

Л. В. Кирковский, Д. А. Федорук, Д. Н. Садовский, А. М. Федорук,  
О. В. Калачик, О. О. Руммо

## КОНСЕРВАЦИЯ ПОЧЕЧНЫХ ТРАНСПЛАНТАТОВ В УСЛОВИЯХ СТАТИЧЕСКОГО ХОЛОДОВОГО ХРАНЕНИЯ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»

*Представлены актуальные сведения по проблеме консервации почечных трансплантатов. Приведены данные о донорах органов, их разновидности. Описаны основные клеточные механизмы при холодовой консервации, отмечены положительные и отрицательные эффекты. Отражены факторы риска и причины возникновения отсроченной функции и отторжения трансплантата почки. Описаны характеристики растворов для холодовой консервации органов.*

*Цельсior является внеклеточным раствором. Он был первоначально разработан для трансплантации сердца. Он содержит высокую концентрацию натрия с гистидином в виде буфера, лактобионат и маннитол для предотвращения отёка и глутатион в качестве антиоксиданта. Раствор сейчас используется при трансплантации сердца, печени, поджелудочной железы и почек.*

**Ключевые слова:** трансплантация почки, холодовая консервация, отсроченная функция, острое отторжение.

L. V. Kirkovsky, D. A. Fedoruk, D. N. Sadouski, A. M. Fedoruk, O. V. Kalachik, O. O. Rummo

## CONSERVATION OF KIDNEY TRANSPLANTAS IN THE CONDITIONS OF STATIC COLD STORAGE: MODERN CONDITION OF THE PROBLEM

*Described preservation of renal grafts actual problems. Data on organ donors, their varieties are given. The basic cellular mechanisms during cold preservation are noted, it's positive and negative effects are identified. Reflected risk factors and causes of delayed function and rejection of a kidney transplant. Described characteristics of solutions for cold preservation of organs.*

*Celsior is also an extracellular solution. It was originally developed for heart transplantation. It contains a high concentration of sodium with histidine as a buffer, lactobionate and mannitol to prevent swelling and glutathione as an antioxidant. The solution is now used in heart, liver, pancreas and kidney transplants.*

**Key words:** kidney transplantation, cold preservation, delayed function, acute rejection.

**Х**роническая болезнь почек (ХБП) является глобальной проблемой здравоохранения, затрагивающая миллиарды людей по всему миру, она характеризуется высокой заболеваемостью и затратами здравоохранения, особенно при прогрессировании до терминальной стадии [16].

С каждым годом в мире увеличивается количество пациентов с ХБП и новых пациентов, начинающих заместительную почечную терапию с 5 стадией ХБП, что требует колоссальных финансовых расходов на почечно-заместительную терапию [36].

Кроме того, ХБП ассоциируется со значительной заболеваемостью и повышенным риском смертности. Это связано с тем, что у пациентов с заболеваниями почек часто встречаются сопут-

ствующие заболевания. Известно, что хронические болезни почек взаимосвязаны и являются причинами возникновения, усугубляют течение патологического процесса, являются факторами риска и имеют общие факторы риска с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом [17].

Общепризнанным методом лечения терминальной почечной недостаточности является гетеротипическая трансплантация почки (ГТП). Это обусловлено большей продолжительностью и лучшим качеством жизни после ГТП по сравнению с находящимися на диализе пациентами. Однако во всём мире наибольшим препятствием к трансплантации является недостаток донорских органов [37]. По данным Eurotransplant, с 1996 г.

лист ожидания увеличивается на 12–17 % [37]. Для увеличения пула донорских органов, кроме тех, которые изымаются у живых родственных доноров и доноров со смертью мозга, приходится использовать графты от доноров с расширенными критериями включения, так называемых «маргинальных» доноров. В эту же группу входят и асистолические доноры, доноры со смертью мозга. Органы, полученные от данной категории, доноров, чаще подвержены ранней дисфункции трансплантата.

Имеется множество факторов существенно влияющих на исход трансплантации почки. Возраст донора и реципиента, клиренс креатинина, гипертензия, качество подбора по антигену человеческого лейкоцита (HLA), причина смерти донора, этническое соответствие, время холодовой ишемии (ВХИ), а у асистолических доноров время от остановки циркуляции до изъятия и консервации органа [29]. Из всех приведенных выше факторов за счёт организационных мероприятий значительно можно изменить лишь время холодовой ишемии.

