

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ПАТОГЕНЕЗЕ И ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ИШЕМИЧЕСКОГО И РЕПЕРФУЗИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

АРТЁМОВ ДМИТРИЙ ВЛАДИМИРОВИЧ, ORCID: 0000-0002-0753-967X; врач-нефролог терапевтического отделения № 1 консультативного диагностического центра ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 1, тел.: +7(926)528-96-52, 8(495)681-36-76, e-mail: anatom555@yandex.ru

ЗУЛЬКАРНАЕВ АЛЕКСЕЙ БАТЫРГАРАЕВИЧ, ORCID 0000-0001-5405-7887; докт. мед. наук, профессор кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 1., тел.: +7(926)528-96-52, 8(495)681-36-76, e-mail: anatom555@yandex.ru

Реферат. Цель исследования – изучение и анализ современного представления о патогенезе и подходы к профилактике и лечению ишемического и реперфузионного повреждения почечного трансплантата. **Материал и методы.** Изучение специализированной литературы. **Результаты и их обсуждение.** В данной статье освещены основные факторы патогенеза синдрома ишемии/реперфузии почечного аллотрансплантата. Описаны клеточные, гуморальные, а также неспецифические механизмы развития почечного повреждения, определены основные современные способы воздействия на них. Реперфузионное и ишемическое повреждение аллотрансплантата является комплексом различных патологических процессов сразу же после начала самой реперфузии. Данный процесс осложнен временным интервалом, так как коррекция ограничивается временным периодом в диапазоне 12–14 ч. **Выводы.** В патогенетических механизмах ишемического и реперфузионного повреждений почечного трансплантата существенную роль играют как многочисленные клеточные и гуморальные, так и неспецифические факторы. Необходимо отождествлять лечение ишемически-реперфузионных повреждений и профилактику, так как это в будущем может влиять на судьбу долговременного результативного и действенного функционирования почечного аллотрансплантата. Дальнейшее изучение этих механизмов и разработка патогенетически обоснованных методов воздействия на них является одним из основных векторов современного развития трансплантологии.

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

Для ссылки: Артёмов, Д.В. Современное представление о патогенезе и подходы к профилактике и лечению ишемического и реперфузионного повреждения почечного трансплантата / Д.В. Артёмов, А.Б. Зилькарнаев // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, вып. 2. – С.66–71. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(2).66-71.

MODERN UNDERSTANDING OF RENAL TRANSPLANT ISCHEMIC AND REPERFUSION INJURY PATHOGENESIS AND APPROACHES TO PREVENTION AND TREATMENT

ARTYOMOV DMITRIY V., ORCID 0000-0002-0753-967X; nephrologist of the Department of internal medicine № 1 of Consultative diagnostic center of Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirov, Russia, 129110, Moscow, Shshepkin str., 61/2, bild. 1, tel.: +7(926)528-96-52, 8(495)681-36-76, e-mail: anatom555@yandex.ru
ZULKARNAEV ALEKSEY B., ORCID 0000-0001-5405-7887; D. Med. Sci., professor of the Department of transplantology, nephrology and artificial organs of faculty of advanced physician training of Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirov, Russia, 129110, Moscow, Shshepkin str., 61/2, bild. 1, tel.: +7(926)528-96-52, 8(495)681-36-76, e-mail: anatom555@yandex.ru

Abstract. Aim. The aim of the study was to analyze the modern understanding of the pathogenesis, and approaches to prevention and treatment of renal graft ischemic and reperfusion injury. **Material and methods.** Literature review was performed. **Results and discussion.** Current article highlights the main pathogenetic factors for renal allograft ischemic/reperfusion syndrome. Cellular, humoral, as well as non-specific mechanisms of renal damage development are being described. The main modern methods of exposure were identified. Reperfusion and ischemic damage to the allograft is a complex of multiple pathological processes that occur immediately after the onset of the reperfusion. This process is complicated by the time interval, since correction is limited to a time period in the range of 12–14 hours. **Conclusion.** Multiple cellular, humoral and nonspecific factors play an important role in the initiation of pathogenetic mechanisms of renal graft ischemic and reperfusion injury. It is necessary to unify treatment and prevention of ischemic-reperfusion injuries, since they may influence the long-term effective and efficient functioning of the renal allograft. Further study of these mechanisms and development of pathogenetically justified correction methods are the main vectors of the modern development in transplantology.

