

ПРОФИЛЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Ватазин А.В., Зулькарнаев А.Б., Круглов Е.Е., Астахов П.В., Крстич М., Губарев К.К., Василенко И.А., Артемов Д.В.

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

Цель: исследовать профиль ИЛ-6 в раннем послеоперационном периоде после трансплантации почки и факторы, которые влияют на концентрацию этого цитокина.

Методы и результаты. В исследование включено 28 реципиентов. Установлено, что у большинства больных после операции происходит выброс ИЛ-6, а отсутствие подобной реакции является плохим прогностическим признаком. Выраженность подъема концентрации и форма ее кривой в течение первых суток зависят от продолжительности консервации, тепловой ишемии, типа донора, а также различаются при отсроченной и первичной функции трансплантата.

Заключение. Дальнейшее исследование роли циркулирующих факторов при трансплантации почки, возможно, позволит улучшить результаты лечения.

Ключевые слова: ишемия, реперфузия, трансплантация почки, цитокины, интерлейкин-6.

INTERLEUKIN-6 PROFILE IN EARLY POSTOPERATIVE PERIOD AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

Vatazin A.V., Zulkarnaev A.B., Kruglov E.E., Astakhov P.V., Krstic M., Gubarev K.K., Vasilenko I.A., Artemov D.V.

Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky

Aim. To study the profile of IL-6 in the early postoperative period after kidney transplantation and the factors that affect concentration of this cytokine.

Methods and results. 28 kidney recipients were included in the study. It has been found that in most patients after surgery IL-6 was released, and the absence of such a reaction was a poor prognostic sign. Rate of increasing of the concentration and form of its curve within the first postoperative day depended on the length of preservation, warm ischemia time, type of donor, and differed in recipients with normal and delayed initial graft function.

Conclusion. Further study of the role of circulating factors in kidney transplantation would improve patient outcomes.

Key words: ischemia, reperfusion, kidney transplantation, cytokines, interleukin-6.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что в иммуносупрессивной терапии достигнуты большие успехи, что позволило выражено увеличить выживаемость трансплантатов (особенно в первые пять лет послеоперационного

периода). Однако в коррекции неиммунных нарушений прогресс клинической трансплантологии не столь значителен.

Несмотря на развитие методик селекции доноров и ведения предэксплантационного периода,

Статья поступила в редакцию 29.11.12 г.

Контакты: Крстич Миролуб, м. н. с. хирургического отделения органного донорства.

Тел. +7 926 284 04 59, **e-mail:** dolce-vita07@mail.ru

фармакопротекции донорского органа и применение современных консервирующих растворов, более половины (50–70%, по данным разных авторов) трупных почечных аллотрансплантатов (ПАТ) проходят через стадию острого канальцевого некроза, клинически проявляющегося острой почечной недостаточностью трансплантата олигоанурической или, реже, полиурической формы. При этом степень выраженности канальцевого некроза напрямую зависит от тяжести и длительности ишемии [1].

Синдром ишемии/реперфузии представляет собой сложный многокомпонентный патологический процесс, обусловленный как ишемическим повреждением трансплантата на этапах кондиционирования донора, тепловой и холодовой ишемии, так и поступлением в кровотоки реципиента накопленных в ПАТ продуктов нарушенного метаболизма [2, 11].

Ишемия почки сопровождается активацией множества 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, фактора некроза опухоли α (ФНО α), ИНФ- γ . Цитокины играют важную роль как в местных, так и в системных процессах у донора и реципиента.

ИЛ-6 – гликопротеид с молекулярной массой 19–24 кДа, являющийся плеiotропным цитокином, участвующим в регуляции иммунных реакций. ИЛ-6, основной индуктор острофазного ответа, продуцируется Т- и В-лимфоцитами, моноцитами/макрофагами, фибробластами, эндотелиоцитами, мезангиоцитами и эпителиоцитами почечных канальцев. Этот цитокин обладает крайне разносторонним биологическим действием: стимулирует пролиферацию полипотентных кроветворных клеток-предшественников, дифференцировку и созревание Т- и В-лимфоцитов (фактор стимуляции В-клеток 2), вызывает агрегацию тромбоцитов, пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток, опосредует синтез и выделение С-реактивного белка (СРБ), фибриногена и других белков острой фазы воспаления гепатоцитами, способствует экспрессии тканевого фактора, белка хемотаксиса моноцитов-1, молекул адгезии и других хемокинов (ICAM-1, VCAM-1, CXCL1, CXCL5, CXCL6, CXCL8, CCL2 и др.), препятствует апоптозу нейтрофилов и др. [4]. ИЛ-6 принадлежит значительная роль в координации воспалительных процессов при остром почечном повреждении. При дефиците ИЛ-6 повышается устойчивость почек к повреждающему воздействию [12].

Ишемия и реперфузия ПАТ сопровождается выраженным цитокиновым ответом: значительное быстрое повышение концентрации ИЛ-6 отмечается уже в течение первых 30 минут после реперфузии

как в крови вены ПАТ, так и в моче. Концентрация ИЛ-8 также повышается, но не так выражено, как ИЛ-6 [6].

