

© А.В.Ватазин, П.В.Астахов, А.Б.Зулькарнаев, О.Н.Ветчинникова, Р.О.Кантария, А.А.Синютин, Д.В.Артемов, 2013
УДК [616.61-089.843]-06-005.4-001]

*А.В. Ватазин¹, П.В. Астахов¹, А.Б. Зулькарнаев¹, О.Н. Ветчинникова¹,
Р.О. Кантария¹, А.А. Синютин¹, Д.В. Артемов¹*

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ИШЕМИЧЕСКОГО И РЕПЕРФУЗИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕЧНОГО АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА И СПОСОБЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА НИХ

*A.V. Vatazin, P.V. Astakhov, A.B. Zulkarnaev, O.N. Vetchinnikova,
R.O. Kantaria, A.A. Sinutin, D.V. Artemov*

NONSPECIFIC MECHANISMS OF ISCHEMIC AND REPERFUSION INJURY OF RENAL ALLOGRAFT AND ITS MODALITIES

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

РЕФЕРАТ

Ишемическое и реперфузионное повреждение (ИРП) аллотрансплантата трупной почки (АТП) порождает целый каскад патологических процессов сразу после начала реперфузии, которые достигают своего максимума через 5–7 ч. Временной интервал, когда возможна эффективная коррекция последствий ИРП и предотвращение его прогрессирования, ограничен 12–14 ч. Вследствие этого проводимая терапия должна быть своевременной, высокоэффективной и сопровождаться быстрым непосредственным эффектом. Среди факторов, определяющих тяжесть ИРП и прогноз выживаемости и длительности функционирования АТП, неспецифические факторы (уменьшение продолжительности холодовой и тепловой ишемии, улучшение контроля за состоянием донора на преагональном этапе, совершенствование способов консервирования трансплантата и др.) имеют существенное значение. Дальнейшее улучшение результатов трансплантации почки исследователи связывают с внедрением новых технологий, основывающихся на целенаправленном и одномоментном воздействии на различные звенья патогенеза синдрома ишемии/реперфузии.

Ключевые слова: почечный трансплантат, ишемическое и реперфузионное повреждение, механизмы развития, профилактика.

ABSTRACT

Ischemic and reperfusion injury (IRI) of cadaver kidney allograft (CKA) generates cascade of pathological processes after reperfusion, which reach its maximum 5–7 hours later. Time duration when effective correction of IPI consequences and prevention of its progression is possible is terminated by 12–14 hours. Consequently, conduct therapy must be well-timed, high-efficiency and give the quick direct effect. Among factors typing IRI severity and survivability prognosis and CKA functioning durability, nonspecific factors (cold and heat ischemia duration decrease, condition monitoring improvement on preagonal stage, transplant conservation methods development etc.) are essential. Further improvement of kidney transplantation results researches link to introduction of new technologies based on direct and single-step effect on different components of ischemia/reperfusion syndrome pathogenesis.

Key words: renal graft, ischemic and reperfusion injury, pathogenesis, prevention.

На данный момент среди всех методов лечения терминальной почечной недостаточности именно аллотрансплантация трупной почки обеспечивает не только наилучшую медицинскую и социальную реабилитацию больных, но и значительно улучшает качество жизни пациентов. Благодаря значительному прогрессу в иммуносупрессии значительно улучшились ближайшие и отдаленные результаты трансплантации. Однако успехи в предупреждении

и коррекции хронологически наиболее раннего патологического воздействия ишемии и реперфузии не столь значительны. Синдром ишемии/реперфузии реализуется как через клеточные и гуморальные, так и через неспецифические механизмы.

Усугублять начальную ишемию, приводя к выраженному острому канальцевому некрозу, существенно ухудшая прогноз, могут следующие факторы: неадекватная перфузия почечного аллотрансплантата (ПАТ) на донорском этапе, длительные сроки холодовой ишемии, применение

Ватазин А.В. 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. e-mail: vatazin@yandex.ru

высоких доз катехоламинов у донора, длительная гипотензия донора, особенности ПАТ (короткая вена или множественные артерии, удвоение мочеточника, что приводит к более длительной вторичной тепловой ишемии из-за технических трудностей), атеросклероз, интраоперационная гипотензия у реципиента или спазм его подвздошных сосудов (что приводит к усугублению ишемии за счет недостаточной начальной перфузии ПАТ), высокая масса тела реципиента. При этом большинство патогенетических механизмов развития ишемического/реперфузионного повреждения (ИРП) являются неспецифическими, поскольку в основе их лежат реакции, свойственные другим процессам, таким как шок, обморожение, ожоги, воспаление и др.