Key words: kidney transplantation, pathogenesis, ischemia, reperfusion, renal damage, renal allograft.

For reference: Artyomov DV, Zulkarnaev AB. Modern understanding of renal transplant ischemic and reperfusion injury pathogenesis and approaches to prevention and treatment. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2019; 12 (2): 66–71. **DOI:** 10.20969/VSKM.2019.12(2).66-71.

В современном мире наиболее оптимальным методом заместительной почечной терапии является трансплантация самой почки. Конечно же, были достигнуты определенные успехи в области снижения остроты иммунологического конфликта, особенно в области развития и протекания острого отторжения трансплантата. Естественным является процесс, во время которого данный трансплантат подвергается также и неиммунологическим факторам, которые приводят к его повреждению. Самые значимые из них – это реперфузионное и ишемическое повреждение трансплантируемой почки.

Для долговременного результативного и действенного функционирования почечного аллотрансплантата (ПАТ) огромное значение имеет не только количество функционирующих нефронов, но и выраженность функциональных и структурных нарушений в них. К гибели определенного количества нефронов и к инициации большинства процессов, которые повреждают оставшиеся нефроны, приводит тяжелое ишемическое/реперфузионное повреждение (ИРП). Это в большинстве случаев и определяет в дальнейшем функциональную состоятельность ПАТ.

Во время трансплантации почки в ней временно останавливают кровоток. Из-за данного момента развивается ишемическая, а потом и реперфузионная травма разной степени тяжести. Впоследствии чего ПАТ функционирует не сразу, а через определенное время. По статистике, в 20–30% случаев наблюдается тяжелое ишемическое повреждение. Данное повреждение происходит с острой почечной недостаточностью либо с канальцевым некрозом. За последние 10 лет данный показатель остался неизменным.

Реперфузионное и ишемическое повреждение аллотрансплантата представляет собой целый комплекс различных патологических процессов сразу же после начала самой реперфузии. Тяжесть данного процесса объясняется тем, что временной интервал очень ограничен, т.е. коррекция эффективна только в период 12–14 ч. Поэтому терапия, которая должна проводиться в данный момент, должна быть эффективной и своевременной. К тому же данная терапия должна проводиться с быстрым непосредственным эффектом. Поэтому исследователи данной проблемы связывают улучшение результатов трансплантации почки с введением и внедрением новейших технологий, которые будут воздействовать на разнообразные моменты и звенья патогенеза ИРП.

Синдром ишемии/реперфузии описывается как сложный и многокомпонентный патологический процесс, в результате которого трансплантат подвергается повреждению как на этапах холодовой и тепловой ишемии, кондиционирования донора, так и попаданием в кровоток реципиента продуктов,

накопленных в ПАТ и образовавшихся во время нарушенного метаболизма.

Первым проявлением ишемии является уменьшение доставки кислорода, при этом происходит переключение тканей с аэробного метаболизма на анаэробный. Но так как он не может удовлетворять запросы данных аэробных тканей, то начинает уменьшаться сам внутриклеточный запас АТФ. Далее происходит процесс увеличения внутриклеточного ацидоза, так как наблюдается увеличение уровня лактата от лактатзависимого синтеза АТФ. Все это приводит к дестабилизации мембран лизосом, и начинает проявляться утечка лизосомальных ферментов. Нарушается клеточная структура. Увеличивается рост внутриклеточной воды и натрия, что способствует отеку клетки. Накапливается кальций, в связи с чем клетка перегружается кальцием, и происходит процесс активации кальцийзависимых протеаз – кальпаиназы. Все это подвергает повреждению саму клетку, так как кальпаиназы неактивны в данной кислой среде. Тем более наблюдается генерация активных форм кислорода во время ишемии в самих митохондриях. Все это приводит к открытию пор и дальнейшей гибели клеток.

Реперфузия характеризуется повышением оксигенации и нормализацией внутриклеточного pH. Это состояние очень опасно для клеток, которые были подвержены ишемии. Это объясняется тем, что после данного процесса цитоплазма перегружается с активацией кальпаинов. В дальнейшем структура клетки нарушается, и она гибнет.