Продукция цитокинов в ответ на ишемическое/реперфузионное повреждение (ИРП) может осуществляться не только тканями реципиента, но и ПАТ. Об этом свидетельствует также повышение транскрипторной активности и накопление мРНК медиаторов ИНФ- γ , TGF- β 1, ИЛ-2, ИЛ-6 и ИЛ-10 в клетках почечных клубочков и канальцев, полученных путем пункционной биопсии через 30 минут после реперфузии. Причем активность экспрессии генов указанных цитокинов зависит от тяжести ИРП: при аллотрансплантации трупных почек (АТП), полученных от доноров со смертью головного мозга, наблюдается более выраженное повышение транскрипционной активности, чем при прижизненной (родственной) донации. Также авторы отмечают, что тяжелое ИРП приводит к более выраженному повышению содержания мРНК цитокинов, чем острое отторжение [9]. Тяжелое ИРП сопровождается продукцией выраженного количества эндотелина-1, NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin), ФНО α и ИЛ-6 [8].

Значительная роль ИЛ-6 в ИРП косвенно подтверждается тем фактом, что блокирование ИЛ-6 путем введения моноклональных антител или создание искусственного дефицита ИЛ-6 способствует снижению тяжести ИРП почек в эксперименте на крысах. Это отражается в снижении концентрации мочевины в крови и степени нейтрофильной инфильтрации ткани почки, а также в уменьшении продукции ФНО α и ИЛ-1 β и экспрессии ICAM-1 и Р-селектина в ответ на острую ишемию [13]. Авторы отводят ключевую роль ИЛ-6 в развитии почечной дисфункции при ИРП. При этом повышение концентрации цитокинов (ФНО α и ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10) при ИРП ПАТ коррелирует с концентрацией промежуточных пуриновых метаболитов – ксантина и гипоксантина, что свидетельствует о связи воспалительной реакции и энергетического состояния почечной ткани [7].

В связи с этим исследование профиля ИЛ-6 и факторов, влияющих на его концентрацию, у реципиентов ПАТ в раннем послеоперационном периоде представляется нам крайне перспективным, что и определило цель настоящего исследования.

Цель исследования: исследовать профиль ИЛ-6 и факторы, влияющие на его концентрацию, в раннем послеоперационном периоде у реципиентов ПАТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 28 пациентов, у которых мы исследовали динамику концентрации ИЛ-6 в ближайшем послеоперационном периоде. Были

выбраны следующие временные точки: T0 – до АТП – кровь получена на этапе предоперационного обследования реципиента (как правило, за 2–3 часа до операции); T1 – через 10–15 минут после начала перфузии ПАТ в системном кровотоке реципиента; T2 – через 4–6 часов после реперфузии; T3 – через 12–14 часов после реперфузии; T4 – через сутки после реперфузии. Изъятие крови для анализа проводилось самотеком из периферической вены на руке, свободной от артериовенозных фистул.

Основные данные доноров и реципиентов представлены в табл. 1.

Таблица 1

Основные параметры больных

Параметр	Показатель
Возраст реципиентов	41,57 ± 9,728
Возраст доноров	37,82 ± 8,886
Тип доноров (смерть головного мозга/ «асистолический донор»)	19/9
Характер изъятия органов (изолированно почки/ мультиорганное изъятие)	23/5
Среднее время холодовой ишемии, часы	13,79 ± 4,5
Среднее время тепловой ишемии, минуты	29,61 ± 7,593
Индекс совместимости	9,5 (8; 12,5)

Под первичной функцией понимали быстрое восстановление функции ПАТ и отсутствие необходимости в диализе в послеоперационном периоде.

Под отсроченной функцией понимали замедленное восстановление водо- и/или азотовыделительной функции ПАТ с необходимостью в проведении диализа в послеоперационном периоде.

Под первично нефункционирующим ПАТ понимали полное отсутствие функции ПАТ в послеоперационном периоде на протяжении двух месяцев.

При подсчете времени тепловой ишемии учитывали как первичную, так и вторичную тепловую ишемию.

В исследование включались стабильные пациенты с отсутствием клинически значимых инфекций, хирургических и урологических осложнений, кризов отторжения на протяжении 2 месяцев после АТП.

Под сутками восстановления диуреза понимали день после АТП, когда диурез превышал 1 литр.

Для определения концентрации ИЛ-6 применяли наборы реактивов для иммуноферментного анализа, производства ООО «ЦИТОКИН», Санкт-Петербург. Результаты иммуноферментного анализа регистрировали на вертикальном фотометре Multiskan MCC 340.

Мультиорганное изъятие проводилось по общепринятой методике. В случае остановки сердеч-

ной деятельности производилась канюляция аорты двухбаллонным катетером и холодовая перфузия *in situ*.

МЕТОДЫ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Проверка выборок на соответствие закону нормального распределения проводилась одновыборочным критерием Колмогорова–Смирнова. Переменные, имеющие нормальное распределение, представлены как среднее и стандартное отклонение, переменные, распределение которых отлично от нормального, а также переменные ординального типа представлены как медиана и интерквартильный размах. При анализе различий качественных признаков использовались критерий χ^2 , точный критерий Фишера и V-критерий Крамера. Для анализа связи между количественными или порядковыми признаками применялся коэффициент корреляции Спирмана.

При анализе нескольких связанных выборок с нормальным распределением использовался дисперсионный анализ с повторными измерениями с апостериорными критериями Тьюки и Фишера. При проведении дисперсионного анализа однородность дисперсий оценивалась при помощи теста Левене, гипотеза о сферичности ковариационно-дисперсионной матрицы – с помощью тестов Мочучи и Бокса. Для попарного межгруппового сравнения двух выборок, имеющих распределение, отличное от нормального, применялся критерий Манна–Уитни, более двух выборок – критерий Краскала–Уолиса. Оценивался двусторонний уровень значимости. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования было установлено, что больные имеют пик выброса ИЛ-6 на различных этапах. В зависимости от формы кривой концентрации ИЛ-6 можно выделить 4 группы. Имеется значимое влияние факторов «время» ($p < 0,001$) и «группа» ($p < 0,001$), а также взаимодействия факторов «время*группа» ($p < 0,001$), т. е. динамика ИЛ-6 статистически значимо различалась в группах (рис. 1а). Также мы отметили статистически значимую зависимость ($p = 0,024$) типа донора и характерного времени пика концентрации ИЛ-6 (рис. 1б).

