

Ватазин А.В., Зулкарнаев А.Б., Кантария Р.О., Артемов Д.В.

Гуморальные факторы патогенеза ишемии/реперфузии при трансплантации почки

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», г. Москва

Vatazin A. V., Zulkarnaev A. B., Kantaria R. O., Artemov D. V.

Humoral pathogenesis ischemia / reperfusion injury factors in renal transplantation

Резюме

В обзоре литературы освещено современное представление отечественных и иностранных авторов о гуморальных патогенетических механизмах ишемического и реперфузионного повреждений почечного трансплантата. Также приводится краткий обзор возможностей методов экстракорпоральной детоксикации по предотвращению и коррекции ишемического и реперфузионного повреждения трансплантата.

Ключевые слова: трансплантация почки, ишемия, реперфузия, гуморальные факторы, цитокины, гемофильтрация, сорбция цитокинов

Summary

In the literature review provide the current conception of domestic and foreign authors on the humoral pathogenetic mechanisms of ischemic and reperfusion injury of renal allograft. It also provides a brief overview of methods of extracorporeal detoxification for the prevention and correction of ischemia and reperfusion injury of the graft.

Key words: renal transplantation, ischemia, reperfusion, humoral factors, cytokines, hemofiltration, sorption of cytokines

Клеточные механизмы играют огромную роль в ишемическом повреждении почки, причем некоторые из них активируются еще на этапе кондиционирования донора, другие включаются во время тепловой ишемии, еще больше усугубляя ишемическое повреждение. Таким образом, ишемическое повреждение донорской почки – комплексный, каскадный, многостадийный процесс. Но в патогенезе ишемического/реперфузионного повреждения (ИРП) большое значение имеют не только повреждение клеток и их прямые межклеточные взаимодействия, но и циркулирующие факторы, поскольку после включения в кровотоки трансплантированной почки происходит поступление в сосудистое русло реципиента большого количества продуктов ишемического и реперфузионного повреждения. Этот факт имеет большое значение как для метаболизма и гомеостаза почечного аллотрансплантата (ПАТ), так и для реципиента и непосредственным образом сказывается на течении послеоперационного периода. [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]

Реакции, происходящие в ПАТ, подвергнутому реперфузии, опосредуются различными видами медиаторов. Из них основными регуляторами воспаления, экспрессии молекул адгезии и активации лейкоцитов являются цитокины. [8, 9, 10, 11]

Цитокины – пептиды с небольшим молекулярным весом являются регуляторными белками. Ишемия почки приводит к активации транскрипционных факторов – NF- κ B, белка теплового шока HSP, гипоксия-индуцируемого фактора (HIF). Транскрипционный ответ на острую ишемию приводит к выделению провоспалительных цитокинов – ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α , γ -интерферона. Цитокины играют важную роль как в местных, таких и системных процессах у донора и реципиента. Известно, что селективное блокирование или удаление цитокинов способно ослабить тяжесть ИРП. [11]

Интересно исследование Domanski L. et al., в котором авторы исследовали концентрации цитокинов и продуктов пуринового обмена в почечной вене через пять минут после возобновления кровотока ПАТ. В результате ИРП увеличилась концентрация ИЛ-6, ФНО α и ИЛ-1 β . Наблюдалась положительная корреляция концентраций ИЛ-2 и ксантина. Концентрация гипоксантина и концентрации ИЛ-6 и ИЛ-10 коррелировали отрицательно. Концентрация ксантина и концентрации γ -интерферона и ИЛ-4 также коррелировали отрицательно. Исследователи установили рост концентрации некоторых цитокинов после реперфузии ПАТ, а также установили связь с обменом пуринов в условиях ишемии. [3, 12]

Гринев М.В. и соавт. рассматривают синдром ишемии-реперфузии как неспецифический процесс и отмечают схожесть патогенеза ИРП при сепсисе, травматическом и ожоговом шоке, остром панкреатите, синдроме ишемии-реперфузии при трансплантации почек, ишемии нижних конечностей при поражении сосудов, кишечной непроходимости. При этом одну из основных ролей в развитии этих состояний авторы отводят циркулирующим цитокинам. [8]

Важное влияние цитокины оказывают на регуляцию нейтрофильного повреждения тканей. Известно, что нейтрофилы активно мигрируют из крови в ткань ПАТ с формированием неспецифической воспалительной реакции. Причем активность этого процесса напрямую зависит от продолжительности жизни нейтрофилов и их функциональной активности: способности к фагоцитозу и продукции активных кислородных радикалов. Цитокины регулируют активность апоптоза нейтрофильных лейкоцитов. Удаление циркулирующих цитокинов сопровождается активизацией апоптоза нейтрофилов и уменьшает структурные повреждения тканей. [13]