Рассмотрим последствия ИРП. Механизм гибели клетки может быть различным. Одним из последствий ИРП является некроз. В этот момент клетка набухает, разрывается ее оболочка. Данные клетки приводят к стимуляции иммунной системы, далее сопровождаемой воспалительно-клеточной инфильтрацией и выбросом цитокинов. А апоптоз приводит в действие каспазный каскад, что запускает клеточную гибель.

Хотя на данный момент методики селекции практически достигли своего совершенства, все же остается нерешенной проблема отсутствия начальной функции ПАТ. Для быстрой нормализации гомеостаза пациента очень важно скорейшее восстановление нормализованной функции перфузии почечного аллотрансплантата, к тому же нельзя забывать и о прогностической ценности. Наблюдается взаимосвязь между сроками восстановления функции ПАТ и трансплантацией почки.

Известно, что во время того, как при ИРП начинается острый некроз самих почечных канальцев, происходит и выделение огромного количества цитокинов. Известно, что патогенез ИРП носит комплексный характер и опосредуется действием гуморальных, клеточных, а также неспецифических факторов.

Начальные признаки ИРП можно обнаружить в почках еще до изъятия органов, на этапе кондиционирования донора. Основным патогенетическим механизмом при этом является сложный каскад реакций между сосудистым эндотелием, циркулирующими клетками (полиморфно-ядерными лейкоцитами, макрофагами, Т- и В-лимфоцитами), различными медиаторами и другими биологически активными молекулами (системой комплемента, цитокинами, адгезинами, интегринами и др.). Повышение образности и выразительности молекул адгезии и HLA у доноров запускает у них эндотелиальную активацию. К тому же наблюдается повышение содержания фибриногена, E- и P-селектинов в перитубулярных капиллярах. Так же происходит выделение ИЛ-1, ИЛ-2, ФНО α , MCP1 (monocyte chemoattractant protein) и др.

Влияние на функции трансплантата оказывает последующий окислительный стресс, который дает начало травме самих почечных канальцев. Уже после развития такого повреждения канальцев обнаруживается окислительный стресс. Из-за этих факторов одна из главных ролей отводится именно активации эндотелия в развитии ишемического/реперфузионного повреждения, а не окислительному процессу [1].

Факторы адгезии, необходимые для фиксации лейкоцитов к эндотелию и трансмиграции их в интерстиций, являются важным компонентом патогенеза ИРП. Блокирование этих молекул приводит к уменьшению миграции и, соответственно, к инфильтрации ткани ПАТ лейкоцитами и внутрисосудистой агрегации циркулирующих клеток, что способствует снижению тяжести ИРП и улучшает функцию почек в моделях тепловой и холодовой почечной ишемии [2]. В патогенезе ИРП большое значение имеют и другие молекулы межклеточной адгезии – интегрин CD11/CD18 и ICAM-1. Молекула ICAM-1 в основном представлена на молекулах эндотелиоцитов. Блокирование этих молекул при ишемии создает предпосылки к предотвращению экстравазации нейтрофилов и предотвращению или уменьшению лейкоцитарной инфильтрации тканей. При этом сроки начала терапии имеют принципиальное значение [3].

Выраженный окислительный стресс, который во многом определяет тяжесть ИРП, опосредуется действием нейтрофилов, инфильтрирующих ткань почки. Решающее значение при этом имеет не полное содержание кислородных радикалов в данных тканях, а взаимная связь активности систем, которые ответственны за выработку активных форм кислорода и антиоксидантных систем [4, 5]. Также одну из основных цитопротективных систем представляет собой система гемоксигеназы-1. Ее действие представляет собой антиоксидантный эффект поддержания микроциркуляции на подходящем и удовлетворительном уровне, противовоспалительном и антиапоптотическом действии. Состояние трансплантата улучшает индукция выработки гемоксигеназы-1, при этом уменьшая ИРП, уменьшает тяжесть острого канальцевого некроза (ОКН) [6, 7].

Ключевым моментом при ишемическом повреждении является активация лейкоцитов. В результате активации эндотелия, продукции выделения молекул адгезии и повышения проницаемости капилляров происходит инфильтрация ишемизированных тканей лейкоцитами. Регуляторами этого ответа в основном являются Т-лимфоциты. Рассмотрим некоторые доказательства роли лимфоцитов в ИРП.

Лимфоциты обнаруживаются в ткани почки, которая подвергнута ишемии; цитокины, которые выделяются лимфоцитами, имеют важное значение в самой регуляции ИРП почек, в блокировании CD28/B7 пути костимуляции лимфоцитов, что существенно уменьшает ИРП у животных в эксперименте [8].