Однако характер кривой концентрации ИЛ-6 у больных с различной функцией ПАТ имел свои особенности – мы отметили статистически значимые различия на этапе T2, т. е. через 4–6 часов после реперфузии – $p = 0,014$ (рис. 2).

Распределение больных по группам не имело статистически значимой связи с типом донора (доноры

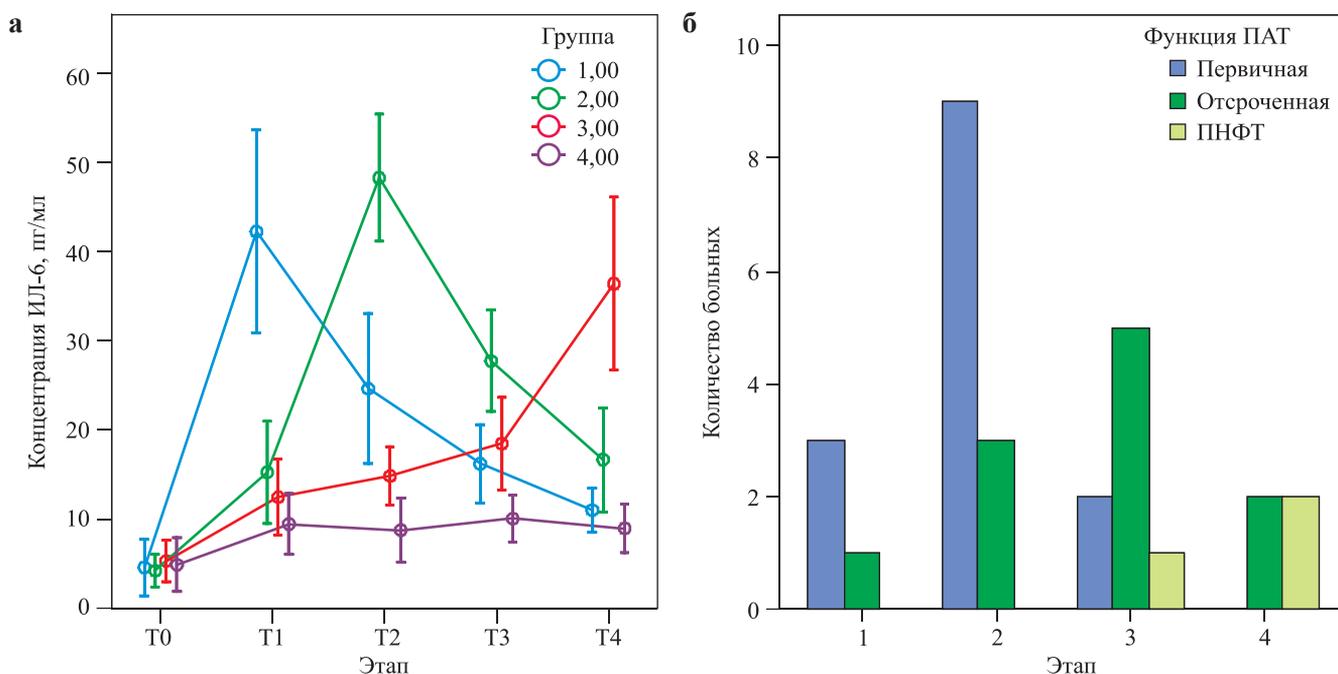


Рис. 1. Динамика концентрации ИЛ-6 у различных групп больных

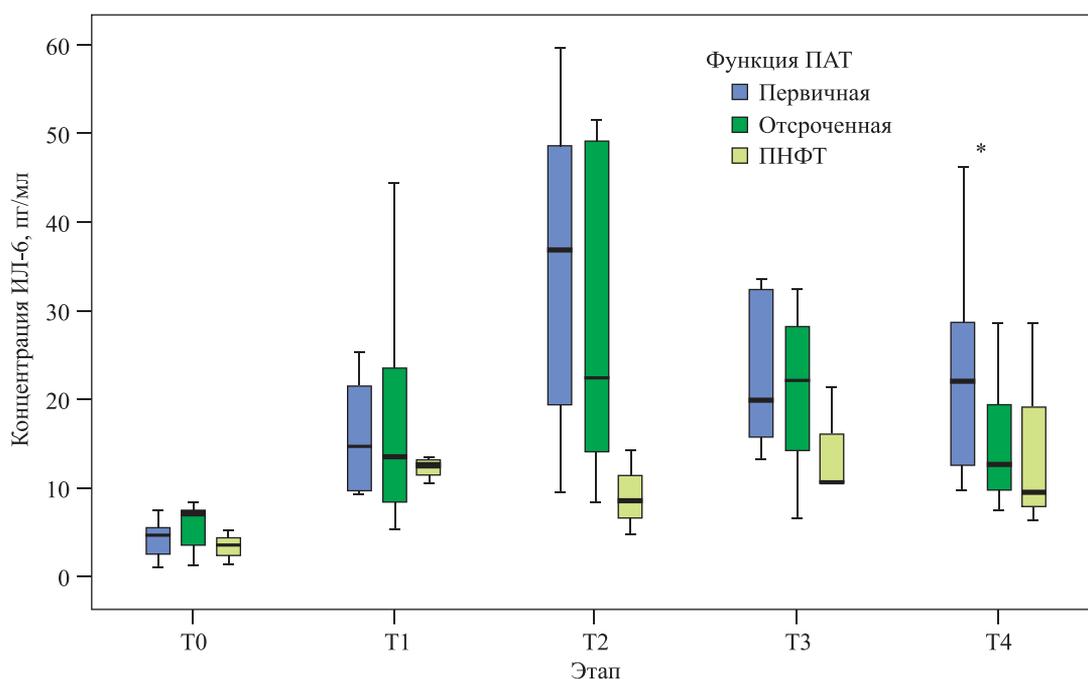


Рис. 2. Динамика концентрации ИЛ-6 в зависимости от функции ПАТ

со смертью головного мозга или доноры с остановкой сердечной деятельности) – $p = 0,367$ (рис. 3а). Медианы концентраций ИЛ-6 (рис. 3б) статистически значимо не различались ни на одном из этапов.

Зависимость профиля ИЛ-6 (группы) и функции ПАТ от продолжительности тепловой и холодовой ишемии представлена на рис. 4.