Нарушения перфузии почечного трансплантата

После возобновления кровотока ПАТ, как правило, не перфузируется как полноценная почка, не подвергнутая ишемии. Кровоток в различных отделах почки неравномерный: существуют локальные очаги гипо- и гиперперфузии. На фоне острого канальцевого некроза (ОКН) происходит спазм приносящих артериол клубочков, что сопровождается высоким индексом резистивности и ухудшением внутриорганный кровотока. Однако указанные изменения носят неспецифический характер и могут выявляться и при остром отторжении, и циклоспориновой нефротоксичности. При очень тяжелом ОКН нарушается также шунтирование крови по юкстамедуллярному пути и отмечается тотальное снижение кровотока в ПАТ. При длительной ишемии тканей усиливается синтез основных структурных компонентов соединительной ткани – коллагена и гликозаминогликанов, и происходит склерозирование ишемизированных участков. Причем указанные изменения могут носить и исключительно региональный характер, скажем, при выходе из органного кровотока ПАТ нижнеполюсной артерии [1, 2].

Частично неравномерность реперфузии ПАТ обусловлена развитием феномена «no-reflow» (феномена «невозстановленного кровотока»). Суть данного феномена заключается в отсутствии адекватной перфузии тканей после возобновления циркуляции крови. Данный феномен нельзя объяснить простой вазоконстрикцией микрососудов. Основной причиной его развития являются структурные и функциональные изменения микроциркуляторного русла. Течение феномена «no-reflow» усугубляют сужение просвета капилляров вследствие интер-

стициального отека перикапиллярных тканей, атероматоз сосудов, гиперкоагуляцию, повреждение эндотелия свободными радикалами. Формируется замкнутый порочный круг – еще больше нарушается микроциркуляция, что приводит к усугублению ишемии и последующему прогрессированию тромбообразования, высвобождению медиаторов, инициации перекисного окисления липидов [1].

Частичное шунтирование кровотока в почке в результате феномена «no-reflow» часто приводит к тому, что консервирующий раствор проникает не во все капилляры, в некоторых из них сохраняются клеточные конгломераты, что увеличивает антигенную «нагрузку» и приводит к повышению иммунной реактивности ПАТ.

Длительность ишемии

Увеличение времени холодовой ишемии имеет прямую связь со степенью ишемического повреждения донорской почки. Установлено, что при длительности холодовой ишемии свыше 18 ч наблюдается достоверно худшая функция почек, особенно в раннем послеоперационном периоде. Причем степень выраженности ОКН ПАТ тесно коррелирует с длительностью холодовой ишемии. Основные усилия по уменьшению ИРП на дотрансплантационном этапе направлены на уменьшение времени как первичной тепловой, так и холодовой ишемии. Также важной задачей является повышение качества кондиционирования донора, фармакопротекции почек во время их консервирования. Однако даже в случае трансплантации почек от доноров с небьющимся сердцем возможна пересадка и спустя 24 ч. Но в этом случае крайне важна оценка состояния донорского органа, а самым объективным способ ее оценки, на сегодняшний день, является биопсия ПАТ [3, 4].

За прошлые годы отмечается снижение времени холодовой ишемии, как одного из основных факторов, определяющих тяжесть ИРП и исход трансплантации почки в целом. А. Salahudeen и соавт. установили, что в США время холодовой ишемии сократилось с 24,4 ч в 1990 г. до 19,6 ч в 2000 г. При этом, что интересно, частота отсроченной функции ПАТ практически не изменилась: 24% в 1990–1995 гг. и 25% в 1996–2000 гг. Возможно, это частично объяснимо более широким использованием доноров с расширенными критериями. Авторы отмечают, что время холодовой ишемии напрямую зависит от расстояния транспортировки органа и рекомендуют распределять донорские почки по территориальному признаку. При этом количество совпадений по HLA рассматриваются во вторую

очередь. Такой подход, по мнению авторов, позволит улучшить результаты АТП. Однако одно только сокращение времени холодной ишемии не решает проблему улучшения результатов трансплантации почки полностью, что диктует необходимость внедрения новых методов терапии [5].