Из всего этого следует, что необходимо связывать успешное лечение ИРП и профилактику, что может далее определить и судьбу ПАТ. На протяжении долгого времени исследуются патологические процессы, происходящие во время реперфузии и ишемии в ПАТ.

В эксперименте исследована роль конкретных субпопуляций Т-лимфоцитов в развитии ишемического повреждения почек: при дефиците CD4- и CD8-клеток отмечается лучшая функция почек, наименьшая выраженность атрофии канальцев и нейтрофильной инфильтрации. Это частично объясняется тем, что проникновению нейтрофилов в ткань способствуют Т-лимфоциты – одни из важных ближайших эффекторов повреждения. Механизмы повреждающего действия Т-клеток разнообразны и на данный момент изучены недостаточно. Тем не менее установлено, что снижение количества активированных лимфоцитов или блокада различных активационных молекул могут снизить тяжесть ИРП.

Ингибиторы кальциневрина (ИКН) прочно вошли в протоколы иммуносупрессии нефротоксичности [9].

Антитимоцитарный глобулин (АТГ) активно используется в трансплантологии в составе иммуносупрессивной терапии с целью лечения. Терапевтическое действие АТГ обусловлено способностью индуцировать апоптоз Т-лимфоцитов. Кроме того, при применении АТГ происходит редукция количества циркулирующих лейкоцитов, уменьшаются их адгезивные свойства и способность проникать в ткань, что в эксперименте проявляется снижением выраженности ишемического повреждения. Вероятно, это частично обусловлено уменьшением экспрессии молекул адгезии лейкоцитов и снижением активности эндотелия. Возможно, показания к назначению АТГ будут расширены, и этот препарат найдет свое применение при кондиционировании доноров [10, 11].

Блокада моноклональными антителами путей активации Т-лимфоцитов через взаимодействие с молекулами B7 также приводит к снижению протеинурии и улучшает долгосрочную выживаемость при почечной ишемии. Молекулы CD28 экспрессированы на большинстве Т-лимфоцитов, причем после их активации количество CD28 на поверхности лимфоцитов увеличивается. Взаимодействие CD28 с различными вариантами В-белка (CD80 – B7-1 и CD86 – B7-2) антигенпрезентирующих клеток –

В-лимфоцитов приводит к инициации каскада биохимических реакций, которые завершаются выделением множества медиаторов: ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, γ -интерферона. В эксперименте установлено, что терапия, направленная на блокаду CD28-B7 пути костимуляции, даже через неделю после ишемического повреждения, приводит к улучшению результатов лечения. Таким образом, это весьма перспективное направление дальнейших исследований [12].

ОКН и апоптоз клеток почек при ИРП опосредуется не только действием лимфоцитов и нейтрофилов. С целью оценки роли макрофагов и MCP1 K. Furuichi et al. проанализировали исходы ИРП у мышей с дефицитом CCR2 (рецептор β -хемокинов, преимущественно отвечающий за специфический хемотаксис моноцитов под влиянием MCP1) и у обычных мышей. Было установлено, что у CCR2-дефицитных мышей была снижена экспрессия MCP1, степень макрофагальной и гранулоцитарной интерстициальной инфильтрации, выраженность тубулярного некроза по сравнению с обычными мышами. Это исследование продемонстрировало, что MCP1/CCR2-хемотаксис моноцитов играет значимую роль в патогенезе ИРП путем влияния на инфильтрацию и активацию макрофагов. Инфильтрация ткани ПАТ моноцитами – важный фактор не только в патогенезе ИРП, но и отторжения трансплантата, поскольку эти клетки при воздействии различных ростовых факторов могут трансформироваться в клетки с фенотипов дендритных – «профессиональных» антигенпрезентирующих клеток. Поэтому стратегии, направленные на снижение инфильтрации ткани ПАТ лейкоцитами и моноцитами, могут значительно повысить выживаемость органа [13, 14].