Зависимость функции ПАТ (рис. 5а) и характер профиля ИЛ-6 (рис. 5б) от продолжительности холодовой ишемии не достигла необходимого уровня статистической значимости: $p = 0,064$ и $p = 0,08$ соответ-

ственно. Зависимость функции ПАТ и формы кривой концентрации ИЛ-6 от продолжительности тепловой ишемии была статистически значимой: $p < 0,0001$.

Зависимость количества дней до восстановления диуреза (у больных с отсроченной функцией) от продолжительности холодовой и тепловой ишемии была статистически значима: $p = 0,043$ и $p = 0,022$ соответственно. Различия медиан количества дней до восстановления диуреза в группах не достигли необходимого уровня статистической значимости – $p = 0,093$ (рис. 6).

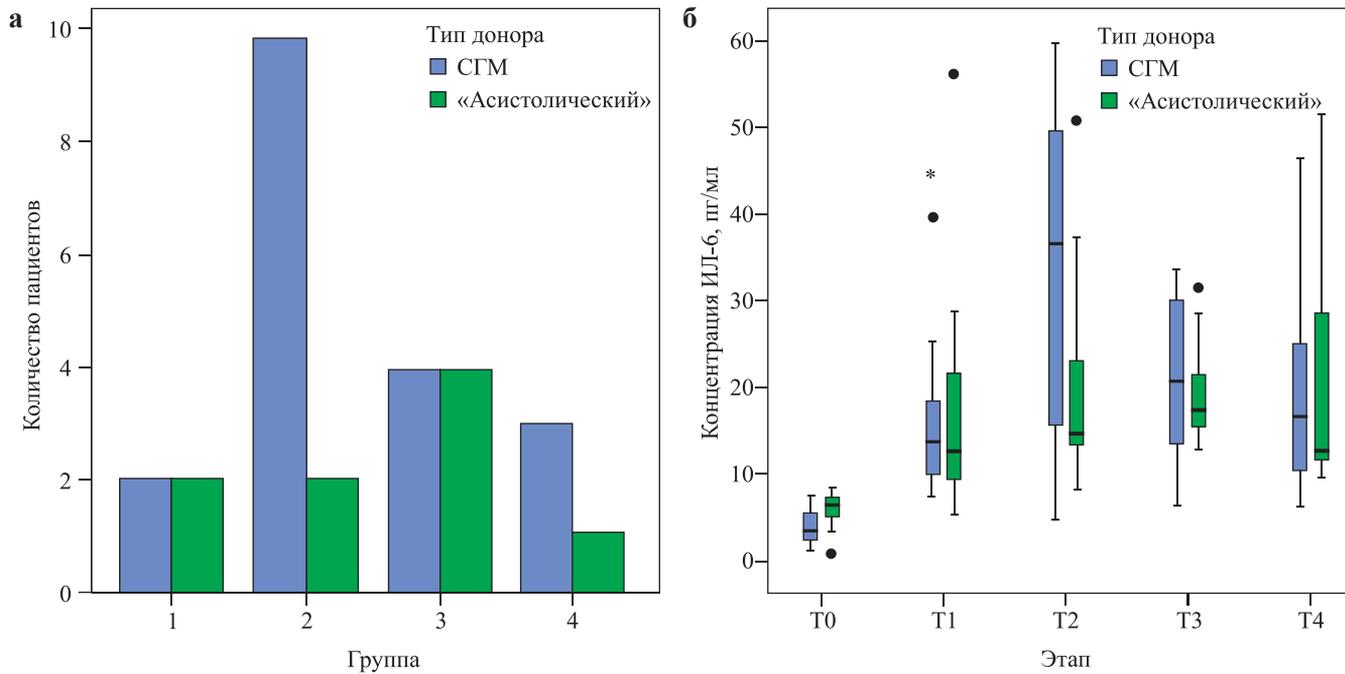


Рис. 3. Распределение больных по группам в зависимости от типа донора (СГМ – смерть головного мозга)