Для реализации их действия, цитокины должны связаться со специфическим рецептором клеток-мишеней. CXCR3 и CCR5 являются специфическими хемокиновыми рецепторами и, в основном, экспрессируются на Т-лимфоцитах и макрофагах. При введении в эксперименте мышам антагонистов этих рецепторов отмечалось меньшая концентрация цитокинов и выраженность ишемического повреждения. Таким образом, блокирование определенных циркулирующих факторов и их рецепторов может уменьшить ишемическое повреждение. [14, 15, 16, 17]

Медиаторное действие хемокинов играет важную роль в регуляции ИРП. СХС и СС семейства хемокинов принимают участие в активации Toll-подобных рецепторов, активации каскада реакций с участием системы комплемента и ядерного фактора- κB при ишемии тканей. Хемокины способствуют нейтрофильной и мононуклеарной инфильтрации тканей в зоне ишемии, привлечению Th1-клеток и активации макрофагов, регулируют процессы ангиогенеза и фиброза. [18, 19, 20]

Zhang M. et al. считают, основным начальным механизмом ИРП является активация неспецифического иммунитета. Результаты, полученные в экспериментах на животных показали, что реперфузия ишемизированных тканей вызывает острую неспецифическую воспалительную реакцию с участием системы комплемента, который активируется циркулирующими аутореактивными антителами класса IgM. Селективное удаление этих антител может иметь большой терапевтический потенциал. [21]

В регулировании Т-клеточного ИРП большую роль играет система комплемента и, в частности, C5a его фрагмент. Альтернативный путь активации комплемента является основным при ИРП. C5a пептид, образующийся при активации комплемента, воздействует на фагоциты, нейтрофилы, способствуют выделению большого количества медиаторов из тучных клеток и базофилов, является хемотрактантом для нейтрофилов. При кон-

такте с этим фрагментом компонента возможна прямая модуляция дендритных клеток и стимуляция Т-клеток. Рецепторы к C5a – C5aR (CD88) экспрессируются на гранулоцитах, моноцитах, дендритных клетках. При блокировании C5a/C5aR отмечается увеличение выделения ИЛ-10 и снижение концентрации ИЛ-12p70 (димер ИЛ-12, регулирующий ответ Т-хелперных клеток по принципу положительной обратной связи; ИЛ-12p40 регулирует этот ответ по принципу отрицательной обратной связи), поверхностной экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости класса II, содержания B7-2, активности NF- κB . В последующем при активации В-клеток происходит секреция антител. Таким образом, циркулирующие фрагменты системы комплемента активно участвуют как в регуляции клеточного, так и гуморального иммунного ответа, что играет большую роль развитии ИРП и инициации реакции отторжения. [22, 23, 24, 25] В экспериментах на мышах и при анализе результатов аллотрансплантации трупной почки (АТПП) у людей было установлено, что терапия антагонистами рецепторов C5aR снижает клеточную (нейтрофильную и макрофагальную) инфильтрацию тканей ПАТ, уменьшает содержание MIP (macrophage inflammatory protein), ФНО α , уменьшается выраженность острого канальцевого некроза (ОКН) и улучшаются ближайшие результаты АТПП. [26] Damman J. et al. отводит важную роль C3 фрагменту системы комплемента, как одному из основных посредников ИРП почки. Блокирование данного фактора в эксперименте улучшает результаты аллотрансплантации трупной почки (АТПП). [27]

Таким образом, синдром ишемии/реперфузии рассматривается как комплексный двухэтапный процесс. Выраженность возникающих нарушений, а также их обратимость, равнозначно зависит от тяжести каждого из этапов. ИРП - синдром, возникающий при восстановлении кровотока в ишемизированных тканях, неспецифичен по своей природе. Ишемия приводит к снижению уровня энергетического обмена вследствие истощения запасов макроэргических фосфатов. В последующем наблюдается извращение специфического внутриклеточного метаболизма, нарушение ферментативной активности, интенсификация анаэробного гликолиза, изменения цитоскелета и pH. Изменение активности ферментов в условиях гипоксии, ведет к дестабилизации клеточных мембран и мембран органелл, что проявляется нарушением их проницаемости, нарушением работы ионных насосов, внутриклеточным электролитным нарушениям. Происходит уменьшение количества нормально функционирующих клеток ПАТ и, как следствие, уменьшение срока его функционирования. [28, 29, 30, 5, 31, 32, 33] Улучшение результатов трансплантации почки во многом связано с развитием методов предупреждения и лечения ишемической и реперфузионной травмы донорского органа.