В патогенезе ИРП внушительное значение имеют циркулирующие факторы, а не только прямые межклеточные взаимодействия. Реакции, которые происходят в ПАТ, подвергнутому реперфузии, опосредуются разными видами медиаторов. К активации транскрипционных факторов (NF- κ B), белка теплового шока (HSP), гипоксии индуцируемого фактора (HIF) приводит ишемия почки. Начинается выделение провоспалительных цитокинов – ФНО α , γ -интерферона, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, трансформирующего фактора роста – β 1, хемокинов и др. Цитокины являются главнейшими регуляторами воспаления, а также участвуют в экспрессии молекул адгезии и активации лейкоцитов. Для реализации действий им необходимо объединиться с определенным рецептором клеток-мишеней. CCR5, а также CXCR3 проявляют себя как специфические хемокиновые рецепторы. К тому же они многократно экспрессируются на Т-лимфоцитах, а также на макрофагах. Наименьшая концентрация цитокинов и эксплицитность ИРП наблюдалась во время эксперимента при введении антагонистов [15, 16]. Эксплицитность лимфоцитопосредованного ишемического/реперфузионного повреждения снижает блокирование рецепторов ИЛ-2 [17].

Ишемическое повреждение оказывает большое влияние на изменение функции и структуры клеток канальцевого эпителия. К тому же может развиваться

и некроз. Для ишемии в данном случае характерно интерстициальное воспаление.

Уменьшить протеинурию и ИРП возможно только при применении ингибитора ФНО α и ИЛ-1 β – FR167653. И это было показано во время исследования – наблюдалось нарастание выносливости и жизнеспособности животных в лаборатории после ИРП. Также через 3 мес после ишемического воздействия уменьшалась выраженность почечного фиброза [18]. Следовательно, блокирование некоторых циркулирующих факторов, а также их рецепторов, вероятно, уменьшает ишемическое повреждение.

В научной сфере вопросы регуляции цитокинового и биологического действия еще не нашли всех ответов. Также остаются открытыми такие вопросы, как удаление циркулирующих цитокинов. Остается неполностью исследован вопрос блокировки рецепторов путем воздействия на сам тканевый обмен. Также проводились исследования, которые доказали, что если в крови снижаются циркулирующие цитокины, то это оказывает большое влияние как на смертность, так и на выраженность внутренних органов [19].

Гемофильтрация и плазмаферез способны эффективно корригировать оксидативный стресс и выражено снижать концентрацию циркулирующих цитокинов. Нельзя забывать и тот момент, что удаление циркулирующих цитокинов может сопровождаться заметным замедлением их выработки. Все это происходит из-за того, что концентрация их хоть и восстанавливается, но все же не может достичь своих значений.

В регулировании Т-клеточного ИРП огромную роль играет сама система комплемента, а также, в частности, C5a – его фрагмент. Имеется другой путь для активации комплемента, т.е. основной при ИРП. Во время того, как активируется комплемент, образуется C5a-пептид, который оказывает воздействие на нейтрофилы и фагоциты, происходит образование существенного количества медиаторов из базофилов и тучных клеток. К тому же он представляет собой хемоаттрактант для нейтрофилов. В свою очередь, может происходить стимуляция Т-клеток в момент контакта с рассмотренным элементом комплемента и прямая модуляция дендритных клеток.

Во время блокировании C5a/C5aR (CD88) антагонистами рецепторов C5aR замечено увеличение выделения ИЛ-10 и снижение концентрации ИЛ-12p70, поверхностной экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости класса II, экспрессии B7-2, активности NF- κ B. Из этого следует, что циркулирующие фрагменты системы комплемента адинамично принимают участие как в регуляции клеточного, так и гуморального иммунного ответа. Все это активно влияет на инициацию реакции отторжения трансплантата и развитие ИРП.

Как средство борьбы с ИРП активно развиваются методы консервации донорских органов. Известно, что консервация специальными растворами и последующее охлаждение до температуры от 1 до 4 $^{\circ}$ C замедляет истощение энергетических ресурсов органа и предотвращает последующие микроструктурные нарушения путем терминации