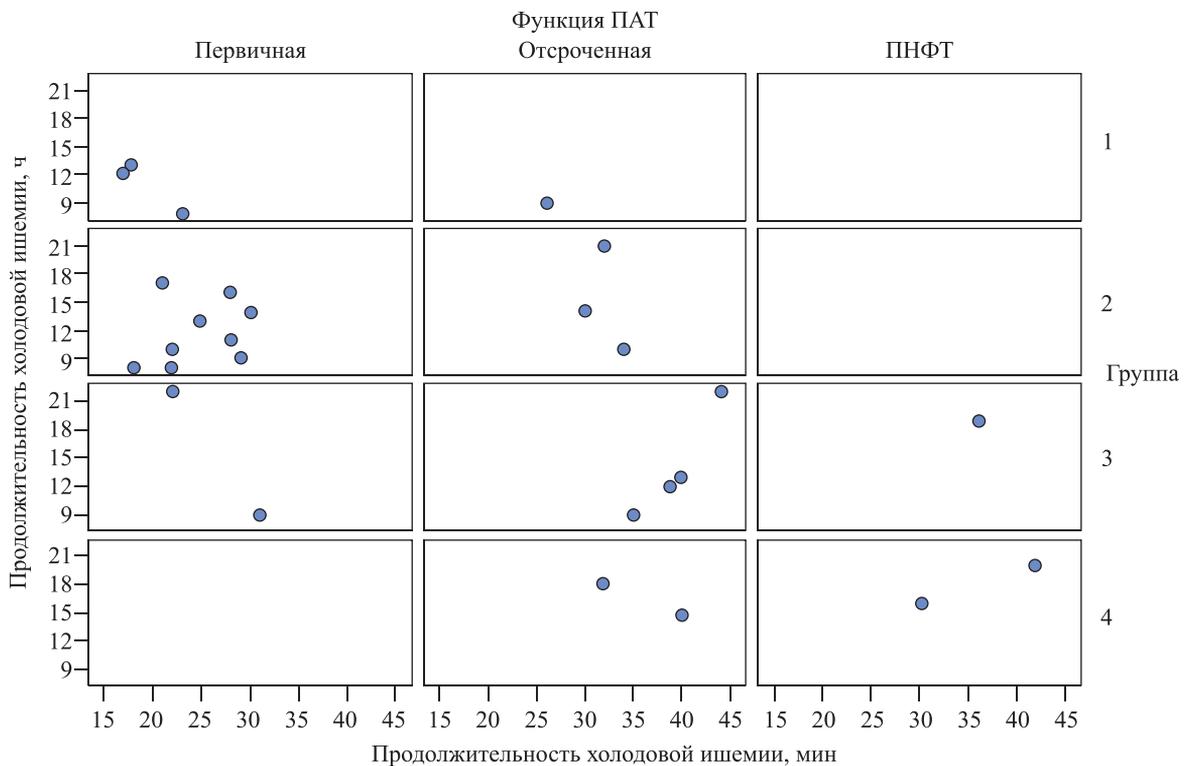


Рис. 4. Зависимость группы и функции ПАТ от продолжительности холодовой и тепловой ишемии

Мы не отметили статистически значимой связи функции ПАТ (рис. 7а) и группы от индекса совместимости: $p = 0,562$ и $p = 0,768$ соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, было установлено, что у большинства больных отмечено значительное повыше-

ние концентрации ИЛ-6 в крови, при том что исходно у всех больных отмечен нормальный уровень ИЛ-6 – менее 10 пг/мл и различий между группами не отмечено ($p = 0,792$). Мы выделили четыре группы больных в зависимости от формы кривой концентрации ИЛ-6 (рис. 1а).

У больных первой (4 пациента) группы был отмечен выраженный выброс ИЛ-6 через 10–15 ми-

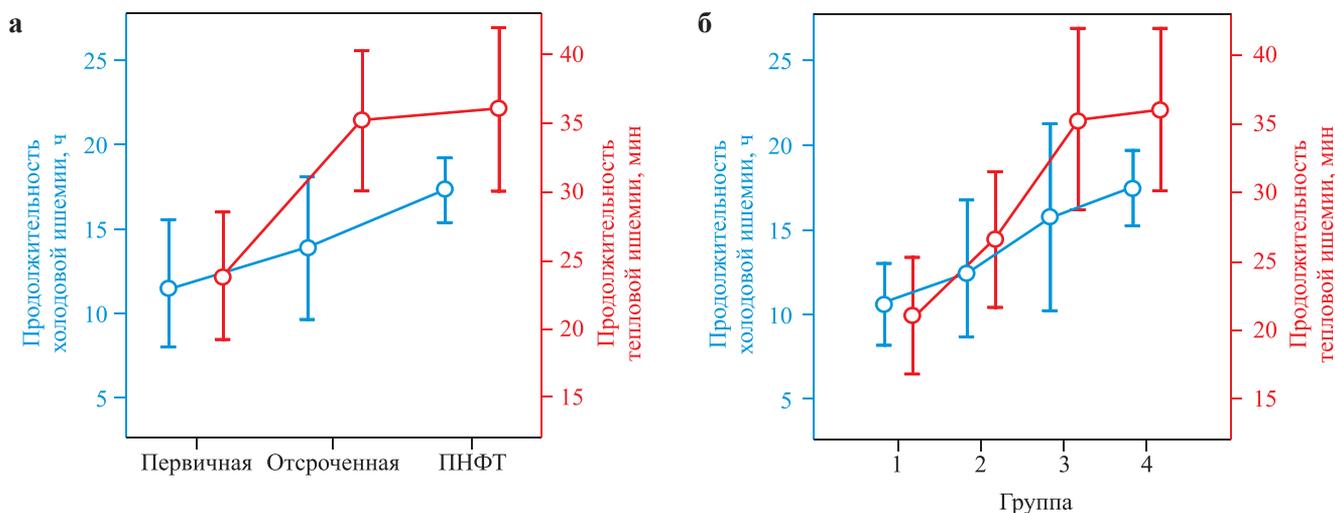


Рис. 5. Зависимость характера функции ПАТ (а) и времени пика выброса ИЛ-6 (б) от продолжительности ишемии

