

ИШЕМИЧЕСКОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ АЛЛОТРАНСПЛАНТИРОВАННЫХ ПОЧЕК И АКТИВНОСТЬ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ

Арефьев М.Л.¹, Минина М.Г.^{2, 3}, Ильинский И.М.^{1, 3}

¹ ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ, Москва

² Московский координационный центр органного донорства Департамента здравоохранения города Москвы

³ Кафедра трансплантологии и искусственных органов I МГМУ имени И.М. Сеченова, Москва

В статье приведены данные литературы об ишемическом повреждении аллотрансплантированных почек. Рассматривается взаимосвязь между активностью матриксных металлопротеиназ и ишемическими повреждениями почек.

Ключевые слова: ишемические повреждения, аллотрансплантированные почки, матриксные металлопротеиназы.

ISCHEMIC INJURY OF KIDNEY ALLOGRAFTS AND EXPRESSION OF MATRIX METALLOPROTEINASES

Arefjev M.L.¹, Minina M.G.^{2, 3}, Iljinsky I.M.^{1, 3}

¹ Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

² Moscow coordinating centre of organ donation

³ Dept of Transplantology and artificial organs of Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow

In the following paper we present the literature review concerning the correlation between the ischemic injury of kidney allografts and matrix metalloproteinases activity.

Key words: ischemic injury, kidney allografts, matrix metalloproteinases.

Одним из важнейших осложнений в раннем послеоперационном периоде остаются ишемические повреждения аллотрансплантированных почек (АТП) [1, 3, 4]. Ишемическое повреждение донорских почек развивается в несколько этапов: 1) первичная тепловая ишемия, 2) холодовая ишемия, 3) вторичная тепловая ишемия.

Первичная тепловая ишемия начинается у трупных доноров в агональном периоде, когда в связи с нестабильной гемодинамикой нарушается кровообращение в почках. Степень повреждения почек на этом этапе зависит от качества реанимационных мероприятий. В дальнейшем при неэффективности реанимации и после констатации смерти донора на степень продолжающейся первичной тепло-

вой ишемии влияет качество «кондиционирования донора» и длительность периода от пережатия сосудов почек у доноров со смертью мозга (ДСМ) или остановки кровообращения у асистолических доноров (АСД) до начала холодовой консервации [2].

Холодовая ишемия начинается с момента промывки сосудов почек охлажденным консервирующим раствором и продолжается весь период холодовой консервации. Несмотря на многолетние исследования в области консервации донорских органов [3, 4, 16], эта проблема полностью не решена, и до настоящего времени продолжают работы по совершенствованию консервирующих растворов и методов консервации [10, 13, 19, 21–23, 27, 41, 54, 57].

Статья поступила в редакцию 18.01.11 г.

Контакты: Минина Марина Геннадиевна, к. м. н., руководитель Московского координационного центра органного донорства. Тел. 8-903-581-00-41; e-mail: minmar50@yahoo.com

Ранее считали, что холодовая ишемия вызывает незначительное повреждение почки по сравнению с тепловой ишемией. В экспериментах, а затем и в клинике было показано сохранение функции донорской почки (ДП) при холодовой консервации до 48 ч. Н.К. Kaneku и P.I. Terasaki [29] полагают, что время холодовой ишемии имеет относительно малое влияние на выживание АТП. Тем не менее есть исследования, которые показывают и значительный ущерб от холодовой ишемии. Установлено, что холодовая ишемия почек от АСД вызывает активацию каскада реакций, приводящих к апоптозу эпителиоцитов канальцев [6].

D. Mikhalski с соавт. [40] изучал влияние времени холодовой ишемии на отсроченную функцию трансплантата (ОФТ), острое отторжение (ОсОт) и отдаленное выживание АТП у пациентов, находящихся на современной иммуносупрессивной терапии. Большинство пациентов в качестве базовой терапии получало ингибитор кальциневрина: циклоспорин (43%) или такролимус (52%). В качестве индукционной терапии 76% пациентов получили АЛГ. У пациентов с ОФТ изучали частоту ОсОт в первый год после операции и выживание АТП в отдаленные сроки. Был проведен одно- и многофакторный анализ для определения значимых факторов, влияющих на исход АТП. Отсроченная функция трансплантата была у 16,2% пациентов. И пожилой возраст доноров, и более длительное время холодовой ишемии были значительными факторами риска ОФТ. На ОФТ не влияло то, что получали или не получали пациенты перед трансплантацией ингибитор кальциневрина. В течение первого года ОсОт наблюдали у 16,5% пациентов. При многофакторном анализе независимыми предикторами ОсОт были продолжительность диализа, время холодовой ишемии, наличие лимфоцитотоксических антител больше чем 5% и расхождение по HLA-A, B и DR. Каждый час холодовой ишемии увеличивает риск отторжения на 4%. Три претрансплантационных параметра определяли повышение риска потери АТП: более молодой возраст реципиента, наличие лимфоцитотоксических антител более чем 5% и более длительное время холодовой ишемии. Отрицательное влияние на выживание АТП последнего фактора было связано не с ОФТ, а с повышением риска ОсОт. Авторы пришли к выводу, что сокращение времени холодовой ишемии поможет уменьшить не только частоту ОФТ, но также и частоту ОсОт, а следовательно, и потерю АТП. Пациенты с длительным временем холодовой ишемии должны получить адекватную иммуносупрессию, возможно с применением АЛГ для предотвращения ОсОт.

