):1749–1755

54. Cheadle C, Watkins T, Ehrlich E et al. Effects of anti-adhesive therapy on kidney biomarkers of ischemia reperfusion injury in human deceased donor kidney allografts. *Clin Transplant* 2011;25(5):766–775. Doi: 10.1111/j.1399-0012.2010.01365.x

55. Lewis AG, Köhl G, Ma Q et al. Pharmacological targeting of C5a receptors during organ preservation improves kidney graft survival. *Clin Exp Immunol* 2008;153(1):117–126. Doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03678.x

56. 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* 2016;16(1):325–333. Doi: 10.1111/ajt.13415

57. Davis AE 3rd, Lu F, Mejia P. C1 inhibitor, a multi-functional serine protease inhibitor. *Thromb Haemost* 2010;104(5):886–893. Doi: 10.1160/TH10-01-0073

58. Legendre C, Sberro-Soussan R, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V. The role of complement inhibition in kidney transplantation. *Br Med Bull* 2017;124(1):5–17. Doi: 10.1093/bmb/ldx037

59. Прокопенко Е, Никольская И. Беременность у женщин с хронической почечной недостаточностью. Ч. 1. *Врач* 2013; (8): 9–12 [Prokopenko E., Nikolskaya I. Beremennost u zhenshchin s khronicheskoy pochechnoy nedostatochnostyu. Ch. 1. *Vrach* 2013; (8): 9–12]

60. Legendre C, Sberro-Soussan R, Zuber J et al. Eculizumab in renal transplantation. *Transplant Rev (Orlando)* 2013;27(3):90–92. Doi: 10.1016/j.tre.2013.04.002

61. Kaabak M, Babenko N, Shapiro R et al. A prospective randomized, controlled trial of eculizumab to prevent ischemia-reperfusion injury in pediatric kidney transplantation. *Pediatr Transplant* 2018;22(2). Doi: 10.1111/petr.13129

62. 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. eCollection 2017

63. Zhang S, Shaw-Boden J, Banz Y et al. Effects of C1 inhibitor on endothelial cell activation in a rat hind limb ischemia-reperfusion injury model. *J Vasc Surg* 2018. pii: S0741-5214(17)32653-8. Doi: 10.1016/j.jvs.2017.10.072

64. 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

65. Xu H, Chen C, Hu L, Hou J. Gene-modified Mesenchymal Stem Cell-based Therapy in Renal Ischemia-Reperfusion Injury. *Curr Gene Ther* 2017;17(6):453–460. Doi: 10.2174/1566523218666180214094253

66. Bitzer M, Ben-Dov IZ, Thum T. Microparticles and microRNAs of endothelial progenitor cells ameliorate acute kidney injury. *Kidney Int* 2012;82(4):375–377. Doi: 10.1038/ki.2012.152

67. Sun P, Liu J, Li W et al. Human endometrial regenerative cells attenuate renal ischemia reperfusion injury in mice. *J Transl Med* 2016;14:28. Doi: 10.1186/s12967-016-0782-3

68. Ponticelli C. Ischaemia-reperfusion injury: a major protagonist in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc – Eur Ren Assoc* 2014; 29(6):1134–1140

69. Прокопенко ЕИ. Инфекции у пациентов с почечным

трансплантатом (лекция). *Нефрология и диализ* 2008; 10(1):6–15 [Prokopenko El. Infektsii u patsiyentov s pochechnym transplantatom (lektsiya). *Nefrologiya i dializ* 2008; 10 (1): 6–15]

Сведения об авторах:

Проф. Ватазин Андрей Владимирович, д-р мед. наук
129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 6. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», хирургическое отделение трансплантологии и диализа. Тел.: (916) 149-27-91, E-mail: vatazin@yandex.ru
Prof. Andrei Vatazin, D.Med.Sci
129110, Moscow, Schepkina str, 61/2, building 6. Moscow Regional Research and Clinical Institute, Surgery department of transplantation and dialysis. Phone: (916) 149-27-91, E-mail: vatazin@yandex.ru

Артемов Дмитрий Владимирович
129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 6. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», хирургическое отделение трансплантологии и диализа. Тел.: (926) 528-96-52, E-mail: anatom555@yandex.ru

Artemov Dmitriy
129110, Moscow, Schepkina str, 61/2, building 6. Moscow Regional Research and Clinical Institute, Surgery department of transplantation and dialysis. Phone: (926) 528-96-52, E-mail: anatom555@yandex.ru

Зулькарнаев Алексей Батыргараевич, д-р мед. наук
129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 6. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», хирургическое отделение трансплантологии и диализа. Тел.: (916) 705-98-99, E-mail: 7059899@gmail.ru
Alexey Zulkarnaev, D.Med.Sci
129110, Moscow, Schepkina str, 61/2, building 6. Moscow Regional Research and Clinical Institute, Surgery department of transplantation and dialysis. Moscow, Russia. Phone: (916) 705-98-99, E-mail: 7059899@gmail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 09.11.2018

Принята в печать: 01.02.2019

Article received: 09.11.2018

Accepted for publication: 01.02.2019