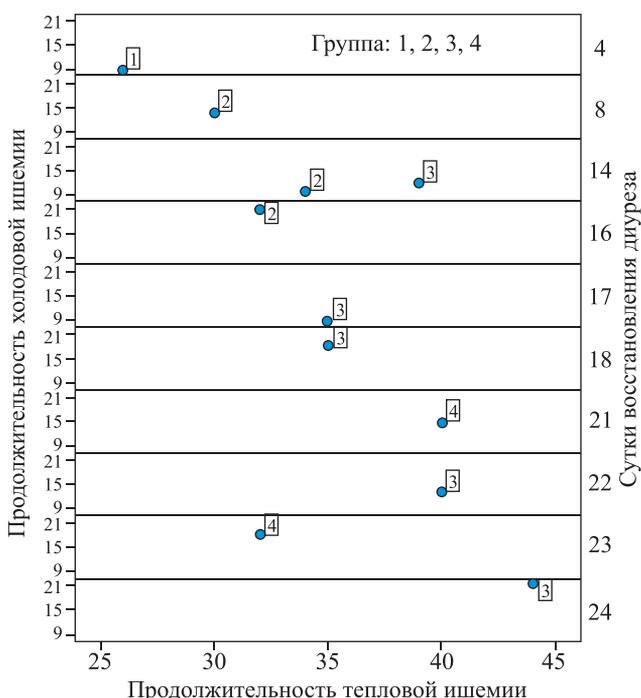


Рис. 6. Зависимость времени восстановления диуреза от продолжительности холодной и тепловой ишемии в группах больных с отсроченной функцией ПАТ

нут после реперфузии с последующей постепенной нормализацией к 24 часам. Общая динамика концентрации ИЛ-6 в этой группе была статистически значима ($p < 0,001$).

У больных второй группы (12 пациентов) отмечен небольшой, но статистически значимый подъем концентрации ИЛ-6 через 10–15 минут после реперфузии и выраженный выброс через 4–6 часов. Впоследствии отмечалась очевидная тенденция к снижению, однако через 24 часа концентрация ИЛ-6 оставалась выше 10 пг/мл. Общая динамика также была статистически значима ($p < 0,001$).

В третьей группе (8 пациентов) отмечено постепенное нарастание концентрации ИЛ-6 максимум через 24 часа после реперфузии. Общая динамика статистически значима ($p < 0,001$).

В четвертой группе отмечено небольшое увеличение концентрации ИЛ-6 после реперфузии. В дальнейшем концентрация ИЛ-6 оставалась практически стабильной. Мы не отметили статистически значимой общей динамики ($p = 0,268$), а также значимых различий на каком-либо из этапов.

Такое разделение больных в зависимости от формы кривой концентрации ИЛ-6, на наш взгляд, может свидетельствовать о различной степени повреждения ПАТ в результате комплексного действия различных факторов.

У 14 больных отмечена первичная функция ПАТ, у 11 – отсроченная. У 3 больных мы отметили полное отсутствие функции ПАТ на всем сроке послеоперационного периода. У одного больного (из этих трех) на доплерографии отмечено практически полное отсутствие кровотока в паренхиме с сохранением кровотока по магистральным сосудам ПАТ. У двух больных отмечено появление лимфоцеле на фоне резко ослабленного кровотока в корковом слое почки. Все эти больные были оперированы повторно – ревизия трансплантата. Интраоперационно установлена нежизнеспособность ПАТ, в связи с чем он был удален. 25 пациентов выписаны со стабильной удовлетворительной функцией ПАТ.

Большинство больных с немедленной функцией ПАТ относились к группе 1 – у них отмечен пик концентрации ИЛ-6 сразу после реперфузии, – а также к группе 2 – пик концентрации отмечен через 4–6 часов (рис. 16). У большинства больных с отсроченной функцией ПАТ мы отметили более поздний выброс ИЛ-6 – через 24 часа (группа 3). Отсутствие выраженного выброса ИЛ-6 в течение 24 часов (группа 4) мы наблюдали у больных