На основании анализа данных United Network for Organ Sharing (США) было установлено, что

сокращение времени холодовой ишемии донорских почек на 4,8 ч в период с 1996-го по 2000 г. по сравнению с предыдущим пятилетним периодом ($n = 75\,072$; $24,4 \pm 10,9$ ч в 1990–1995 гг. против $19,6 \pm 8,4$ ч в 1996–2000 гг., $p < 0,001$) улучшило результаты АТП. Частота ОФТ существенно не различалась в эти периоды (24% в 1990–1995 гг. против 25% в 1996–2000 гг.), что, возможно, связано с увеличением во втором периоде использования почек от ДРК и от асистолических доноров. Тем не менее улучшились такие показатели, как функция АТП в первое полугодие (серологический креатинин: $1,63 \pm 0,01$ мг/дл в 1996–2000 гг. против $1,75 \pm 0,01$ мг/дл в 1990–1995 гг.; $p < 0,001$) и трехлетнее выживание АТП (80% в 1996–2000 гг. против 72% в 1990–1995 гг.; $p < 0,001$). Таким образом, это исследование показало, что помимо влияния улучшенной иммуносупрессивной терапии сокращение времени холодовой ишемии, возможно, также вносит вклад в улучшение результатов трансплантации почки [51].

При мультиорганном заборе увеличивает время холодовой ишемии почек. По данным же P.J. Goldsmith с соавт. [17], результаты трансплантации почки при мультиорганном заборе не хуже, чем при заборе только почек. Более того, при последовательной пересадке двух почек АСД время холодовой ишемии второй почки увеличивается, и, следуя логике, результаты должны были бы быть хуже. Однако P.J. Goldsmith с соавт. [17] отметил парадоксальное явление – лучшее выживание реципиентов второй почки АСД.

Вторичная тепловая ишемия начинается с момента извлечения донорской почки из охлажденного консервирующего раствора и заканчивается в момент возобновления в ней кровообращения после наложения сосудистых анастомозов. Длительность вторичной тепловой ишемии зависит от анатомических особенностей ДП и реципиента, квалификации хирургов и организации работы в операционной.

Установлено, что вторичная тепловая ишемия ведет не только к увеличению дистрофии и некроза, но также индуцирует апоптоз эпителиоцитов канальцев. Снизить степень этих патологических изменений можно добавлением антиоксидантов в консервирующие растворы [49, 50].

Исходя из изложенного в этом разделе обзора, следует, что в почках АСД будут наибольшие ишемические повреждения, в меньшей степени – в почках ДСМ и еще менее выражены – в почках живых родственных доноров (ЖРД) [55].

Ишемические и реперфузионные повреждения являются многофакторной патологией, в которой имеет место антиген-независимое воспаление, влияющее на раннюю и отдаленную функцию ал-

лотрансплантата. Это установлено как клинически, так и экспериментальными данными [7]. Реципиенты АТП, у которых до операции были признаки воспаления, определяемого по активации медиаторов воспаления в плазме крови, имеют больший риск ишемического и реперфузионного повреждения АТП. При воспалении в ответ на ишемическое и реперфузионное повреждение АТП иммунная система реципиента вовлекается только в ответ на повреждение тканей, а не в связи с тканевой несовместимостью [12]. Однако, по экспериментальным данным Е.А. Kouwenhoven с соавт. [32], ишемическое и реперфузионное повреждение АТП приводит к более раннему развитию эпизодов острого отторжения.