Особенности кондиционирования донора и консервации донорских почек

Основным этапом консервирования органов является перфузия их консервирующим раствором (в России чаще – кустодиолом) и последующее охлаждение до температуры от 1 до 4 °С. Гипотермия замедляет истощение энергетических ресурсов органа и предотвращает последующие микроструктурные нарушения путем терминации энергозатратных процессов обмена веществ и предотвращения истощения запасов аденозинтри- и бифосфатов, уменьшает повреждение митохондрий. Это, как правило, позволяет сохранять донорскую почку пригодной для трансплантации до 48 ч [6, 7].

В литературе описан способ уменьшения ИРП путем воздействия на донорский орган после его эксплантации аппаратной нормо- или гипотермической перфузии. Этот метод имеет ряд преимуществ: уменьшает степень как ишемии донорского органа, так и его реперфузионное повреждение, а также влияние синдрома реперфузии на реципиента; увеличивает срок хранения органа, что позволяет транспортировать его в более отдаленный район с целью трансплантации по наилучшему совпадению по HLA; позволяет провести диагностику качества перфузии органа, а также осуществлять ее постоянный мониторинг, провести необходимую фармакокоррекцию состояния ПАТ [8].

Метод аппаратной перфузии приобретает большое значение в условиях дефицита донорских органов и использования доноров с расширенными критериями. Установлено, что при проведении аппаратной перфузии отсроченная функция ПАТ встречается в 19,6% случаев, а при традиционном консервировании – в 27,6%. Почки, полученные от доноров с расширенными критериями, широко используются в России, тогда как метод аппаратной перфузии донорских органов пока не получил широкого распространения. Поэтому проблема эффективного предупреждения и лечения ИРП почек, полученных от таких доноров, остается крайне актуальной [9].

Также разработана методика перфузии почек «in situ» оксигенированной, обедненной лейкоцитами (как главного повреждающего фактора) кровью при

нормотермии с целью уменьшения ишемического повреждения при тепловой ишемии. Бесклеточная нормотермическая перфузия способствует не только снижению выраженности ИРП, но и активизации репаративных процессов [10].

М.М. Polyak и соавт. установили, что применение простагландина E_1 при аппаратной перфузии почек снижает частоту возникновения отсроченной функции ПАТ [11]. О.Н. Ржевская и соавт. применили для лечения ИРП в раннем послеоперационном периоде синтетический аналог простагландина E_1 – вазапостан. Авторы отметили достоверно более скорое улучшение функции ПАТ и снижение частоты отсроченной функции трансплантата. Простагландин E_1 оказывает прямое и опосредованное протективное действие на ПАТ: ингибирование функции лимфоцитов, ингибирование образования молекул адгезии и снижение адгезии лейкоцитов и тромбоцитов, уменьшение высвобождения свободных радикалов. Это улучшает почечную микроциркуляцию, повышает резистентность к ишемии [12].

Комплексность патогенеза ИРП диктует необходимость одновременного воздействия на несколько механизмов. Один из способов снижения выраженности ИРП – это воздействие на приспособительные реакции организма к гипоксии. Известно, что повторяющиеся короткие периоды почечной ишемии могут впоследствии ослаблять тяжесть ИРП трансплантата. Подобным свойством обладает и предварительное дистанционное ишемическое прекондиционирование ПАТ (например – эпизоды искусственной ишемии конечности донора). Однако подобные методы предупреждения тяжелого ИРП исследуются и пока не получили широкого распространения [13].

Влияние вазопрессорной поддержки у донора на качество донорских почек

Известно, что применение высоких доз инотропной поддержки у доноров почек способно вызывать стойкую вазоконстрикцию, что приводит к усилению ИРП. В ПАТ при морфологическом исследовании можно обнаружить дистрофические изменения эпителиальных клетках канальцев, повышение проницаемости стенок капилляров клубочков. Причем, Е.А. О'Вриен и соавт. установили, что решающее значение имеет именно доза инотропной поддержки, но не выбор лекарственного препарата. Авторы не отметили различий в частоте развития ОКН при изолированном или сочетанном применении дофамина, норадреналина или адреналина. При трансплантации почек от доноров, по-

лучавших высокие дозы катехоламинов, первичная функция ПАТ наблюдалась лишь в 38,5% случаев, без инотропной или с применением ее малых доз – в 65,4%. Применение высоких доз вазопрессоров у донор сокращает выживаемость ПАТ [14].