С 70-х годов прошлого века консервация базируется на статическом гипотермическом состоянии донорского органа, что позволяет сохранить его вне тела с момента забора до реимплантации в трансплантационном центре. За это время удаётся подобрать наиболее иммунологически подходящего реципиента. Тем не менее, статическая холоддовая консервация (СХК) имеет свои ограничения и жизнеспособность такого органа не может оставаться неизменной неограниченное время. СХК может быть представлена как компромисс между преимуществами и недостатками охлаждения [33].

**Доноры со стандартными критериями.** Трупные доноры со стандартными критериями включения – это те, у которых констатирована смерть головного мозга, как правило, после травмы или острого нарушения мозгового кровообращения. Смерть мозга означает необратимую потерю функции мозга.

**Асистолические доноры (после остановки сердца – DCD).** Асистолическими донорами являются доноры, органы у которых изъятые после остановки циркуляции крови вследствие остановки сердечной деятельности. Такие органы относятся к маргинальным из-за их тепловой ишемии развивающейся в период времени между остановкой циркуляции и началом консервации. Время тепловой ишемии обуславливает степень повреждения донорского органа, обуславливая

исход трансплантации [35]. Для классификации таких доноров в зависимости от обстоятельств смерти и времени забора органов предложена Маастрихтская классификация [25] (табл. 1).

Таблица 1. Маастрихтская классификация для доноров после остановки сердца

Категория	Определение	Тип
1	Смерть при поступлении в клинику	Неконтролируемый
2	Неудачная реанимация в клинике	Неконтролируемый
3	Ожидаемая остановка сердечной деятельности	Контролируемый
4	Остановка сердечной деятельности при смерти мозга	Контролируемый/неконтролируемый

**Доноры с расширенными критериями включения.** Донорами с расширенными критериями включения являются лица со смертью мозга  $\geq 60$  лет; или  $> 50$  лет с  $\geq 2$  состояниями: гипертензия, креатинин более 132 мкмоль/л или смерть вследствие внутримозгового кровоизлияния.

**Повреждение вследствие холодовой ишемии.** СХК базируется на принципе ингибирования ферментативных процессов. Снижение температуры на  $10^{\circ}\text{C}$  замедляет степень метаболизма в 2–3 раза [19]. Скорость метаболизма при  $4^{\circ}\text{C}$  составляет 10–12 % [1], а скорость потребления кислорода снижается до 10 % при  $15^{\circ}\text{C}$ . При этом замедляется деплеция аденозинтрифосфата (АТФ), а также ингибируются процессы деградации (фосфолипидный гидролиз). Тем не менее, даже в условиях гипотермии степень метаболизма сохраняется на уровне около 10 %. Поэтому состояние гипотермии вызывает существенные повреждения [19], называемые повреждением при холодовой ишемии.

Из-за ингибирования аэробного метаболизма происходит деплеция АТФ, при этом внутри клетки увеличивается содержание аденозина, инозина и гипоксантина, что приводит к образованию молочной кислоты (лактата) [26]. Это снижает внутриклеточный рН, вызывая нестабильность лизосом и активацию литических ферментов [39]. Также деплеция АТФ обуславливает снижение большого количества внутриклеточных процессов. Инактивация  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  АТФазного насоса позволяет накапливать кальций, натрий и воду внутри клетки, что приводит к её набуханию [39]. Захват железа его переносчиками (трансферрином, ферритином) также ингибирован, это приводит к увеличению внутриклеточного содержания свободного железа

[9]. Это является мощным катализатором к образованию активных форм кислорода, что в свою очередь приводит к образованию свободных радикалов. Влияние холодового ишемического повреждения ещё более усиливается немедленно после реперфузии оксигенированной крови в почку при её трансплантации. Истоком ишемически-реперфузионного повреждения являются канальцевые и сосудистые нарушения, что клинически проявляется снижением диуреза и нарушением почечного кровотока после трансплантации. Почка может выдерживать до 48 часов холодовой ишемии. Тем не менее в большинстве трансплантационных центрах ВХИ не превышает 48 часов.