R. Lauzurica с соавт. [34] исследовал в пробах крови реципиентов почки до трансплантации уровень С-реактивного белка, интерлейкина-6 (IL-6), альфа-фактора некроза опухоли (TNF- α) и ассоциированный с беременностью плазменный белок А (РАРР-А). Кроме того, анализировали такие факторы риска, как время холодовой ишемии, тип и длительность диализа, возраст донора и реципиента и совместимость по HLA. У 61 пациента (34,3%) была ОФТ. В группе пациентов с ОФТ по сравнению с пациентами с НФТ перед трансплантацией почки был значительно выше уровень TNF- α ($9,31 \pm 2,57$ против $10,56 \pm 3,82$ пг/мл; $p = 0,039$) и РАРР-А ($1,25 \pm 0,74$ против $1,90 \pm 1,56$ мU/L; $p = 0,002$). Однофакторный анализ показал, что РАРР-А, TNF- α , холодовая ишемия, тип диализа и возраст донора были связаны с ОФТ. Многофакторный анализ показал, что РАРР-А ($p = 0,006$), холодовая ишемия ($p = 0,009$) и тип диализа ($p = 0,046$) были независимыми факторами риска для ОФТ.

Напротив, А.К. Israni с соавт. [26] не нашел связи между ОФТ и экспрессией в трупных донорских почках генов TNF- α , трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), интерлейкина 10 (IL-10), p53 (TP53) и гем-оксигеназы 1 (HMOX1). По данным А. Fernandez с соавт. [14], использование антагонистов IL-2 не уменьшает риска острого канальцевого некроза и риска ОФТ. Тем не менее ген A20, обеспечивающий физиологический гомеостаз в почках, защищает их от воспаления и повреждения, и этим уменьшает ишемические и реперфузионные повреждения ДП [37].

J.R. Chapman [9], исследовавший нулевые биоптаты (НБт) и биопсии, выполненные по протоколу через 3 и 12 месяцев после АТП и наблюдавший пациентов в течение 15 лет, нашел, что их ишемическое и реперфузионное повреждения являются факторами, способствующими развитию хронической нефропатии.

Ишемическое повреждение ДП морфологически проявляется **острым канальцевым некро-**

зом (ОКН). Поэтому, хотя известны попытки разработки неинвазивных методов диагностики ишемических и реперфузионных повреждений АТП [22], наиболее надежным методом диагностики этого осложнения является исследование НБт ДП и одночасовых биоптатов (ЧБт) АТП.

А. Oda с соавт. [46] оценивал тубулоинтерстициальное повреждение полуколичественно, выделяя шесть степеней: 0 – отсутствует, 1–2-я степени – неспецифическое тубулоинтерстициальное повреждение и 3–5-я степени – соответственно с тяжестью острого канальцевого некроза. Продолжительность тяжелой гипотензии у донора (менее 50 мм рт. ст. или менее 80 мм рт. ст.) была значительно короче в группе с неспецифическими тубулоинтерстициальными повреждениями, чем в группе с ОКН (менее 50 мм рт. ст. – $29,7 \pm 124$ мин против $72,5 \pm 174$ мин; менее 80 мм рт. ст. – 105 ± 234 мин против 193 ± 261 мин; $p < 0,01$). Соответственно был выше и диурез в ранний послеоперационный период: свыше 1000 мл/сут трансплантат выделял на $8,28 \pm 17,5$ и $13,7 \pm 23,3$ сут соответственно ($p < 0,01$). В послеоперационном периоде последний сеанс гемодиализа в группе с неспецифическими тубулоинтерстициальными повреждениями и группе с ОКН был на $7,74 \pm 17,4$ и $13,3 \pm 23,2$ сут соответственно ($p < 0,01$), а уровень креатинина в сыворотке крови менее 2,0 мг/дл – на $25,0 \pm 30,5$ и $38,0 \pm 35,2$ сут соответственно ($p < 0,01$).

W. Gwinner с соавт. [20] проанализировал частоту ОКН в последовательных биопсиях, выполненных по протоколу (pVx) и выполненных по клиническим показаниям (iVx), а также влияние ОКН на отдаленную функцию АТП. Были оценены 612 pVx (204 АТП), выполненные через шесть недель, три и шесть месяцев после операции, а также 151 iVx, выполненные в течение первого года после трансплантации. Частота ОКН была в 40% pVx (шесть недель), 34% (три месяца) и 37% (шесть месяцев), и в 46% iVx. Острый канальцевый некроз был связан с ОФТ и пролонгированным временем холодовой ишемии в pVx, и с ОсОт в iVx. Скорость клубочковой фильтрации через 1 и 2 года после операции обратно пропорционально коррелировала с частотой ОКН и в pVx, и в iVx ($p < 0,001$). Распространенность хронических изменений через шесть месяцев была незначительно связана с ОКН (пациенты без ОКН – 36%, пациенты с ОКН – 54%), но он был связан с низкой функцией АТП в отдаленные сроки после операции [20].