Однако в отношении применения катехоламинов у доноров и реципиентов почек нет однозначной позиции. Исследованиями прошлых лет было продемонстрировано, что дофамин в небольших дозах (1–6 мкг/кг/мин) способен улучшать кровообращение в трансплантированной почке за счет дилатации приводящих артериол и увеличения объема клубочковой перфузии. Это улучшает результаты трансплантации почек, снижает частоту ОКН и эпизодов острого отторжения и увеличивает срок функционирования ПАТ. Применение малых доз дофамина уменьшает выраженность дистрофии почечных канальцев при холодовой ишемии и приводит к снижению иммуногенности ПАТ: уменьшению экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости II класса, уменьшению количества CD3-клеток, снижению концентрации фактора некроза опухоли- β , интерлейкина-2. В то же время, по наблюдениям M. Ciaretti и соавт., применение малых доз дофамина у реципиентов ПАТ улучшило краткосрочные результаты аллотрансплантации трупной почки (АТТП), однако, сопровождалось увеличением продолжительности нахождения в отделении интенсивной терапии и снижением 6-месячной выживаемости [15, 16]. При этом R.V. Brauer и соавт. отмечают, что отсроченная функция ПАТ, возникшая на фоне ОКН в результате ишемического повреждения, весьма толерантна к терапии. Авторы не добились улучшения функции ПАТ при комбинированном лечении дофамином, простагландином E₁ и фуросемидом [17].

Влияние пола на результаты трансплантации

На тяжесть ИРП может оказывать воздействие даже пол. Наблюдение, что болезнь по-разному влияет на мужчин и женщин, сделал еще Аристотель. В этой связи определенный интерес представляет исследование M.P. Hutchens и соавт., которые оценили влияние полового диморфизма на результаты АТТП. Авторы установили, что у женщин наблюдается меньшая частота развития острой почечной недостаточности ПАТ в раннем послеоперационном периоде. Вероятно, это может быть объяснено влиянием половых гормонов на течение ИРП. Однако в литературе наблюдения подобного рода редки и характеризуются большой противоречивостью [18].

Последствия ишемического и реперфузионного повреждения почечного трансплантата

Несмотря на совершенствование методик селекции и кондиционирования доноров, консервирования донорских органов, до сих пор важной проблемой остается отсутствие начальной функции ПАТ. Раннее восстановление нормальной функции ПАТ имеет не только важное значение для скорейшей нормализации гомеостаза больного, но и обладает прогностической ценностью. Отсроченная функция ПАТ – прямое последствие действия ИРП на паренхиму почки. Причем существует взаимосвязь как между ранними, так и отдаленными результатами трансплантации почки и сроком восстановления нормальной функции ПАТ. Так, в случае первичной функции, стабильного снижения уровня азотемии в течение нескольких дней после операции отмечается хорошая выживаемость ПАТ.

ИРП приводит к острому некрозу почечных канальцев, что сопровождается выделением большого количества цитокинов. N. Goes и соавт. отметили выделение цитокинов при развитии ишемического ОКН: интерлейкинов 1 и 2. Также в почке увеличилось содержание γ -интерферона. При гистологическом исследовании было выявлено увеличение экспрессии HLA (human leucocyte antigens) на перитубулярных капиллярах, эпителиальных клетках канальцев и интерстициальных клетках, а также инфильтрация моноцитами, макрофагами и Т-лимфоцитами [19].

При отсроченной функции выживаемость ПАТ ниже, а вероятность кризов отторжения повышается вследствие увеличения иммуногенности аллогенного органа.

Повышение иммунной реактивности ПАТ при ИРП описано многими авторами. В этой связи интересны исследования D.D. Коо и соавт. Авторы сравнили результаты предоперационных биопсий ПАТ, которые были получены от живых родственных и трупных доноров. Установлено, что в «трупных» почках были обнаружены достоверно более высокие концентрации молекул адгезии ICAM-1, VCAM-1 и E-селектина. Что крайне важно, в клетках канальцев почек, полученных от трупных доноров, отмечена более выраженная экспрессия молекул главного комплекса гистосовместимости II класса – HLA-DR [20].

Продукция молекул адгезии также наблюдается и при раннем отторжении ПАТ. Однако C. Schwarz и соавт. не склонны рассматривать увеличение экспрессии как молекул межклеточной молекулы адгезии – ICAM-1, так и сосудистых молекул клеточной адгезии – VCAM-1 в качестве предиктора раннего

отторжения ПАТ, но рекомендуют использовать их в качестве маркера развития ИРП [21].