Подходы к борьбе с ИРП при АТПП можно разделить на три основных направления. Первое – борьба с неспецифическими факторами: уменьшение продолжительности холодовой и тепловой ишемии, улучшение контроля за состоянием донора на преагональном этапе,

совершенствование способов консервирования трансплантата и др. Второе – применение различных препаратов для коррекции метаболических нарушений в ПАТ и его фармакопротекции для воздействия на отдельные звенья патогенеза реперфузионного повреждения. Однако, не смотря на множество предложенных методик, возможности как первого, так и второго названных подходов на сегодняшний день очень ограничены, что диктует необходимость совершенствования методов борьбы с ИРП. [34, 35, 36, 37, 38]

Третий подход к лечению ИРП – применение методов экстракорпоральной гемокоррекции. Весьма эффективным, однако, недостаточно изученным, является метод селективной сорбции цитокинов в комбинации с гемофильтрацией. [13, 39]

Известно, что метаболизм клеток в условиях ишемии приводит к лизису клеточных мембран с освобождением большого количества ферментов и вазоактивных веществ, что негативно сказывается на состоянии реципиента. [40, 41, 7].

Однако нарушение метаболизма в ПАТ в результате ишемии и реперфузии оказывает не только патогенное влияние на гомеостаз реципиента, но и отягощает травму трансплантата, полученную при хранении органа. В этой связи крайне интересно исследование Nowacki M. et al., в котором авторы оценили влияние уменьшения сосудистого сопротивления путем применения блокатора кальциевых каналов – верапамила на функцию почек в течение 3 месяцев после трансплантации. Верапамил вводился путем инъекции непосредственно в почечную артерию перед возобновлением перфузии. Благодаря этому значительно снизилось сопротивление почечных сосудов, но это не повлияло на функцию ПАТ. По мнению авторов, на функциональное состояние ПАТ большее влияние оказывают метаболические и циркулирующие факторы, нежели гемодинамические. [42]

Циркулирующие факторы имеют большое значение в развитии ИРП: после реперфузии отмечается выделение большого количества медиаторов: γ -интерферона, трансформирующего фактора роста- β 1, ИЛ-2, ИЛ-6 и ИЛ-10, хемокинов и др. [43, 54] Удаление или блокирование этих факторов может значительно снизить выраженность ИРП. Так El-Asir L. et al. установили, что блокирование рецепторов ИЛ-2 снижает выраженность лимфоцит-опосредованного ИРП. [45] Cau J. et al. сообщают, что применение ингибитора ФНО α и ИЛ-1 β – FR167653, может уменьшить ИРП, протеинурию, повысить выживаемость лабораторных животных после ишемии/реперфузии почек, а также снизить выраженность почечного фиброза через 3 месяца после ишемического воздействия. [46]

Тяжелый оксидативный стресс характерен для ИРП. Выделяющие при этом свободные радикалы приводят к повреждению тканей ПАТ. Это подтверждается исследованием Li Z. et al. в котором авторы в эксперименте на животных оценили эффект от применения при ИРП ПАТ мелатонина – одного из самых сильных естественных антиоксидантов, который можно обнаружить практи-

чески во всех тканях организма человека. Применение мелатонина увеличило выживаемость животных, способствовало более низкому уровню мочевины и креатинина, трансаминаз, лактатдегидрогеназы, а также уменьшило тубулярные повреждения у животных основной группы. В то же время, мелатонин уменьшил экспрессию белков NF- κ B-p65 и содержание каспазы-3 и супероксиддисмутазы. Таким образом, за счет уменьшения активности действия свободных радикалов тяжесть ИРП был снижена. [37]

При метаболизме пуринов в условиях ишемии образуется большое количество свободных активных кислородных радикалов. Domański L. et al. в своем исследовании установили, что в венозной крови трансплантата значительно выше концентрация ксантина и гипоксантина – продуктов пуринового метаболизма. [3, 12] Многие повреждения в ПАТ (повышение активности ксантиноксидазы активация нейтрофилов с высвобождением кислородных радикалов) индуцируются реперфузией и нарушениями микроциркуляции, что приводит к биохимически-опосредованным повреждениям клеток. [47] de Vries D.K. et al. установили, что при реперфузии ПАТ сопровождается молниеносным высвобождением воспалительных цитокинов, таких как гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, ИЛ-6, ИЛ-9, ИЛ-16 и MCP-1. Это особенно характерно для почек, полученных от доноров с небиющимся сердцем, которые в очень распространены в современной практической отечественной трансплантации. Это исследование показывает, что смерть донора инициирует воспалительное состояние трансплантата, сопровождающееся выраженной Т-лимфоцитарной и макрофагальной инфильтрацией. [48]