Известно, что сиролimus, назначенный сразу после трансплантации почки, тормозит регенерацию эпителиоцитов канальцев и восстановление функции АТП [47].

R. Oberbauer с соавт. [45] не нашли никаких морфологических параметров в НБт ДП, которые мог-

ли бы предсказать ОФТ. Они определяли количество апоптозных эпителиоцитов в НБт ДП. В НБт с ОКН было значительно большее количество апоптозных эпителиоцитов при ОФТ, чем при НФТ. Однако увеличение количества апоптозных эпителиоцитов в НБт ДП не влияло на позднюю функцию АТП, так как серологический уровень креатинина не отличался у пациентов с ОФТ и немедленной функцией трансплантата (НФТ). Противоречивые данные о прогностическом значении апоптоза в биоптатах почек асистолических доноров приводят также P.C. Butterworth с соавт. [8].

При исследовании материала 128 НБт ДП «оптимальных» доноров, выполненных по протоколу, в 62% была найдена вакуолизация эпителиоцитов канальцев. В 28% биоптатов была умеренная или тяжелая степень ОКН [35].

Степень ОКН является сама по себе определяющим фактором дальнейшей функции АТП, а наличие или отсутствие эпизодов ОсОт не влияет на ее выживаемость [15]. Основной причиной потери АТП через пять лет после операции у пациентов с ОФТ является хроническое отторжение. Развитие фиброза в АТП индуцируется активацией РАС (ренин-ангиотензиновая система) и TGF β 1. Наблюдается прямая корреляция их активности и степени окрашивания по Массону [11].

Как уже отмечалось, ОФТ преимущественно связана с ишемическим повреждением ДП. Однако C. Askoundou-N'Guessan с соавт. [5] приводят наблюдение ОФТ, связанной с казуистикой – эмболией артерии донорской почки атероматозными массами.

Матриксные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы играют важную, но мало изученную роль в патогенезе ишемических повреждений и процессах постишемической регенерации аллотрансплантированных почек. Семейство матриксных металлопротеиназ (ММП) или матриксинов насчитывает 26 энзимов, которые обладают некоторыми общими характерными чертами (содержат цинк в активном центре и относятся к кальцийзависимым протеиназам, обладают сходной доменной структурой, секретируются в виде проферментов, гидролизуют один или несколько компонентов матрикса и базальных мембран, ингибируются специфическими тканевыми ингибиторами и др.). По структурной организации и субстратной специфичности они разделяются на пять подсемейств: коллагеназы (ММП-1, ММП-8, ММП-13, ММП-18), желатиназы (желатиназа А – ММП-2, желатиназа В – ММП-9), стромелизины (стромелизин-1 – ММП-3, стромелизин-3 – ММП-11), мембраносвязанные ММП (MT-ММП) и группа неклассифицированных ММП (матрилизин, металлоэластаза) [42, 56].

Синтез и секреция ММП контролируются многими факторами, среди которых основными явля-

ются интегрин, цитокины, интерфероны, простагландин Е и др. В норме активность ММП регулируется специфическими тканевыми ингибиторами (ТИМП). Известны шесть ТИМП (ТИМП-1, 2, 3, 4, ТИМП-imp-a, ТИМП-imp-b). Они различаются по их специфическому действию: ТИМП-1 ингибирует, в основном, желатиназу В (ММП-9), а ТИМП-2 – желатиназу А (ММП-2).

Матриксные металлопротеиназы играют важную роль в условиях нормальной физиологии, участвуя в обмене белков соединительной ткани, в морфогенезе, ремоделировании тканей, миграции и адгезии. Ангиогенез в процессе развития организма и при патологии (заживление ран, воспаление) осуществляется целым рядом стимулирующих факторов (фактор роста фибробластов, эндотелиальный фактор роста, TGF- α и др.), которые в свою очередь стимулируют продукцию ММП (ММП-1, 2, 3, 9) эндотелиальными клетками [52, 58].

Матриксные металлопротеиназы участвуют в канцерогенезе, способствуя инвазии и опухолевой трансформации. В настоящее время проводятся многочисленные исследования по разработке ингибиторов ММП как перспективных лекарственных препаратов.

Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы относительно хорошо изучены при заболеваниях сердечно-сосудистой системы: при атеросклерозе коронарных артерий сердца, остром инфаркте миокарда, гипертрофической кардиомиопатии, аневризмах аорты, у пациентов с застойной сердечной недостаточностью и др. [30, 53]. Матриксные металлопротеиназы (ММПs) и их ингибиторы (ТИМПs) играют важную роль в заживлении кожных ран [24, 25].

В регуляции ремоделирования внеклеточного матрикса участвует ИЛ-1 β , который повышает экспрессию ММП-1 и ММП-2, не влияя на экспрессию ММП-9 [28].

При ишемическом и реперфузионном повреждении ДП происходит накопление активированных разновидностей кислорода, которые активизируют ММП. Однако R. Ziswiler с соавт. [59] в экспериментах на крысах не нашел изменения активности ММП в течение ранней фазы ишемического и реперфузионного повреждения почки.

Позднее, K.B. Novak с соавт. [44] в эксперименте на мышях определял влияние на ОКН, индуцированный ИРП, ингибитора ММП и TNF- α -конвертирующего энзима – Marimastat (Vernalis, BV-2516). Оказалось, что снижение экспрессии ММП и TNF- α -конвертирующего энзима под действием ингибитора вызывает уменьшение ИРП.

Мониторинг в сыворотке крови содержания ТИМП-1 позволяет прогнозировать восстановление функции АТП и потребность в проведении гемоди-

ализа. Высокий уровень TIMP-1 (выше 370 нг/мл) в первые дни после трансплантации почки является предиктором ОФТ [33].

В эксперименте установлено, что при длительном применении циклоспорина нефротоксичность развивается в связи с повышением экспрессии TGF- β , коллагена, фибронектина, MMP-2 и MMP-9 [31].

При IgA-нефропатии пролиферация мезангиальных клеток опосредована через активацию ММП. Экспериментально установлено, что путем подавления экспрессии этих ферментов удастся привести мезангиальные клетки к физиологическому состоянию [38].

M.L. Nicholson с соавт. [43] определял зависимость между экспрессией в трансплантате генов, контролирующих накопление экстрацеллюлярного матрикса и развитием хронической нефропатии трансплантата (ХНТ). Была обнаружена положительная корреляция между уровнем тубулоинтерстициального коллагена и экспрессией в трансплантате генов TIMP-1 (PTC = 0,70, $p < 0,02$) и TIMP-2 (PTC = 0,59, $p < 0,02$). Внутритканевый фиброз был также сильно коррелирован с уровнями мРНК TGF- β (PTC = 0,67, $p < 0,002$). Наконец, TIMP-1 увеличился с экспрессией TGF- β (PTC = 0,77, $p < 0,002$). Авторы приходят к выводу, что недостаточность экстрацеллюлярного матриксного разложения может быть важным молекулярным механизмом в патогенезе ХНТ.

R. Palomar с соавт. [48] анализировали активность TGF- β 1, MMP-2 и количество тучных клеток в 53 ранних биопсиях АТП, используя иммуногистохимические методы со специфичными моноклональными антителами. Пациенты были разделены на две группы: с наличием и с отсутствием ХНТ. Количество тучных клеток не отличалось в обеих группах, но TGF- β 1 был выражен больше, а MMP-2 меньше в группе с ХНТ. Авторы полагают, что повышение экспрессии TGF- β 1 и понижение активности MMP-2 является одним из многочисленных факторов, способствующих развитию фиброза в АТП с исходом в ХНТ.