Таким образом, успешное лечение ИРП патогенетически связано с профилактикой развития как острого, так и хронического отторжения, и во многом определяет дальнейшую судьбу ПАТ.

Возможности лекарственного и экстракорпорального воздействия на тяжесть синдрома ишемии/реперфузии

Изучение патологических процессов, которые происходят в ПАТ при ишемии и реперфузии, их последствия, а также способы профилактики и лечения продолжаются на протяжении длительного времени. Для борьбы с последствиями ИРП трансплантата предложены различные варианты фармако-нефропротекции: инозин, мелатонин, маннитол, исадипин, аллопуринол, верапамил, триметазидин, витамин Е, селен, церивастатин, стрептокиназа, простагландины и др. Действие этих препаратов направлено на подавление образования свободных радикалов и перекисного окисления липидов, стабилизацию клеточных и митохондриальных мембран, улучшение реологии крови в микроциркуляторном русле, блокирование выработки цитокинов, молекул адгезии, уменьшение вазоконстрикции и сосудистого сопротивления ПАТ и др. [22–25].

Некоторые препараты, которые применяются при обеспечении анестезиологического пособия при трансплантации почки, также обладают влиянием на тяжесть ИРП. Особенно это касается пропофола и тиопентала. Эти препараты уменьшают выраженность функциональных и структурных нарушений при ИРП: отек клеток канальцев и интерстиция. Защитные эффекты пропофола и тиопентала, вероятно, можно связать с антиоксидантными их свойствами. Применение этих препаратов при наркозе приводит к снижению концентрации малонового диальдегида в крови [26].

Известно, что ингибиторы кальциневрина (ИКН) обладают нефротоксичностью. Однако, как это ни парадоксально, при ишемическом повреждении почки ИКН способны оказывать протективное действие. Работы, посвященные изучению данного вопроса, представляют большой интерес. ИКН тормозят выработку интерлейкина-2, который, в свою очередь, стимулирует рост и дифференцировку Т-клеток. При использовании этих препаратов в условиях ишемии различных органов отмечается уменьшение структурных нарушений. В исследованиях установлено, что одним из путей снижения деструктивного действия ишемии является торможение адгезии лейкоцитов путем уменьшения экс-

прессии молекул адгезии – селектинов и ICAM-1. Протективное действие ингибиторов кальциневрина связывают с торможением экспрессии эндотелина-1, противовоспалительной активностью этих препаратов, снижением выработки цитокинов и интерферона- γ , снижением активности ядерного фактора- κ B. Таким образом, действие этих препаратов разносторонне, а область их применения крайне широка – возможно применение их как у реципиента, так и при кондиционировании донора [27, 28].

Катаболизм в условиях ишемии сопровождается образованием избыточного количества кислородных радикалов. Это может привести к перекисному окислению липидов клеточных мембран и способствовать гибели клеток путем некроза или апоптоза. Супероксиддисмутаза обладает нефропротективным эффектом при ИРП в условиях тепловой или холодовой ишемии и позволяет снизить частоту отторжений и увеличить долгосрочную выживаемость ПАТ. Кроме того, полиэтиленгликоль, используемый при холодовой перфузии, снижает выраженность интерстициального фиброза. Полиэтиленгликоль обратимо образует комплекс с липидами клеточных мембран и предотвращает их осмотическое набухание и подавляет перекисное окисление липидов, а также снижает иммуногенность, клеточную инфильтрацию и фиброз ПАТ. Добавление полиэтиленгликоля в консервирующий раствор уменьшает тяжесть ИРП [29].

Одной из важнейших составных частей врожденного иммунитета являются Toll-подобные рецепторы (TLR). Это класс рецепторов, расположенных в большинстве своем на клеточных мембранах, которые, связываясь с определенным лигандом, активируют клеточный иммунитет. Лигандами для TLR могут являться как различные молекулы микроорганизмов, так и клеток хозяина. Таким образом, данным типом рецепторов опосредуется иммунный ответ как на инфекцию различной природы, так и на повреждение тканей. TLR2 и TLR4 экспрессируются на мембранах клеток почечного эпителия, и количество их значительно увеличивается при ИРП. Инактивация этих рецепторов может уменьшить выраженность изменений при ИРП: снижение активности апоптоза, активности ядерного фактора- κ B, уменьшение продукции ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8 [30].