Пациентам на гемодиализе свойственно наличие оксидативного стресса (за счет нарушения оксидантного/антиоксидантного баланса) и хронического неспецифического воспалительного процесса: более высокое содержание F2-изопростанов, ИЛ-6, ФНО α , С-реактивного белка. Ухудшение функции ПАТ в результате предсуществующего оксидативного стресса описано в литературе и сопровождается высокой концентрацией малонового диальдегида и низкой активностью супероксиддисмутазы [49, 50, 51, 52, 53, 54] Интересно, что общая антиоксидантная активность плазмы зависит от применяемого протокола иммуносупрессии. Пациенты, получающие циклоспорин, имеют большую антиоксидантную активность по сравнению с пациентами, получающими такролимус. При этом отмечается состояние антиоксидантной активности и функции ПАТ: прямая корреляция с клиренсом креатинина и гематокрита, отрицательная с концентрацией креатинина в плазме. [55]

Усугубление оксидативного стресса в раннем послеоперационном периоде при АТПП ухудшает как состояние реципиента, так и ПАТ. Гемофильтрация (ГФ) и гемодиализация (ГДФ) способны эффективно корригировать оксидативный стресс, что сопровождается

увеличением содержания гемоксигеназы-1, снижением содержания ИЛ-1 β и С-реактивного белка. [56, 57, 58] Причем известно, что гемодиализ такой способностью не обладает. [59, 60]

Эти наблюдения демонстрируют, что для предотвращения или уменьшения выраженности системной воспалительной реакции требуются новые подходы к лечению. При ИРП методы экстракорпоральной гемокоорекции обладают большим потенциалом. Гемофильтрация и селективная сорбция цитокинов одновременно воздействуют на разные звенья патогенеза и способны не только удалить продукты порочного метаболизма, но и способствовать нормализации других нарушений гомеостаза – электролитных и волевических расстройств, а также уменьшать активность синдрома системной воспалительной реакции за счет прямого удаления циркулирующих медиаторов. Такой подход позволяет уменьшить выраженность иммунного ответа на ранних сроках, что минимизирует последствия ишемического и реперфузионного повреждения ПАТ. [61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68]

Биологическое действие и регуляция цитокинового ответа не изучены полностью. Не до конца понятно, как удаление циркулирующих цитокинов сказывается на их тканевом обмене. Однако доказано, что снижение концентрации циркулирующих цитокинов в крови сопровождается уменьшением выраженности органных повреждений и смертности. [13, 69]

Kaminska D. et al. считают, что в раннем послеоперационном периоде инициация воспалительных изменений главным образом обусловлена активацией моноцитов / макрофагов а также Т-лимфоцитов. Действие их опосредуется секретруемыми медиаторами – ИЛ-6 и γ -интерферонов. При этом выраженность изменений прямо коррелирует с длительностью холодовой ишемии. Таким образом, авторы считают, что судьба ПАТ в раннем послеоперационном периоде главным образом определяется циркулирующими факторами. [43]

Цитокины можно эффективно удалять высокообъемной ГФ с мембранами высокой проницаемости - «high flux». На данный момент перспективным является применение гибридных технологий – гемосорбции в сочетании с ГФ. Интересным является тот факт, что удаление циркулирующих цитокинов, как правило, сопровождается торможением их выработки, поскольку восстановление их концентрации может происходить очень медленно, не достигая исходных значений. Вероятно это можно объяснить тем, что происходит не только удаление медиаторов, но и промедиаторов, блокируя каскадную системную реакцию. [70, 71, 67, 72]

Многие авторы отводят большое значение активации системы комплемента в развитии ИРП. Известно, что различные фрагменты системы комплемента воздействуя на различные клетки приводят к высвобождению большого количества медиаторов. Установлено, что при ГФ некоторые мембраны (особенно полиакрилонитриловые и полисульфоновые) способны не только

конвекционным способом удалять растворенные в крови токсины, но и сорбировать на своей поверхности факторы комплемента, такие как С3а, С5а и D-фактор, уменьшая выраженность комплементарной системной активации. При одновременном удалении компонентов системы комплемента и цитокинов возможно уменьшение выраженности ИРП трансплантированной почки. Вопрос этот нуждается в дальнейшем изучении. [14, 27, 26, 73]