Снижение активности ММП в почках ведет к развитию фиброза и атрофии канальцев [18]. M. Mengel с соавт. [39] установил, что повышение экспрессии трех профиброзных факторов (TGF- β , тканевой транслугтаминазы – tTG – и TIMP-1) и снижение активности антифиброзного фактора (MMP-2) в биоптатах АТП коррелирует с развитием внутритканевого фиброза и канальцевой атрофии. Эти данные, проясняющие механизм раннего появления внутритканевого фиброза и канальцевой атрофии, которые вызывают дисфункцию АТП, потенциально могут улучшить результаты пересадки почки в отдаленном периоде.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. М.: Медицина, 1989. 386 с.
2. Ильинский И.М., Розенталь Р.Л. Патология почечных аллотрансплантатов. Рига: Зинатне, 1990. 151 с.
3. Онищенко Н.А., Шумаков В.И., Штенгольц Е.Ш. Консервация органов и тканей / Под ред. акад. Б.В. Петровского. М.: Медицина, 1975. 252 с.
4. Шумаков В.И., Онищенко Н.А., Кирпатовский В.И. Фармакологическая защита трансплантата. М.: Медицина, 1983. 149 с.
5. Ackoundou-N'Guessan C., Bismuth J., Canet S. et al. Partial recovery of delayed graft function due to cholesterol emboli after renal transplantation // Saudi J. Kidney Dis. Transpl. 2008. Vol. 19. № 4. P. 631–635.
6. Bellemare S., Vigneault N., Madore F. et al. Enhanced development of caspase-independent cortical cell death during cold storage in kidneys of non-heart-beating donors // Transplantation. 2002. Vol. 73. № 11. P. 1742–1751.
7. Boros P., Bromberg J.S. New cellular and molecular immune pathways in ischemia/reperfusion injury // Am. J. Transplant. 2006. Vol. 6. № 4. P. 652–658.
8. Butterworth P.C., Horsburgh T., Nicholson M.L. Distribution and predictive value of apoptosis in biopsies from non-heart-beating donor kidneys // Transplant. Proc. 2000. Vol. 32. № 1. P. 163.
9. Chapman J. Chronic allograft nephropathy. Longitudinal analysis of chronic allograft nephropathy: clinicopathologic correlations // Kidney Int. 2005. Vol. 68. P. S108–S112.
10. Chen W., Bennett C.F., Condon T.P. Methoxyethyl modification of phosphorothioate ICAM-1 antisense oligonucleotides improves prevention of ischemic/reperfusion injury // Transplant. Proc. 2001. Vol. 33. № 1–2. P. 854.
11. Del Prete D., Ceol M., Anglani F. et al. Early activation of fibrogenesis in transplanted kidneys: a study on serial renal biopsies // Exp. Mol. Pathol. 2009. Vol. 87. № 2. P. 141–145.
12. Dragun D., Hoff U., Park J.K. et al. Ischemia-reperfusion injury in renal transplantation is independent of the immunologic background // Kidney Int. 2000. Vol. 58. № 5. P. 2166–2177.
13. Erkasap S., Ates E. L-Arginine-enriched preservation solution decreases ischaemia/reperfusion injury in canine kidneys after long-term cold storage // Nephrol. Dial. Transplant. 2000. Vol. 15. № 8. P. 1224–1227.
14. Fernandez A., Royuela A., Quintas A., Zamora J. Are IL2 receptor antagonist useful in high risk acute tubular necrosis kidney recipients? // Nefrologia. 2007. Vol. 27. № 5. P. 534–536.
15. Furukawa T., Hattori R., Kinukawa T. et al. Analysis of acute rejection episodes during acute tubular necrosis // Transplant-Proc. 1994. Vol. 26. P. 1999–2000.
16. Goldberg L.C., Cook T., Taube D. Pretreatment of renal transplants with anti-CD45 antibodies: optimization of perfusion technique // Transpl. Immunol. 1994. Vol. 2. № 1. P. 27–34.
17. Goldsmith P.J., Ridgway D.M., Pine J.K. et al. Outcomes Following Renal Transplantation after Multi-Organ Re-