#### **Отсроченная функция трансплантата (ОФТ).**

Большинство трансплантационных центров определяют ОФТ как необходимость диализа в течение первой недели после трансплантации. Диагноз базируется на уменьшении диуреза, задержки снижения уровня креатинина в крови и увеличения метаболической нестабильности. Острое тубулярное повреждение или говоря по-другому – острый тубулярный некроз, вызванный ишемическим повреждением – основная причина ОФТ после трансплантации почки [24]. ОФТ сочетается с такими осложнениями как острое отторжение, увеличением фиброза трансплантата и риском снижения долговременной выживаемости трансплантата. Также ОФТ имеет влияние на увеличение экономических потерь при лечении послеоперационных осложнений и более продолжительного времени стационарного лечения. Частота ОФТ варьируется с 5 до 40 % при трансплантации почки от донора со смертью мозга [5]. При трансплантации от живого родственного донора ОФТ развивается значительно реже (2–5 %) из-за снижения ВХИ и использования при этой методике более молодых и здоровых доноров [32].

Множество исследований подтверждают влияние времени ВХИ на функцию трансплантата. Некоторые исследования указывают, что даже 6 часов холодовой ишемии вызывает значительные повреждения трансплантата [10]. Клинически ВХИ является независимым фактором развития ОФТ. Таким образом, снижение ВХИ может уменьшить количество ОФТ. При анализе трансплантаций от доноров со смертью мозга выявлено, что ОФТ увеличивается на 23 % каждые 6 часов холодовой ишемии [12].

**Выживаемость трансплантата.** ВХИ является независимым фактором развития ОФТ, а ОФТ является существенным катализатором снижения

времени выживаемости трансплантата [33]. Тем не менее, последние данные указывают на снижение влияния ВХИ и ОФТ на выживаемость графта. Мультицентровой анализ консервации почек выявил, что только превышение 18 часов холодовой ишемии ассоциировано со снижением выживаемости трансплантата [30]. Большой анализ данных регистра трансплантации пар почечных трансплантатов от доноров со смертью мозга показал, что ОФТ вызванное повреждением холодовой ишемией имеет незначительное влияние на долговременные исходы операций. Тем не менее, в других исследованиях показано, что ВХИ является независимым фактором, влияющим на выживаемость графта даже при трансплантации от живых родственных доноров и молодых трупных доноров со смертью мозга [21].

На наш взгляд, такая волатильность полученных данных вызвана тем, что факт ОФТ обладает недостаточной чувствительностью в определении степени остроты повреждения почечного трансплантата. ОФТ – простой и стандартный метод описания ранней дисфункции графта. Однако, диализ на первой неделе может потребоваться для коррекции метаболических нарушений без наличия у пациента почечного повреждения. Поэтому трудно дифференцировать влияние ОФТ. ОФТ из-за холодовой ишемии обратима, в следствие чего она не влияет на долговременный исход. Тем не менее, в тяжёлых случаях ОФТ может приводить к неполному выздоровлению и снижению выживаемости трансплантата из-за потери количества нефронов [20]. В настоящее время предложены биомаркеры, детерминирующие тяжесть острого почечного повреждения. Это цистатин С, человеческий липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (NGAL), интерлейкин-18 (IL-18) и молекула почечного повреждения (KIM-1). Они являются наиболее надёжными и чувствительными маркерами повреждения [39].

**Острое отторжение.** Острое отторжение (AR) при трансплантации почки можно разделить на две категории: клеточно-обусловленное отторжение и отторжение, обусловленное антителами (также называется гуморальное отторжение). Гораздо чаще встречается клеточное отторжение, но применение современных средств для иммуносупрессии снизила его частоту до 15–20 %, по сравнению с 50 % десятилетие назад. Пусковым механизмом клеточного отторжения являются так называемые «лейкоциты пассажиры». Эти иммун-

ные клетки переносятся внутри сосудов и тканей донорского органа. После трансплантации иммунная система реципиента распознаёт их как чужеродные. Это приводит к активации лимфоцитов, которые атакуют донорскую почку. Более редко встречающееся отторжение, обусловленное антителами, протекает более тяжело и без своевременного и правильного лечения быстро уничтожает графт.