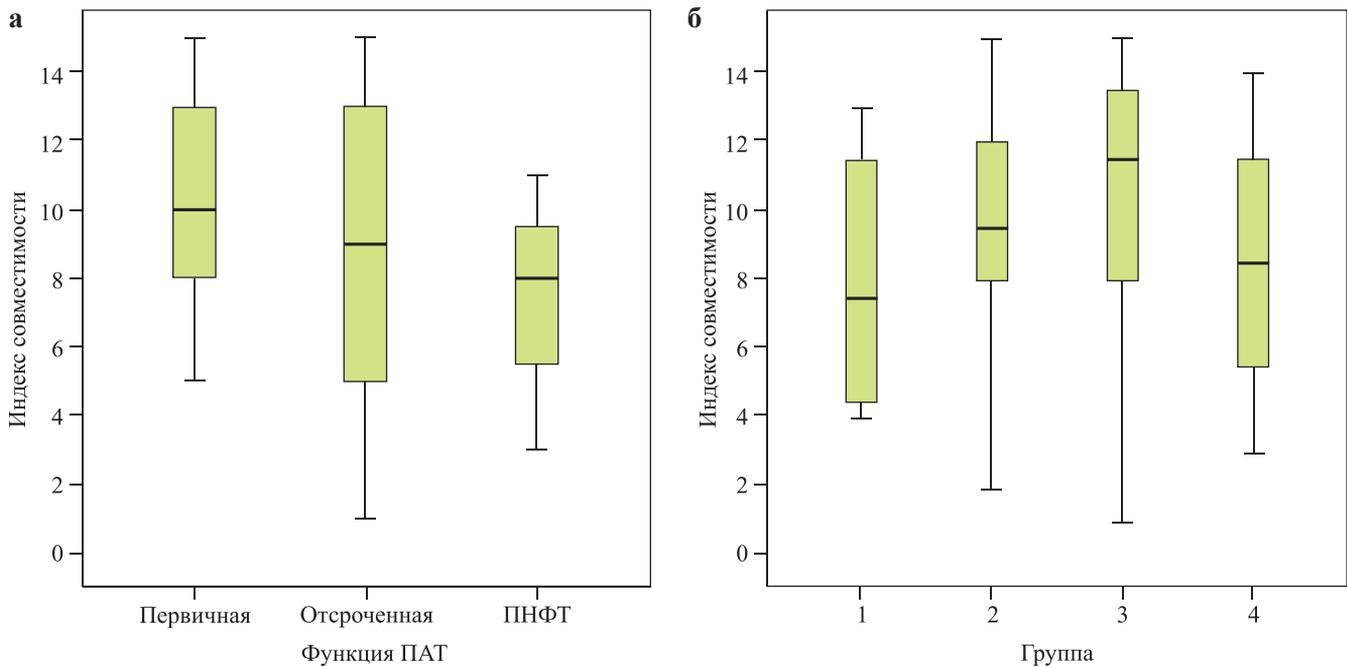


Рис. 7. Зависимость функции ПАТ (а) и характерного времени выброса ИЛ-6 от индекса совместимости

с тяжелым острым канальцевым некрозом, проявляющимся отсроченной функцией ПАТ, а также у больных с первично не функционирующим трансплантатом (ПНФТ).

В то же время из рис. 2 следует, что наибольшая концентрация ИЛ-6 в крови все же наблюдалась через 4–6 часов как у реципиентов с отсроченной, так и с первичной функцией ПАТ: медианы различались статистически значимо. Patel et al. также считают, что максимум концентрации ИЛ-6 в крови достигается через 4–8 часов после реперфузии. Помимо этого в ткани ПАТ обнаруживается значительное увеличение мРНК, что свидетельствует об активном синтезе в ответ на ИРП. У трансгенных крыс с отсутствием ИЛ-6 или после применения моноклонального антитела к ИЛ-6 авторы отметили меньшую степень макрофагальной и нейтрофильной инфильтрации и повреждения тканей ПАТ [10]. Таким образом, ИЛ-6 усугубляет почечное повреждение при ишемии и реперфузии.

Мы проанализировали влияние различных факторов на характер кривой концентрации ИЛ-6 и функцию ПАТ.

Несмотря на то что зависимость характерного времени пика концентрации ИЛ-6 от типа донора (доноры с диагностированной смертью головного мозга и «асистолические» доноры) была статистически не значима, из рисунка 3 следует, что у большинства реципиентов, получивших почки от доноров со смертью головного мозга, отмечен выброс цитокинов через 4–6 часов после реперфузии (рис. 3а). Это также подтверждается рисунком 3б и согласуется с данными других авторов, которые

считают, что при АТП почек, полученных от доноров со смертью головного мозга, происходит быстрое и массивное высвобождение провоспалительных цитокинов из клеток ПАТ, таких как ИЛ-6, ИЛ-9, ИЛ-16 и MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1). При этом выброс цитокинов более выраженный, чем при АТП почек, полученных от живых родственных доноров или асистолических доноров. Таким образом, смерть головного мозга донора инициирует воспалительное состояние, сопровождающееся нейтрофильной и Т-лимфоцитарной инфильтрацией ПАТ массивным выбросом провоспалительных цитокинов при реперфузии. Эти наблюдения показывают, что доноры со смертью головного мозга требуют нового подхода к лечению, направленного на предотвращение этой воспалительной реакции [5]. Повышение сывороточных концентраций провоспалительных цитокинов в крови реципиента является следствием изменений гомеостаза трупного донора и отражает состояние трансплантированного органа [3].

Большой интерес, на наш взгляд, представляет собой зависимость профиля ИЛ-6 и функции ПАТ от продолжительности тепловой и холодной ишемии (рис. 4).

Очевидно, что функция ПАТ ухудшается с увеличением времени консервации, а также тепловой ишемии: точки данных у больных с отсроченной функцией ПАТ смещены вверх и вправо по шкалам продолжительности ишемии по сравнению с пациентами с немедленной функцией. Тем не менее на характер функции ПАТ, вероятно, большее значение оказывает именно тепловая ишемия (рис. 5).

Зависимость как функции ПАТ (рис. 5а), так и характера профиля ИЛ-6 (т. е. группы, рис. 5б) от продолжительности холодовой ишемии, безусловно, присутствовала, однако не достигла необходимого уровня статистической значимости. В то же время увеличение продолжительности тепловой ишемии статистически значимо ухудшало функцию ПАТ, а также «сдвигало» пик выброса ИЛ-6 на более позднее время.