- trieval versus Kidney Only Retrieval in Donation after Cardiac Death Donors // XXIII International Congress of the Transplantation Society. Vancouver, August 15–19, 2010. MO16.08.
18. Gong R., Rifai A., Tolbert E.M. et al. Hepatocyte Growth Factor Modulates Matrix Metalloproteinases and Plasminogen Activator/Plasmin Proteolytic Pathways in Progressive Renal Interstitial Fibrosis // J. Am. Soc. Nephrol. 2003. Vol. 14. № 12. P. 3047–3060.
 19. Goujon J.M., Vandewalle A., Baumert H. et al. Influence of cold-storage conditions on renal function of autotransplanted large pig kidneys // Kidney Int. 2000. Vol. 58. № 2. P. 838–850.
 20. Gwinner W., Hinzmann K., Erdbruegger U. et al. Acute tubular injury in protocol biopsies of renal grafts: prevalence, associated factors and effect on long-term function // Am. J. Transplant. 2008. Vol. 8. № 8. P. 1684–1693.
 21. Hammad F.T., Davis G., Zhang X., Wheatley A.M. The role of endothelin in early renal cortical reperfusion in renal transplantation // Eur. Surg. Res. 2000. Vol. 32. № 6. P. 380–388.
 22. Hauet T., Baumert H., Gibelin H. et al. Citrate, acetate and renal medullary osmolyte excretion in urine as predictor of renal changes after cold ischaemia and transplantation // Clin. Chem. Lab. Med. 2000. Vol. 38. № 11. P. 1093–1098.
 23. Herrero-Fresneda I., Torras J., Lloberas N. et al. Cold ischemia in the absence of alloreactivity induces chronic transplant nephropathy through a process mediated by the platelet-activating factor // Transplantation. 2000. Vol. 70. № 11. P. 1624–1631.
 24. Hieta N., Impola U., Lopez-Otin C. et al. Matrix metalloproteinase-19 expression in dermal wounds and by fibroblasts in culture // J. Invest. Dermatol. 2003. Vol. 121. P. 997–1004.
 25. Impola U., Toriseva M., Suomela S. et al. Matrix Metalloproteinase-19 is expressed by proliferating epithelium but disappears with neoplastic dedifferentiation // Int. J. Cancer. 2003. Vol. 103. P. 709–716.
 26. Israni A.K., Li N., Cizman B.B. et al. Association of donor inflammation- and apoptosis-related genotypes and delayed allograft function after kidney transplantation // Am. J. Kidney Dis. 2008. Vol. 52. № 2. P. 331–339.
 27. Jain S., Bicknell G.R., Whiting P.H., Nicholson M.L. Rapamycin reduces expression of fibrosis-associated genes in an experimental model of renal ischaemia reperfusion injury // Transplant. Proc. 2001. Vol. 33. № 1–2. P. 556–558.
 28. Kaden J. J., Dempfle C.E., Grobholz R. et al. Interleukin-1 beta promotes matrix metalloproteinase expression and cell proliferation in calcific aortic valve stenosis // Curr. Top. Microbiol. Immunol. 2004. Vol. 280. P. 165–189.
 29. Kaneku H.K., Terasaki P.I. Thirty year trend in kidney transplants: UCLA and UNOS Renal Transplant Registry // Clin. Transpl. 2006. № 1. P. 27.
 30. Kato R., Momiyama Y., Ohmori R. et al. Levels of matrix metalloproteinase-1 in patients with and without coronary artery disease and relation to complex and non-complex coronary plaques // Am. J. of Cardiology. 2005. Vol. 95. № 1. P. 90–92.
 31. Khanna A.K., Hosenpud J.S., Plummer M.S., Hosenpud J.D. Analysis of transforming growth factor-beta and profibrogenic molecules in a rat cardiac allograft model treated with cyclosporine // Transplantation. 2002. Vol. 73. № 10. P. 1543–1549.
 32. Kouwenhoven E.A., de Bruin R.W., Bajema I.M. et al. Cold ischemia augments allogeneic-mediated injury in rat kidney allografts // Kidney Int. 2001. Vol. 59. № 3. P. 1142–1148.
 33. Kusaka M., Kuroyanagi Y., Ichino M. et al. The increment of serum tissue inhibitor of metalloproteinases 1 (TIMP-1) predicts organ recovery from delayed graft function after kidney transplantation from donors after cardiac death // XXIII International Congress of the Transplantation Society. Vancouver, August 15–19, 2010. P. 39.16.
 34. Lauzurica R., Pastor M.C., Bayes B. et al. Pretransplant inflammation: a risk factor for delayed graft function? // J. Nephrol. 2008. Vol. 21. № 2. P. 221–228.
 35. Lehtonen S.R., Taskinen E.I., Isoniemi H.M. Histopathological findings in renal allografts at time of transplantation and correlation with onset of graft function // Acta Pathol. Microbiol. Immunol. (Scand). 1999. Vol. 107. P. 945–950.
 36. Li M., Nicholls K.M., Becker G.J. Risk factors for late renal allograft dysfunction: effects of baseline glomerular size // J. Nephrol. 2002. Vol. 15. № 6. P. 620–625.
 37. Lutz J., Luong L.A., Strobl M. et al. The A20 gene protects kidneys from ischaemia/reperfusion injury by suppressing pro-inflammatory activation // J. Mol. Med. 2008.
 38. Marti H.P. The role of matrix metalloproteinases in the activation of mesangial cells // Transpl. Immunol. 2002. Vol. 9. № 2–4. P. 97–100.
 39. Mengel M., Bock O., Priess M. et al. Expression of pro- and antifibrotic genes in protocol biopsies from renal allografts with interstitial fibrosis and tubular atrophy // Clin. Nephrol. 2008. Vol. 69. № 6. P. 408–416.
 40. Mikhalski D., Wissing K.M., Ghisdal L. et al. Cold ischemia is a major determinant of acute rejection and renal graft survival in the modern era of immunosuppression // Transplantation. 2008. Vol. 85. № 7. P. S3–9.
 41. Moller H.E., Gaupp A., Dietl K. et al. Tissue pH in human kidney transplants during hypothermic ischemia // Magn. Reson. Imaging. 2000. Vol. 18. № 6. P. 743–751.
 42. Nagase H., Visse R., Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs // Cardiovascular Research (Oxford Journals). 2005. Vol. 69. № 3. P. 562–573.
 43. Nicholson M.L., Waller J.R., Bicknell G.R. Renal transplant fibrosis correlates with intragraft expression of tissue inhibitor of metalloproteinase messenger RNA // Br. J. Surg. 2002. Vol. 89. № 7. P. 933–937.
 44. Novak K.B., Le H.D., Christison-Lagay E.R. et al. Effects of metalloproteinase inhibition in a murine model of renal ischemia-reperfusion injury // Pediatr. Res. 2010. Vol. 67. № 3. P. 257–262.