Применение фармакологической блокады различных отдельных патогенетических механизмов ИРП на данный момент мало изучено и не сопровождается той эффективностью, которая была получена в эксперименте, что в значительной мере сдерживает ее широкое применение. Частично это

объясняется тем, что механизм развития ИРП имеет крайне многофакторный характер [31, 32].

Реперфузионный синдром в ранние сроки после операции определяет как состояние реципиента, так и состояние ПАТ. Патогенетическое действие реперфузии во многом опосредовано быстрым и массивным поступлением в кровотоки реципиента цитокинов и продуктов гипоксического метаболизма из ткани трансплантата в момент возобновления кровотока органа. В литературе присутствуют сообщения об успешном применении после- и даже интраоперационного плазмафереза (ПФ) с целью купирования реперфузионного синдрома. Однако на сегодняшний день в литературе представлен крайне скудный опыт применения высокоселективных методов лечения реперфузионного повреждения, таких как селективная сорбция цитокинов. Вмешавшись в патофизиологический механизм на начальном этапе, сорбция цитокинов способна не только улучшить состояние больного, но и предотвратить в будущем сложные для лечения осложнения. В связи с этим, необходимы дальнейшие исследования клинического применения сорбции цитокинов после трансплантации почки [33].

Заключение

ИРП порождает целый каскад патологических процессов сразу после начала реперфузии, которые достигают своего максимума через 5–7 ч. Временной интервал, когда возможна эффективная коррекция последствий ИРП и предотвращение его прогрессирования, ограничен 12–14 ч. Вследствие этого проводимая терапия должна быть своевременной, высокоэффективной и сопровождаться быстрым непосредственным эффектом.

Таким образом, среди факторов, определяющих тяжесть ИРП, прогноз выживаемости и длительности функционирования аллотрансплантата трупной почки (АТП), неспецифические факторы (уменьшение продолжительности холодовой и тепловой ишемии, улучшение контроля за состоянием донора на предагональном этапе, совершенствование способов консервирования трансплантата и др.) имеют существенное значение. Дальнейшее улучшение результатов трансплантации почки исследователи связывают с внедрением новых технологий, основывающихся на целенаправленном и одномоментном воздействии на различные звенья патогенеза синдрома ишемии/реперфузии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Биленко МВ. Ишемические и реперфузионные повреждения органов: молекулярные механизмы, пути предупре-

ждения и лечения. Медицина, М., 1989; 368

2. Сандриков ВА, Садовников ВИ. Клиническая физиология трансплантированной почки. МАИК «Наука/Интерпериодик», М., 2001; 288

3. Coulson MT, Jablonski P, Howden BO et al. Beyond operational tolerance: effect of ischemic injury on development of chronic damage in renal grafts. *Transplantation* 2005; 80 (3): 353-361

4. Veitch PS, Mahendran AO. A total ischemia time of >24 h does not preclude transplantation of kidneys from non-heartbeating donors. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3 (11): 600-601

5. Salahudeen AK, May W. Reduction in cold ischemia time of renal allografts in the United States over the last decade. *Transplant Proc* 2008; 40 (5): 1285-1289

6. Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med* 2009; 37 [Suppl 7]: 186-202

7. Saba H, Munusamy S, Macmillan-Crow LA. Cold preservation mediated renal injury: involvement of mitochondrial oxidative stress. *Ren Fail* 2008; 30 (2): 125-133

8. Багненко СФ, Мойсюк ЯГ, Резник ОН. Первый опыт применения аппаратной перфузии почек, полученных от асистолических доноров, для улучшения результатов трансплантации. *Вестн трансплантологии и искусственных органов* 2006; 8 (3): 9-13

9. Багненко СФ, Мойсюк ЯГ, Скворцов АЕ, Резник ОН. Реабилитация донорских органов. Направление в консервации или новая парадигма трансплантологии? *Вестн трансплантологии и искусственных органов* 2009; 11 (3): 17-29

10. Reznik O, Skvortsov A, Loginov I et al. Kidney from uncontrolled donors after cardiac death with one hour warm ischemic time: resuscitation by extracorporeal normothermic abdominal perfusion «in situ» by leukocytes-free oxygenated blood. *Clin Transplant* 2011; 25 (4): 511-516

11. Polyak MM, Arrington BO, Stubenbord WT et al. Prostaglandin E1 influences pulsatile preservation characteristics and early graft function in expanded criteria donor kidneys. *J Surg Res* 1999; 85 (1): 17-25