Известно, что полиморфно-ядерные лейкоциты играют большую роль в ИРП. Нейтрофилы накапливаются в паренхиме ПАТ и, выделяя свободные радикалы, вызывают структурные повреждения клеток. Нейтрофилы имеют достаточно короткое время жизни в крови – около 10 часов, после чего подвергаются апоптозу. Под влиянием цитокинов время жизни нейтрофилов увеличивается вследствие задержки апоптоза. Морфологически это проявляется усилением местной воспалительной реакции и повреждения клеток. Hirano T. et al. оценили влияние продленной (3-х дневной) ГФ с использованием мембраны из полиметилметакрилата, которая способна адсорбировать циркулирующие цитокины, на апоптоз нейтрофилов. Установлено, что одновременно с уменьшением концентрации цитокинов наблюдалось усиление апоптоза нейтрофилов, что благотворно сказалось на тканевом метаболизме. [74, 13, 75, 76] При комбинации ГФ и ССЦ возможно более интенсивное удаление циркулирующих цитокинов (в течение 3-10 часов), что может снизить ИРП.

Winchester J.F. et al. изучили влияние применения ГФ и ГДФ в сочетании с сорбцией при острой почечной недостаточности и терминальной стадии хронической почечной недостаточности с целью элиминации среднемолекулярных пептидов и циркулирующих цитокинов. Удаление из кровотока бета-2-микроглобулина, лептина, D-фактор комплемента, и цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, Ил-18 и ФНО α) сопровождалось повышением выживаемости и улучшением почечной функции. [77] Данный вопрос нуждается в дальнейшем изучении. Однако универсальность ИРП позволяет предполагать высокую эффективность данной терапии при устранении последствий ишемии/реперфузии.

Как следует из представленного обзора литературы, ГФ в сочетании с селективной сорбцией цитокинов способствует выведению циркулирующих токсинов, нормализации метаболизма и гомеостаза, блокированию каскада системной воспалительной реакции. Однако работы, посвященные применению этого метода для лечения ИРП практически отсутствуют. Редкие сообщения о применении этих методов для устранения гуморальных факторов повреждения ПАТ позволяют предполагать, что развитие методов экстракорпоральной детоксикации при трансплантации почки является весьма перспективным направлением, поскольку данные методы способны воздействовать на звенья патогенеза ИРП, недоступные пока фармакологическому воздействию. ■

Ватазин Андрей Владимирович д.м.н., профессор, руководитель отдела трансплантологии, нефрологии и хирургической гемокоррекции. ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», г. Москва; **Зулькарнаев Алексей Батыргараевич**, к.м.н., доцент кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», г. Москва; **Кантария Русудана Отаровна**, к.м.н., нефролог хирургического отделения трансплантологии и диализа. ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», г. Москва; **Артемов Дмитрий Владимирович**, врач-ординатор кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», г. Москва; **Автор, ответственный за переписку** - Зулькарнаев Алексей Батыргараевич, 129337, г. Москва, Ярославское шоссе, 26/б, 189, E-mail: 7059899@gmail.com, телефон +7-916-705-98-99, (495) 684-57-91

Литература:

- Ascon D.B., Lopez-Briones S., Liu M. et al. Phenotypic and functional characterization of kidney-infiltrating lymphocytes in renal ischemia reperfusion injury. *J Immunol* 177 (5): 3380-3387. 2006
- Carden DL., Granger DN. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *J Pathol* 190 (3): 255-266. 2000
- Domański L., Safranow K., Ostrowski M. et al. Oxypurine and purine nucleoside concentrations in renal vein of allograft are potential markers of energy status of renal tissue. *Arch Med Res* 38 (2): 240-246. 2007
- Eltzschig H.K., Collard C.D. Vascular ischaemia and reperfusion injury. *Br Med Bull* 19 (70): 71-86. 2004
- Furuichi K., Wada T., Kaneko S., Murphy P.M. Roles of chemokines in renal ischemia/reperfusion injury. *Front Biosci* 1 (13): 4021-4028. 2008
- Huang Y., Rabb H., Womer K.L. Ischemia-reperfusion and immediate T cell responses. *Cell Immunol* 248 (1): 4-11. 2007
- Uji M., Inoue S., Furuya H. Sustained hypertension at reperfusion of the transplanted kidneys from the non-heart beating donor. *Anesth Analg* 102 (3): 976. 2006
- Гринев М.В., Гринев К.М. Цитокин-ассоциированные нарушения микроциркуляции (ишемически-реперфузионный синдром) в генезе критических состояний. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 12: 70-76. 2010
- Basile D.P. Novel approaches in the investigation of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 18 (1): 7-9. 2007
- Furuichi K., Wada T., Yokoyama H., Kobayashi K.I. Role of Cytokines and Chemokines in Renal Ischemia-Reperfusion Injury. *Drug News Perspect* 15 (8): 477-482. 2002
- Jang H.R., Rabb H. The innate immune response in ischemic acute kidney injury. *Clin Immunol* 130 (1): 41-50. 2009
- Domanski L., Pawlik A., Safranow K. et al. Purine and cytokine concentrations in the renal vein of the allograft during reperfusion. *Transplant Proc* 39 (5): 1319-1322. 2007
- Hirano T., Hirasawa H., Oda S. et al. Modulation of polymorphonuclear leukocyte apoptosis in the critically ill by removal of cytokines with continuous hemodiafiltration. *Blood Purif* 22 (2): 188-197. 2004
- Akahori T. A., Sho M., Kashizuka H. et al. Novel CCR5/CXCR3 antagonist protects intestinal ischemia/reperfusion injury. *Transplant Proc* 38 (10): 3366-3368. 2006
- Furuichi K., Kaneko S., T. Wada. Chemokine/chemokine receptor-mediated inflammation regulates pathologic changes from acute kidney injury to chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 13 (1): 9-14. 2009
- Hancock W.W. Chemokine receptor-dependent alloresponses. *Immunol Rev* 196: 37-50. 2003
- Hancock W.W., Wang L., Ye Q. et al. Chemokines and their receptors as markers of allograft rejection and targets for immunosuppression. *Curr Opin Immunol* 15 (5): 479-486. 2003
- Frangogiannis N.G. Chemokines in ischemia and reperfusion. *Thromb Haemost* 97 (5): 738-747. 2007
- Segeer S., Alpers C.E. Chemokines and chemokine receptors in renal pathology. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 12 (3): 243-249. 2003
- Stroo I., Stokman G., Teske G.J. et al. Chemokine expression in renal ischemia/reperfusion injury is most profound during the reparative phase. *Int Immunol* 22 (6): 433-442. 2010
- Zhang M., Carroll M.C. Natural IgM-mediated innate autoimmunity: a new target for early intervention of ischemia-reperfusion injury. *Expert Opin Biol Ther* 7 (10): 1575-1582. 2007
- Collard C.D., Gelman S. Pathophysiology, clinical manifestations, and prevention of ischemia-reperfusion injury. *Anesthesiology* 94 (6): 1133-1138. 2001
- Li Q., Peng Q., Xing G. et al. Deficiency of C5aR prolongs renal allograft survival. *J Am Soc Nephrol* 21 (8): 1344-1353. 2010
- Peng Q., Li K., Wang N. et al. Dendritic cell function in allostimulation is modulated by C5aR signaling. *J Immunol* 183 (10): 6058-6068. 2009
- Stepkowski S.M. Targeting of the fifth complement (C5) component to fight graft impairment after ischemia-reperfusion injury. *Transplantation* 86 (10): 1351. 2008
- Lewis A.G., Kuhl G., Ma Q. et al. Pharmacological targeting of C5a receptors during organ preservation improves kidney graft survival. *J Clin Exp Immunol* 153 (1): 117-126. 2008
- Damman J., Schuur T.A., Ploeg R.J., Seelen M.A. Complement and renal transplantation: from donor to recipient. *Transplantation* 85 (7): 923-927. 2008
- Биленько М.В. Ишемическое и реперфузионное повреждение органов: молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения. М. Медицина. 1989.
- Сандрыков В.А., Садовников В.И. Ключевая физиология трансплантированной почки. М. МАИК «Наука/Интерпериодикс». 2001.
- Alvarez-Vijande R., Luque G6lvez P., Alcaraz Asensio A.; Grupo de Trasplante Renal Experimental Cell energetic loading in experimental renal transplant with different periods of warm ischemia. [Article in Spanish] *Actas Urol Esp* 32 (1): 41-58. 2008
- Koo D.H., Fuggle S.V. Impact of ischemia/reperfusion injury and early inflammatory responses in kidney transplantation. *Transplantation Reviews* 14 (2): 210-224. 2000
- Koo D.H., Fuggle S.V. The role of mitochondria in ischemia/reperfusion injury. *Transplantation* 27 (4): 493-499. 2002
- Tüney N.L., Paz D., Ames J. et al. Ischemia-reperfusion injury. *Transplant Proc* 33: 843-844. 2001
- Ржевская О.Н., Тарабарко Н.В., Пинчук А.В. и соавт. Применение вазопростана в комплексной терапии остроо канальцевого некроза после пересадки почки. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 8 (5): 21-23. 2006
- Gok M.A., Shenton B.K., Buckley P.E. et al. How to improve