45. Oberbauer R., Rohrmoser M., Regele H. et al. Apoptosis of tubular epithelial cells in donor kidney biopsies predicts early renal allograft function // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999. Vol. 10. P. 2006–2013.
46. Oda A., Morozumi K., Uchida K. Histological factors of 1-h biopsy influencing the delayed renal function and outcome in cadaveric renal allografts // *Clin. Transplant.* 1999. Vol. 13. Suppl. 1. P. 6–12.
47. Pallet N., Thervet E., Legendre C., Anglicheau D. Sirolimus early graft nephrotoxicity: clinical and experimental data // *Curr. Drug Saf.* 2006. Vol. 1. № 2. P. 179–187.
48. Palomar R., Mayorga M., Ruiz J.C. et al. Markers of fibrosis in early biopsies of renal transplants // *Transplant. Proc.* 2005. Vol. 37. № 3. P. 1468–1470.
49. Salahudeen A.K., Huang H., Joshi M. et al. Involvement of the mitochondrial pathway in cold storage and rewarming-associated apoptosis of human renal proximal tubular cells // *Am. J. Transplant.* 2003. Vol. 3. № 3. P. 273–280.
50. Salahudeen A.K., Joshi M., Jenkins J.K. Apoptosis versus necrosis during cold storage and rewarming of human renal proximal tubular cells // *Transplantation.* 2001. Vol. 72. № 5. P. 798–804.
51. Salahudeen A.K., May W. Reduction in cold ischemia time of renal allografts in the United States over the last decade // *Transplant. Proc.* 2008. Vol. 40. № 5. P. 1285–1289.
52. Stamenkovic I. Extracellular matrix remodelling: the role of matrix metalloproteinases // *J. Pathol.* 2003. Vol. 200. № 4. P. 448–464.
53. Tayebjee M.H., Lip G.Y.H., Blann A.D., MacFadyen R.J. Effects of age, gender, ethnicity, diurnal variation and exercise on circulating levels of matrix metalloproteinases (MMP)-2 and -9, and their inhibitors, tissue inhibitors of matrix metalloproteinases (TIMP)-1 and -2 // *Thrombosis Research.* 2005. Vol. 115. № 3. P. 205–210.
54. Tullius S.G., Nieminen-Kelha M., Bachmann U. et al. Induction of heme-oxygenase-1 prevents ischemia/reperfusion injury and improves long-term graft outcome in rat renal allografts // *Transplant. Proc.* 2001. Vol. 33. № 1–2. P. 1286–1287.
55. Van den Eijnden M.M., Leuvenink H.G., Ottens P.J. et al. Effect of brain death and non-heart-beating kidney donation on renal function and injury: an assessment in the isolated perfused rat kidney // *Exp. Clin. Transplant.* 2003. Vol. 1. № 2. P. 85–95.
56. Vu T.H., Werb Z. Matrix metalloproteinases: effectors of development and normal physiology // *Genes Dev.* 2000. Vol. 14. № 17. P. 2123–2133.
57. Yang C.W., Ahn H.J., Han H.J. et al. Pharmacological preconditioning with low-dose cyclosporine or FK506 reduces subsequent ischemia/reperfusion injury in rat kidney // *Transplantation.* 2001. Vol. 72. № 11. P. 1753–1759.
58. Zhou M., Zhang Y., Ardans J.A., Wahl L.M. Interferon-gamma differentially regulates monocyte matrix metalloproteinase-1 and -9 through tumor necrosis factor- α and caspase 8 // *J. Biol. Chem.* 2003. Vol. 278. P. 45406–45413.
59. Ziswiler R., Daniel C., Franz E., Marti H.P. Renal matrix metalloproteinase activity is unaffected by experimental ischemia-reperfusion injury and matrix metalloproteinase inhibition does not alter outcome of renal function // *Exp. Nephrol.* 2001. Vol. 9. № 2. P. 118–124.