Острое отторжение – важный компонент, определяющий исход трансплантации, достоверно коррелирует с ОФТ [35]. Трудно полностью разъяснить связь между ОФТ, острым отторжением и холодовой ишемией. Длительная холодовая ишемия является основным фактором риска развития ОФТ, а ОФТ – независимый фактор возникновения острого отторжения [8]. Тем не менее, ОФТ развивается из-за множества этиологических факторов, и слишком упрощённым подходом было бы предположить, что острое отторжение развивается из-за какого-то одного из них. Есть доказательства, что время холодовой ишемии, наряду с другими факторами, включающими длительность пребывания на диализе, количеством несоответствий по HLA, количеством предшествующих антител более 5 % является независимым предиктором острого отторжения. Большой ретроспективный анализ 611 трансплантаций продемонстрировал, что холодовая ишемия является основным предиктором ОФТ [8]. Риск ОФТ вырастает с 9,6 % через 12 часов холодовой ишемии до 21,5 % через 24 часов холодовой ишемии. В этом же исследовании показано, что риск острого отторжения возрастает на 4 % через каждый час холодовой ишемии. Риск отторжения у пациентов получивших почку менее чем 24 часа холодовой ишемии составляет 14,1 %, тогда как при превышении 24 часов он составил 29,3 % [8].

**Донор-специфические эффекты.** В почках, полученных от асистолических доноров и доноров с расширенными критериями включения, чаще развивается ОФТ в сравнении с графтами полученными от доноров со стандартными критериями включения и от живых родственных доноров [4]. Так, ОФТ варьирует с 22 % до 84 % в почках от асистолических доноров в сравнении с 14 % до 40 % в почках от доноров со смертью головного мозга [28,22].

**Техника консервации.** В клинике консервация органов впервые начала применяться с 1960-х годов. С тех пор и по нынешние дни,

почки трансплантируются как можно быстрее для уменьшения их повреждения. Стало понятно, что для улучшения результатов трансплантации следует усовершенствовать методики консервации. Экспериментальные работы, проведенные в СССР в 1950-х Лапчинским [27] и более ранние труды Карреля и Линдберга доказали, что ишемическое повреждение можно уменьшить снижением температуры [6]. Калне в 1963 г., используя концепцию гипотермии для продления времени консервации органа, выполнил успешную трансплантацию почки собаке через 12 часов холодовой ишемии [31]. Это привело к внедрению и развитию техники консервации и консервирующих растворов, которые применяются и сейчас.

**Статическая холодовая консервация.** Несомненно, СХК является наиболее простым и повсеместно применяемым методом гипотермической консервации. Почка промывается холодным консервирующим раствором для удаления крови и охлаждения органа. После этого почка хранится в консервирующем растворе, окружённая раздробленным льдом. Консервирующие растворы были разработаны для противодействия вредным эффектам холодового повреждения. Доступно большое количество зарегистрированных консервирующих растворов, все они содержат определённую химическую формулу. Она обуславливает непроникновение консерванта внутрь клеток для минимизации их набухания, тем самым обеспечивается стабильность ультраструктур клеток. Необходима буферность и сбалансированный электролитный состав с высоким либо низким  $Na^+/K^+$  соотношением для предотвращения нарастания внутриклеточного ацидоза и дальнейшего набухания клеток (табл. 2). Внутриклеточными называются растворы с высоким содержанием калия, растворы с высоким уровнем натрия называются внеклеточными (табл. 2).

Таблица. 2. Компоненты, обычно используемые в консервирующих растворах

Непроникающий в клетку	Глюкоза, лактобионат, маннит, раффиноза, сахароза
Коллоиды	Гидроксиэтилкрахмал (ГЭК), полиэтиленгликоль (ПЭГ)
Буферы	Цитрат, гистидин, фосфат
Электролиты	Кальций, хлорид, магний, сульфат магния, калий, натрий
Антиоксиданты	Аллопуринол, глутатион, триптофан
Добавки	Аденозин, глутаминовая кислота, кетоглутарат

## Растворы для статической холодовой ишемии

**Евро Колинз.** Первый бесклеточный консервирующий раствор (раствор Колинза), содержащий высокую концентрацию калия и глюкозы, был разработан Джефри Колинзом в 1969 году. В дальнейшем раствор Колинза был модифицирован по средствам исключения таких ингредиентов, как магний, гепарин, прокаин. Для улучшения осмотических свойств и снижения вязкости глюкоза была заменена на манитол [7]. Раствор был переименован в Евро Колинз и широко использовался трансплантологами.