- the quality of kidneys from non-heart-beating donors: a randomised controlled trial of thrombolysis in non-heart-beating donors. *Transplantation*. 76 (12): 1714-1719. 2003
36. Hauet T., Mothes D., Goujon J.M. et al. Trimetazidine prevents renal injury in the isolated perfused pig kidney exposed to prolonged cold ischemia. *Transplantation*. 64 (7): 1082-1086. 1997
37. 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.* 46 (4): 365-372. 2009
38. Opelz G. Very short ischaemia is not the answer. *Nephrol Dial Transplant*. 17 (5): 715-716. 2002
39. Song M., Winchester J., Albright R.L. et al. Cytokine removal with a novel adsorbent polymer. *Blood Purif.* 22 (5): 428-434. 2004
40. Treska V., Kobl J., Hasman D. et al. Ischemia-reperfusion injury in kidney transplantation from non-heart-beating donor-do antioxidants or antiinflammatory drugs play any role? *Bratisl Lek Listy*. 110 (3): 133-136. 2009
41. Tsuchihashi S., Fondevila C., Kupiec-Weglinski J.W. Heme oxygenase system in ischemia and reperfusion injury. *Ann Transplant*. 9 (1): 84-87. 2004
42. Nowacki M., Droudzik M., Safranow K. et al. Does calcium channel blocker improvement of perfusion impact the functioning of kidney graft in early period after transplantation? *Transplant Proc.* 40 (4): 1056-1058. 2008
43. Kaminska D., Tyran B., Mazanowska O. et al. Cytokine gene expression in kidney allograft biopsies after donor brain death and ischemia-reperfusion injury using in situ reverse-transcription polymerase chain reaction analysis. *Transplantation*. 84 (9): 1118-1124. 2007
44. Lutz J., Thyrnel K., Heemann U. Anti-inflammatory treatment strategies for ischemia/reperfusion injury in transplantation. *J Inflamm (Lond)*. 7:27. 2010
45. El-Asir L., Wilson C.H., Talbot D. Interleukin 2 receptor blockers may directly inhibit lymphocyte mediated ischaemia reperfusion injury. *Transpl Int*. 18 (9): 1116. 2005
46. Cau J., Favreau F., Zhang K. et al. FR167653 improves renal recovery and decreases inflammation and fibrosis after renal ischemia reperfusion injury. *J Vasc Surg.* 49 (3): 728-740. 2009
47. Cicco G., P.C. Panzera, G. Catalano, Memeo V. Microcirculation and reperfusion injury in organ transplantation. *Adv Exp Med Biol*. 566: 363-373. 2005
48. de Vries D.K., Lindeman J.H., Ringers J. et al. Donor brain death predisposes human kidney grafts to a proinflammatory reaction after transplantation. *Am J Transplant*. 11 (5): 1064-1070. 2011
49. Avels P.R., Criminficio C.R., Gonalves S. et al. Association between biomarkers of carbonyl stress with increased systemic inflammatory response in different stages of chronic kidney disease and after renal transplantation. *Nephron Clin Pract*. 116 (4): 294-299. 2010
50. Campise M., Bamonti F., Novembrino C. et al. Oxidative stress in kidney transplant patients. *Transplantation*. 76 (10): 1474-1478. 2003
51. Joo D.J., Huh K.H., Cho Y. et al. Change in serum lipid peroxide as an oxidative stress marker and its effects on kidney function after successful kidney transplantation. *Transplant Proc.* 42 (3): 729-732. 2010
52. Libetta C., Sepe V., Esposito P. et al. Oxidative stress and inflammation: Implications in uremia and hemodialysis. *Clin Biochem.* 44 (14-15): 1189-1198. 2011
53. Simmons E.M., Langone A., Sezer M.T. et al. Effect of renal transplantation on biomarkers of inflammation and oxidative stress in end-stage renal disease patients. *Transplantation*. 79 (8): 914-919. 2005
54. Zahmatkesh M., Kadkhodae M., Mahdavi-Mazdeh M. et al. Oxidative stress status in renal transplant recipients. *Exp Clin Transplant*. 8 (1): 38-44. 2010
55. Chrzanowska M., Kamiuska J., Guyda M. et al. Antioxidant capacity in renal transplant patients. *Pharmazie*. 65 (5): 363-366. 2010