Согласно графику 5б, с увеличением продолжительности тепловой ишемии наблюдалось более позднее время пика выброса ИЛ-6. Применяемая нами методика изъятия органов использованием двухбаллонного катетера позволяет минимизировать первичную тепловую ишемию, что подтверждается отсутствием связи группы и типа донора, а также различий в продолжительности тепловой ($p = 0,66$) и холодовой ($p = 0,657$) ишемии у «асистолических» доноров и доноров со смертью головного мозга. Таким образом, основная ишемическая травма была получена в результате вторичной тепловой ишемии, и как правило, была связана с анатомическими особенностями донорского органа (короткие сосуды почки, множественные сосуды и др.) или реципиента (тучность реципиента, повторный характер вмешательства на подвздошных сосудах и др.).

Изменение характерного времени наибольшего выброса ИЛ-6, вероятно, в большей мере связано не столько с характером функции ПАТ, сколько непосредственно со степенью травмы вследствие холодовой и тепловой ишемии, это косвенно подтверждается рис. 4 и 6. Чем менее выражена ишемическая травма, тем более ранний выброс ИЛ-6 можно ожидать. В то же время тот факт, что в первой группе есть реципиенты как с первичной функцией, так и с отсроченной, при сравнимых сроках ишемии, свидетельствует о том, что кроме продолжительности ишемии на характер кривой концентрации ИЛ-6 оказывают влияние и другие факторы. Различия в продолжительности олигоанурического периода у пациентов разных групп, очевидно, присутствуют. Однако они не достигли необходимого уровня статистической значимости из-за недостаточного количества наблюдений.

Как мы указывали ранее, в исследование включены пациенты без признаков острого отторжения. Как продемонстрировано в рис. 7, в этих условиях значение индекса совместимости не оказывает значимого влияния на группу или функцию ПАТ.

ВЫВОДЫ

Таким образом, мы можем заключить, что исходный уровень ИЛ-6 у больных перед АТП близок к норме. В ближайшем послеоперационном периоде у реципиентов отмечается значительное повыше-

ние концентрации ИЛ-6, причем время пика выброса ИЛ-6 зависит от действия множества факторов: продолжительности тепловой и холодовой ишемии, источника получения органа, характера начальной функции ПАТ. Увеличение продолжительности тепловой и холодовой ишемии способствует более позднему выбросу ИЛ-6. Наибольшим повреждающим воздействием на начальную функцию ПАТ и характер кривой концентрации ИЛ-6 обладает тепловая ишемия. При трансплантации почек, полученных от доноров со смертью головного мозга, можно ожидать выброса ИЛ-6 в течение первых 4–6 часов после реперфузии. Это время является наиболее перспективным при необходимости лекарственной или экстракорпоральной блокады действия ИЛ-6. В то же время у больных с тяжелой ишемической травмой можно ожидать отсроченного (до 12–24 часов) значительного выделения ИЛ-6. Таким образом, форма кривой концентрации ИЛ-6 может обладать прогностической ценностью.

Исследование профиля и роли цитокинов в послеоперационном периоде у реципиентов ПАТ может определить новые цели для специфической терапии, что, возможно, позволит улучшить результаты АТП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Траплин А.В., Никоненко Т.Н., Никоненко А.С. Исходное состояние донорской почки и риск развития отсроченной и замедленной функции почечного аллотрансплантата // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2008. Т. 10 (3). С. 13–18.
2. Boros P.J., Bromberg S. New cellular and molecular immune pathways in ischemia/reperfusion injury // Am. J. Transplant. 2006. Vol. 6 (4). P. 652–658.
3. Caban A., Budziński G., Oczkiewicz G. et al. Factors determining changes in concentrations of pro-inflammatory markers in blood serum in the initial period after kidney transplantation from dead donor // Ann Transplant. 2009. Vol. 14 (4). P. 10–13.
4. Camporeale A., Poli V. IL-6, IL-17 and STAT3: a holy trinity in auto-immunity? // Front Biosci. 2012. Vol. 17. P. 2306–2326.
5. 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. 2011. Vol. 11 (5). P. 1064–1070.
6. de Vries D.K., Lindeman J.H., Tsikas D. et al. Early renal ischemia-reperfusion injury in humans is dominated by IL-6 release from the allograft // Am. J. Transplant. 2009. Vol. 9 (7). P. 1574–1584.
7. Domanski L., Pawlik A., Safranow K. et al. Purine and cytokine concentrations in the renal vein of the allograft during reperfusion // Transplant. Proc. 2007. Vol. 39 (5). P. 1319–1322.
8. Hosgood S.A., Hunter J.P., Nicholson M.L. Early urinary biomarkers of warm and cold ischemic injury in an ex-

- perimentalkidney model // J. Surg. Res. 2012. Vol. 174 (2). P. 85–90.
9. *Kaminska D., Tyran B., Mazanowska O. et al.* Cytokine gene expression in kidney allograft biopsies after donor brain death and ischemia-reperfusion injury using in situ reverse-transcription polymerase chain reaction analysis // *Transplantation*. 2007. Vol. 84 (9). P. 1118–1124.
 10. *Kielar M.L., John R., Bennett M. et al.* Maladaptive role of IL-6 in ischemic acute renal failure // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16 (11). P. 3315–3325.
 11. *Kosieradzki M., Rowiński W.* Ischemia/reperfusion injury in kidney transplantation: mechanisms and prevention // *Transplant. Proc.* 2008. Vol. 40 (10). P. 3279–3288.
 12. *Nechemia-Arbely Y., Barkan D., Pizov G. et al.* IL-6/IL-6R axis plays a critical role in acute kidney injury // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. 19 (6). P. 1106–1115.
 13. *Patel N.S., Chatterjee P.K., Di Paola R. et al.* Endogenous interleukin-6 enhances the renal injury, dysfunction, and inflammation caused by ischemia/reperfusion // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005. Vol. 312 (3). P. 1170–1178.