**Гиперосмолярный цитрат.** Гиперосмолярный цитрат (НОС) или более широко известный раствор Солтрана или раствор Маршала был впервые разработан в 1970-х годах как альтернатива раствора Колинза [15]. В нём была высокая концентрация калия и основным составляющим стал цитрат в качестве буфера. Его гипертонические свойства препятствуют проникновению жидкости в клетки. Он значительно дешевле раствора Колинза и является альтернативным раствором не содержащим вискозу, который всё ещё используется при трансплантации почки в Великобритании.

**Раствор университета Висконсин (UW).** Раствор UW характеризуется высоким содержанием калия для поддержания внутриклеточного баланса. По сравнению с Евро Колинзом и НОС состав UW более сложен. Он содержит трисахарид рафинозу и анионлактобионат в качестве осмотически непроницаемых веществ; фосфатный буфер, антиоксиданты (глутатион) для удаления свободных радикалов кислорода, аллопуринол для блокирования активности ксантиноксидазы и аденозина, предшественника АТФ. Для предотвращения отёка клеток он содержит коллоид – гидроксипропилкрахмал (ГЭК) [3]. По мнению некоторых специалистов, его наличие в растворе для статического хранения является необоснованным. Есть доказательства, что ГЭК может увеличивать тубулярное повреждение и агрегацию эритроцитов. Другим потенциальным минусом UW является высокое содержание калия. Несмотря на то, что важно предотвращать накопление внутриклеточного кальция, калий может вызвать клеточную деполаризацию, уменьшить содержание 5`-триптофана в клетках и активировать кальциевые каналы. Тем не менее, благодаря своему составу UW имел и до сих пор имеет значительное преимущество перед другими консервирующими растворами. Он позволяет хранить почки в течение

более длительного периода с лучшей функцией графта и меньшим гистологическим повреждением после трансплантации. Сегодня он по-прежнему считается «золотым стандартом» при консервации органов.

**Гистидин-трифосфат-кетоглутарат (НТК).** Первично разработанный для кардиохирургии, НТК быстро нашёл себя в консервации донорских почек, поджелудочной железы и печени из-за своей низкой вязкости [18]. Он является внеклеточным раствором, в нём используется маннит в и гистидин в качестве буфера. Он также содержит 2 аминокислоты, триптофан для стабилизации клеточных мембран и предотвращения окислительного повреждения и кетоглутарат – субстрат для поддержки анаэробного метаболизма. Были высказаны опасения относительно его использования для почек от доноров с остановкой циркуляции и для почек с длительным временем консервации [11]. Некоторые клинические исследования показали повышение риска первичного нефункционирования трансплантата и ранней его потери при использовании НТК для консервации [23]. Тем не менее он является одним из основных консервирующих растворов в Европе.

**Раствор Цельсиор.** Цельсиор также является внеклеточным раствором. Он был первично разработан для трансплантации сердца. Он содержит высокую концентрацию натрия с гистидином в виде буфера, лактобионат и маннитол для предотвращения отёка и глутатион в качестве антиоксиданта. Раствор сейчас используется при трансплантации сердца, печени, поджелудочной железы и почек [2, 13, 14].

Таким образом, повреждение, вызванное холодовой ишемией, вредно для ранней функции трансплантата, и, как таковая, ранняя дисфункция трансплантата связана с уменьшением выживаемости трансплантата и осложнениями после трансплантации. Тем не менее, прямое влияние холодовой ишемии на долгосрочную выживаемость трансплантата менее ясно. Клинические исследования показывают, что холодовая ишемия обязательно может быть независимым фактором риска для снижения выживаемости трансплантата. Тем не менее, необходимы дополнительные доказательства для изучения взаимосвязи между повреждением вызванным холодовой ишемией и выживанием трансплантата. Гипотермические методы консервации предназначены для противодействия данному повреждению, и гипотермическая машинная перфузия становится

перспективным методом по сравнению со статической холодной консервацией. Разрабатываются другие методы консервации, такие как нормотермическая перфузия и добавление кислорода и кислородных носителей во время гипотермической перфузии. Эти методы могут быть перспективными для снижения повреждения графта при холодной кохсервации. Терапевтические агенты, вводимые реципиенту, также могут оказаться полезными для снижения ранней дисфункции трансплантата. Тем не менее, перевод этих методов лечения с животных моделей в клиническую практику остаётся трудным, и поиск оптимального средства или терапии продолжается.