энегрозатратных 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. Перспективным является метод аппаратной нормо- или гипотермической перфузии. Этот метод позволяет не только консервировать донорский орган, но и провести диагностику качества перфузии, а также осуществлять ее постоянный мониторинг и необходимую фармакокоррекцию.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Morariu, A.M. Early events in kidney donation: progression of endothelial activation, oxidative stress and tubular injury after brain death / A.M. Morariu, T.A. Schuurs, H.G. Leuvenink // Am. J. Transplant. – 2008. – Vol. 8, № 5. – P.933–941.
2. Jayle, C. Protective role of selectin ligand inhibition in a large animal model of kidney ischemia-reperfusion injury / C. Jayle, S. Milinkevitch, F. Favreau // Kidney Int. – 2006. – Vol. 69, №10. – P.1749–1755.
3. Nemoto, T. Small molecule selectin ligand inhibition improves outcome in ischemic acute renal failure / T. Nemoto, M.J. Burne, F. Daniels // Kidney Int. – 2001. – Vol. 60, № 6. – P.2205–2214.
4. Биленко, М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов: молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения / М.В. Биленко. – М.: Медицина, 1989. – 368 с.
5. Collard, C.D. Pathophysiology, clinical manifestations, and prevention of ischemia-reperfusion injury / C.D. Collard, S. Gelman // Anesthesiology. – 2001. – Vol. 94, № 6. – P.1133–1138.
6. Chok, M.K. Renoprotective potency of heme oxygenase-1 induction in rat renal ischemia-reperfusion / M.K. Chok, S. Ferlicot, M. Conti // Inflamm. Allergy Drug Targets. – 2009. – Vol. 8, № 4. – P.252–259.
7. A novel strategy against ischemia and reperfusion injury: cytoprotection with heme oxygenase system / M. Katori, D.M. Anselmo, R.W. Busuttill, J.W. Kupiec-Weglinski // Transpl. Immunol. – 2002. – Vol. 9, № 2–4. – P.227–233.
8. Rabb, H. Pathophysiological role of T lymphocytes in renal ischemia-reperfusion injury in mice / H. Rabb, F. Daniels, M. O'Donnell // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. – 2000. – Vol. 279, № 3. – P.525–531.
9. Krishnadasan, B. Decreased lung ischemia-reperfusion injury in rats after preoperative administration of cyclosporine and tacrolimus / B. Krishnadasan, B. Naidu, M. Rosengart // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2002. – Vol. 123, № 4. – P.756–767.
10. Nakayama, Y. Intranephron distribution and regulation of endothelin-converting enzyme-1 in cyclosporin A-induced acute renal failure in rats / Y. Nakayama, H. Nonoguchi, S. Kiyama // J. Am. Soc. Nephrol. – 1999. – Vol. 10, № 3. – P.562–571.

11. Influence of polyclonal antithymocyte globulins upon ischemia-reperfusion injury in a non-human primate model / A. Beiras-Fernandez, D. Chappell, C. Hammer, E. Thein // Transpl. Immunol. – 2006. – Vol. 15, № 4. – P.273–279.
12. Takada, M. The role of the B7 costimulatory pathway in experimental cold ischemia/reperfusion injury / M. Takada, A. Chandraker, K.C. Nadeau // J. Clin. Invest. – 1997. – Vol. 100, № 5. – P.1199–1203.
13. Furuichi, K. CCR2 signaling contributes to ischemia-reperfusion injury in kidney / K. Furuichi, T. Wada, Y. Iwata // J. Am. Soc. Nephrol. – 2003. – Vol. 14, № 10. – P.2503–2015.
14. A novel strategy against ischemia and reperfusion injury: cytoprotection with heme oxygenase system / M. Katori, D.M. Anselmo, R.W. Busuttill, J.W. Kupiec-Weglinski // Transpl. Immunol. – 2002. – Vol. 9, № 2–4. – P.227–233.
15. Crosstalk between complement and Toll-like receptor activation in relation to donor brain death and renal ischemia-reperfusion injury / J. Damman, M.R. Daha, W.J. van Son [et al.] // Am. J. Transplant. – 2011. – Vol. 11, № 4. – P.660–669.
16. Furuichi, K. Chemokine/chemokine receptor-mediated inflammation regulates pathologic changes from acute kidney injury to chronic kidney disease / K. Furuichi, S. Kaneko, T. Wada // Clin. Exp. Nephrol. – 2009. – Vol. 13, № 1. – P.9–14.
17. El-Asir, L. Interleukin 2 receptor blockers may directly inhibit lymphocyte mediated ischaemia reperfusion injury / L. El-Asir, C.H. Wilson, D. Talbot // Transpl. Int. – 2005. – Vol. 18, № 9. – P.1116.
18. Polderman, K.H. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia / K.H. Polderman // Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 37, suppl. 7. – P.186–202.
19. Багненко, С.Ф. Первый опыт применения аппаратной перфузии почек, полученных от асистолических доноров, для улучшения результатов трансплантации / С.Ф. Багненко, Я.Г. Мойсюк, О.Н. Резник // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2006. – Т. 8, № 3. – С.9–13.