56. Calr L.A., Naso A., Davis P.A. et al. Hemodiafiltration with online regeneration of ultrafiltrate: effect on heme-oxygenase-1 and inducible subunit of nitric oxide synthase and implication for oxidative stress and inflammation. *Artif Organs*. 35 (2): 183-187. 2011
57. Filiopoulos V., Hadjiyannakos D., Metaxaki P. et al. Inflammation and oxidative stress in patients on hemodiafiltration. *Am J Nephrol*. 28 (6): 949-957. 2008
58. Karamouzis I., Sarafidis P.A., Karamouzis M. et al. Increase in oxidative stress but not in antioxidant capacity with advancing stages of chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 28 (3): 397-404. 2008
59. Dursun E., Dursun B., Sbleyman G., Ozben T. Carbonyl stress in chronic renal failure: the effect of haemodialysis. *Ann Clin Biochem.* 42 (Pt 1): 64-66. 2005
60. Pupim L.B., Himmelfarb J., McMonagle E. et al. Influence of initiation of maintenance hemodialysis on biomarkers of inflammation and oxidative stress. *Kidney Int.* 65 (6): 2371-2379. 2004
61. Bellomo R., Tetta C., Ronco C. Coupled plasma filtration adsorption. *Intensive Care Med.* 29 (8): 1222-1228. 2003
62. Brendolan A., Ronco C., Ricci Z. et al. Coupled plasma filtration adsorption: rationale, technical development and early clinical experience. *Contrib Nephrol*. 144: 376-386. 2004
63. Cole L., Bellomo R., Davenport P. et al. The effect of coupled haemofiltration and adsorption on inflammatory cytokines in an ex vivo model. *Nephrol Dial Transplant*. 17 (11): 1950-1956. 2002
64. Formica M., Inguaggiato P., Bainotti S., Wratten M.L. Coupled plasma filtration adsorption. *Contrib Nephrol*. 156: 405-410. 2007
65. Laskowski I., Pratschke J., Wilhelm M. J. et al. Molecular and cellular events associated with ischemia/reperfusion injury. *Ann Transplant*. 5 (4): 29-35. 2000
66. Mao H.L., Yu S., Yu X.B. et al. Effects of coupled plasma filtration adsorption on immune function of patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Int J Artif Organs*. 32 (1): 31-38. 2009
67. Nakada T.A., Hirasawa H., Oda S. et al. Blood purification for hypercytokinemia. *Transfus Apher Sci*. 35 (3): 253-264. 2006
68. Oda S., Hirasawa H., Shiga H. et al. Continuous hemofiltration/hemodiafiltration in critical care. *Ther Apher.* 6 (3): 93-98. 2002
69. Simmons E.M., Himmelfarb J., Sezer M.T. et al. Plasma cytokine levels predict mortality in patients with acute renal failure. *Kidney Int.* 65 (4): 1357-1365. 2004
70. Honoré P.M., Joannes-Boyau O., Gressens B. Blood and plasma treatments: the rationale of high-volume hemofiltration. *Contrib Nephrol*. 156: 387-395. 2007
71. Matsuda K., Hirasawa H., Oda S. et al. Current topics on cytokine removal technologies. *Ther Apher.* 5 (4): 306-314. 2001
72. Uchino S., Bellomo R., Goldsmith D. et al. Cytokine removal with a large pore cellulose triacetate filter: an ex vivo study. *Int J Artif Organs*. 25 (1): 27-32. 2002
73. Silvester W. Mediator removal with CRRT: complement and cytokines. *Am J Kidney Dis.* 30 (5, Suppl 4): 38-43. 1997
74. Иванов К.П., Мельникова Н.Н. Роль лейкоцитов в динамике микроциркуляции в норме и при патологии. *Журнал общей биологии*. 62 (3): 3-13. 2004
75. Rabb H., Daniels F., O'Donnell M. et al. Pathophysiological role of T lymphocytes in renal ischemia-reperfusion injury in mice. *Am J Physiol Renal Physiol*. 279 (3): 525-531. 2000
76. Rabb H. The T cell as a bridge between innate and adaptive immune systems: implications for the kidney. *Kidney Int.* 61 (6): 1935-1946. 2002
77. Winchester J.F., Silberzweig J., Ronco C. et al. Sorbents in acute renal failure and end-stage renal disease: middle molecule and cytokine removal. *Blood Purif.* 22 (1): 73-77. 2004