### Литература

1. *Шумаков, В. И.* Трансплантология : рук. / под ред. В. И. Шумакова. – М. : Медицина ; Тула : Репроникс ЛТД, 1995. – 391 с.
2. A comparative study of cardiac preservation with Celsior or University of Wisconsin solution with or without prior administration of cardioplegia / N. Boku [et al.] // *J Heart Lung Transplant.* – 2006. – Vol. 25, № 2. – P. 219–225.
3. A new perfusate for kidney preservation / Belzer F.O. [et al.] // *Transplantation.* – Vol. 33, № 3. – P. 322–323.
4. A comparison of the results of renal transplantation from non-heart-beating, conventional cadaveric, and living donors / M. L. Nicholson [et al.] // *Kidney Int.* – 2000. – Vol. 58, № 6. – P. 2585–2591.
5. Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and metaanalysis / S. G. Yarlagadda [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2009. – Vol. 24, № 3. – P. 1039–1047.
6. *Carrel, A.* The Culture of Whole Organs / A. Carrel, C. A. Lindberg // *Science.* – Vol. 81, № 2112. – P. 621–623.
7. *Collins, G.M.* Simplified 72-hr kidney storage / G. M. Collins, N. A. Halasz // *Surg Forum.* – Vol. 25, № 0. – P. 275–277.
8. Cold ischemia is a major determinant of acute rejection and renal graft survival in the modern era of immunosuppression / D. Mikhalski [et al.] // *Transplantation.* – 2008. – Vol. 85, № 7 Suppl. – P. 3–9.
9. Cold-induced injury to lung epithelial cells can be inhibited by iron chelators – implications for lung preservation / N. Pizanis [et al.] // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2011. – Vol. 40, № 4. – P. 948–955.
10. Cold ischemia induces endothelin gene upregulation in the preserved kidney / S.M. Wilhelm [et al.] // *J Surg Res.* – 1999. – Vol. 85, № 1. – P. 101–108.
11. Comparison of histidine-tryptophan-ketoglutarate and University of Wisconsin preservation in renal transplantation / R. J. Lynch [et al.] // *Am J Transplant.* – 2008. – Vol. 8, № 3. – P. 567–573.
12. Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival / A. O. Ojo [et al.] // *Transplantation.* – 1997. – Vol. 63, № 7. – P. 968–974.
13. Efficacy and safety of Celsior preservation fluid in liver transplantation: one-year follow up of a prospective, multicenter, non-randomized study / K. Boudjema [et al.] // *Clin Transplant.* – 2012. – Vol. 26, № 2. – P. 199–207.
14. Efficacy of renal preservation: comparative study of Celsior and University of Wisconsin solutions / P. Nunes [et al.] // *Transplant Proc.* – 2007. – Vol. 39, № 8. – P. 2478–2479.
15. Evaluation of citrate flushing solution using the isolated perfused rat kidney / P. Jablonski [et al.] // *Transplantation.* – Vol. 30, № 4. – P. 239–243.
16. *Farag, Y. M.* Chronic kidney disease in the Arab world: a call for action / Y. M. Farag, J. A. Kari, A. K. Singh // *Nephron. Clin. Pract.* – 2012. – Vol. 121, № 3–4. – P. 120–123.
17. Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease / M. F. Moen [et al.] // *Clin. J. of the Am. Soc. of Nephrol.* – 2009. – Vol. 4, № 6. – P. 1121–1127.
18. Fridell, J. A. Clinical experience with histidine-tryptophan-ketoglutarate solution in abdominal organ preservation: a review of recent literature / J. A. Fridell, R. S. Mangus, A. J. Tector // *Clin Transplant.* – 2009. – 23 Vol., № 3. – P. 305–312.
19. *Fuller, B. J.* Hypothermic perfusion preservation: the future of organ preservation revisited? / B. J. Fuller, C. Y. Lee // *Cryobiology.* – 2007. – Vol. 54, № 2. – P. 129–145.
20. Glomerular hyperfiltration as a nonimmunologic mechanism of progression of chronic renal rejection / A. Barrientos [et al.] // *Transplantation.* – 1994. – Vol. 57, № 5. – P. 753–756.
21. Impact of cold ischemia time on renal allograft outcome using kidneys from young donors / D. Hernandez [et al.] // *Transpl Int.* – 2008. – Vol. 21, № 10. – P. 955–962.
22. Improved outcomes of renal transplantation from cardiac death donors: a 30-year single center experience / T. Tojimbara [et al.] // *Am J Transplant.* – 2007. – Vol. 7, № 3. – P. 609–617.
23. Increased primary non-function in transplanted deceased-donor kidneys flushed with histidine-tryptophan-ketoglutarate solution / R.B. Stevens [et al.] // *Am J Transplant.* – 2009. – Vol. 9, № 5. – P. 1055–1062.
24. Influence of preservation method on histopathological lesions of kidney allografts / A. Kwiatkowski [et al.] // *Ann Transplant.* – 2009. Vol. 14, № 1. P. 10–13.
25. *Kootstra, G.* Categories of non-heart-beating donors / G. Kootstra, J. H. Daemen, A. P. Oomen // *Transplant Proc.* – 1995. – Vol. 27, № 5. – P. 2893–2894.
26. *Kosieradzki, M.* Ischemia/reperfusion injury in kidney transplantation: mechanisms and prevention / M. Kosieradzki, W. Rowinski // *Transplant.* – 2008. – Vol. 40, № 10. – P. 3279–3288.
27. *Lapchinsky, A. G.* Recent results of experimental transplantation of preserved limbs and kidneys and possible use of this technique in clinical practice / A.G. Lapchinsky // *Ann N Y Acad Sci.* – 1960. – Vol. 87. – P. 539–571.
28. Outcomes of kidneys from donors after cardiac death: implications for allocation and preservation / J.E. Locke // *Am J Transplant.* – 2007. – Vol. 7, № 7. – P. 1797–1807.
29. Outcome of renal transplantation in patients over the age of 60: a case-control study / G. Nyberg [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 1995. – Vol. 10, № 1. – P. 91–94.
30. *Opelz, G.* Multicenter analysis of kidney preservation / G. Opelz, B. Dohler // *Transplantation.* – 2007. – Vol. 83, № 3. – P. 247–253. 52. Reperfusion injury in renal transplantation: comparison of LD, HBD and NHBD renal transplants / M. A. Gok [et al.] // *Ann Transplant.* – 2004. – Vol. 9, № 2. – P. 33–34.
31. Renal Preservation by Ice-Cooling: an Experimental Study Relating to Kidney Transplantation from Cadavers / R. Calne [et al.] // *Br Med J.* – Vol. 14, № 2. P. 651–655.