12. Ржевская ОН, Тарабарко НВ, Пинчук АВ и др. Применение вазопростана в комплексной терапии острого канальцевого некроза после пересадки почки. *Вестн трансплантологии и искусственных органов* 2006; 8 (5): 21-23

13. 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

14. O'Brien EA, Bour SA, Marshall RL et al. Effect of use of vasopressors in organ donors on immediate function of renal allografts. *J Transpl Coord* 1996; 6 (4): 215-216

15. Brinkkoetter PT, Beck GC, Gottmann U et al. Hypothermia-induced loss of endothelial barrier function is restored after dopamine pretreatment: role of p42/p44 activation. *Transplantation* 2006; 82(4): 534-542

16. Ciapetti M, di Valvasone S, di Filippo A et al. Low-dose dopamine in kidney transplantation. *Transplant Proc* 2009; 41 (10): 4165-4168

17. Brauer RB, Marx T, Ulm K, Stangl MJ. Effect of perioperative administration of a drug regimen on the primary function of human renal allografts. *Transplant Proc* 2010; 42 (5): 1523-1525.

18. Hutchens MP, Dunlap J, Hurn PD, Jarnberg PO. Renal ischemia: does sex matter? *Anesth. Analg* 2008; 107 (1): 239-249

19. Goes N, Urmsom J, Ramassar V, Halloran PF. Ischemic acute tubular necrosis induces an extensive local cytokine response. Evidence for induction of interferon-gamma, transforming growth factor-beta 1, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, interleukin-2, and interleukin-10. *Transplantation* 1995; 59 (4): 565-572

20. Koo DD, Welsh KI, McLaren AJ et al. Cadaver versus living donor kidneys: impact of donor factors on antigen induction before transplantation. *Kidney Int* 1999; 56 (4): 1551-1559

21. Schwarz C, Regele H, Steininger R et al. The contribution of adhesion molecule expression in donor kidney biopsies to early

- allograft dysfunction. *Transplantation* 2001; 71 (11): 1666-1670
22. 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
23. Li Z, Nickkholgh A, Yi X et al. Melatonin protects kidney grafts from ischemia/reperfusion injury through inhibition of NF- κ B and apoptosis after experimental kidney transplantation. *J Pineal Res* 2009; 46 (4): 365-372
24. Nagel E, Meyer zu Vilsendorf A, Bartels M, Pichlmayr R. Antioxidative vitamins in prevention of ischemia/reperfusion injury. *Int J Vitam Nutr Res* 1997; 67 (5): 298-306
25. Toledo-Pereyra LH. Organ preservation and ischemic injury. *Curr Opin Organ Transplant* 2008; 13 (2): 125-128
26. Yuzer H, Yuzbasioglu MF, Ciralik H et al. Effects of intravenous anesthetics on renal ischemia/reperfusion injury. *Ren Fail* 2009; 31 (4): 290-296
27. Garcia-Criado FJ, Lozano-Sanchez F, Fernandez-Regalado J et al. Possible tacrolimus action mechanisms in its protector effects on ischemia-reperfusion injury. *Transplantation* 1998; 66 (7): 942-943
28. Treska V, Molacek J, Kuntscher V et al. Immunosuppressive agents have an influence on ischemia-reperfusion injury in kidneys procured from a non-heart-beating donor: experimental study. *Transplant Proc* 2004; 36 (10): 2931-2934
29. Hauet T, Goujon JM, Vandewalle A. To what extent can limiting cold ischaemia/reperfusion injury prevent delayed graft function? *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (10): 1982-1985
30. Damman J, Daha MR, van Son WJ et al. Crosstalk between complement and Toll-like receptor activation in relation to donor brain death and renal ischemia-reperfusion injury. *Am J Transplant* 2011; 11 (4): 660-669
31. Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH, Remuzzi G. Delayed graft function in kidney transplantation. *Lancet* 2004; 364 (9447): 1814-1827
32. Zaouali MA, Ben Abdennebi H, Padrissa-Altés S et al. Pharmacological strategies against cold ischemia reperfusion injury. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11 (4): 537-555
33. Горяйнов ВА, Каабак ММ, Молчанова ЕА. Плазмаферез для лечения реперфузионной травмы при пересадке почки – влияние на ближайший и отдаленный результат. *Вестн РАМН* 2002; (5): 43-45

Поступила в редакцию 27.06.2012 г.

Принята в печать 21.01.2013 г.