REFERENCES

1. Morariu AM, Schuurs TA, Leuvenink HG. Early events in kidney donation: progression of endothelial activation, oxidative stress and tubular injury after brain death. Am J Transplant. 2008; 8 (5): 933-941.
2. Jayle C, Milinkevitch S, Favreau F. Protective role of selectin ligand inhibition in a large animal model of kidney ischemia-reperfusion injury. Kidney Int. 2006; 69 (10): 1749-1755.
3. Nemoto T, Burne MJ, Daniels F. Small molecule selectin ligand inhibition improves outcome in ischemic acute renal failure. Kidney Int. 2001; 60 (6): 2205-2214.
4. Bilenko MV. Ishemicheskiye i reperfuzyonnyye povrezhdeniya organov: molekulyarnyye mekhanizmy, puti preduprezhdeniya i lecheniya [Ischemic and reperfusion organ damage: molecular mechanisms, ways to prevent and treat]. Moskva: Meditsina [Moscow: Medicine]. 1989; 368 p.
5. Collard CD, Gelman S. Pathophysiology, clinical manifestations, and prevention of ischemia-reperfusion injury. Anesthesiology. 2001; 94 (6): 1133-1138.
6. Chok MK, Ferlicot S, Conti M. Renoprotective potency of heme oxygenase-1 induction in rat renal ischemia-reperfusion. Inflamm Allergy Drug Targets. 2009; 8 (4): 252-259.
7. Katori M, Anselmo DM, Busuttill RW, Kupiec-Weglinski JW. A novel strategy against ischemia and reperfusion injury: cytoprotection with heme oxygenase system. Transpl Immunol. 2002; 9 (2-4): 227-233.

8. Rabb H, Daniels F, O'Donnell M. Pathophysiological role of T lymphocytes in renal ischemia-reperfusion injury in mice. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2000; 279 (3): 525-531.
9. Krishnadasan B, Naidu B, Rosengart M. Decreased lung ischemia-reperfusion injury in rats after preoperative administration of cyclosporine and tacrolimus. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002; 123 (4): 756-767.
10. Nakayama Y, Nonoguchi H, Kiyama S. Intranephron distribution and regulation of endothelin-converting enzyme-1 in cyclosporin A-induced acute renal failure in rats. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10 (3): 562-571.
11. Beiras-Fernandez A, Chappell D, Hammer C, Thein E. Influence of polyclonal antithymocyte globulins upon ischemia-reperfusion injury in a non-human primate model. *Transpl Immunol.* 2006; 15 (4): 273-279.
12. Takada M, Chandraker A, Nadeau KC. The role of the B7 costimulatory pathway in experimental cold ischemia/reperfusion injury. *J Clin Invest.* 1997; 100 (5): 1199-1203.
13. Furuichi K, Wada T, Iwata Y. CCR2 signaling contributes to ischemia-reperfusion injury in kidney. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14 (10): 2503-2015.
14. Katori M, Anselmo DM, Busuttill RW, Kupiec-Weglinski JW. A novel strategy against ischemia and reperfusion injury: cytoprotection with heme oxygenase system. *Transpl Immunol.* 2002; 9 (2-4): 227-233.
15. 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.
16. Furuichi K, Kaneko S, Wada T. Chemokine/chemokine receptor-mediated inflammation regulates pathologic changes from acute kidney injury to chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2009; 13 (1): 9-14.
17. El-Asir L, Wilson CH, Talbot D. Interleukin 2 receptor blockers may directly inhibit lymphocyte mediated ischaemia reperfusion injury. *Transpl Int.* 2005; 18 (9): 1116.
18. Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med.* 2009; 37 (7): 186-202.
19. Bagnenko SF, Moysyuk YaG, Reznik ON. Pervyy opyt primeneniya apparatnoy perfuzii pochek, poluchennykh ot asistolicheskikh donorov, dlya uluchsheniya rezul'tatov transplantatsii [The first experience of using hardware perfusion of kidneys obtained from asystolic donors to improve the results of transplantation]. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov [Bulletin of transplantology and artificial organs].* 2006; 8 (3): 9-13.