32. Reperfusion injury in renal transplantation: comparison of LD, HBD and NHBD renal transplants / M. A. Gok [et al.] // *Ann Transplant.* – 2004. – Vol. 9, № 2. – P. 33–34.

33. *Siedlecki, A.* Delayed graft function in the kidney transplant / A. Siedlecki, W. Irish, D. C. Brennan // *Am J Transplant.* – 2011. – Vol. 11, № 11. – P. 2279–2296.

34. *Taylor, M. J.* Current state of hypothermic machine perfusion preservation of organs: The clinical perspective / M. J. Taylor, S. C. Baicu // *Cryobiology.* – 2010. – Vol. 60, № 3 Suppl. – P. 20–35.

35. The detrimental effects of delayed graft function in cadaver donor renal transplantation / F. Sanfilippo [et al.] // *Transplantation.* – 1984. – Vol. 38, № 6. – P. 643–648.

36. The duration of asystolic ischemia determines the risk of graft failure after circulatory-dead donor kidney trans-

plantation: a Eurotransplant cohort study / L. Heylen [et al.] // *Am J Transplant.* – 2018; № 18. – P. 881.

37. The role of economies of scale in the cost of dialysis across the world: a macroeconomic perspective / A. N. Karopadi [et al.] // *Nephrol., Dial., Transplant.* – 2013. – Vol. 29, № 4. – P. 885–892.

38. The UNOS renal transplant registry: review of the last decade / M. Andre [et al.] // *Clin. Transpl.* – 2014. – P. 1–12.

39. Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury / J.L. Koyner [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2010. – Vol. 5, № 12. – P. 2154–2165.

40. Weinberg, J.M. The cell biology of ischemic renal injury / J.M. Weinberg // *Kidney Int.* – 1991. – Vol. 39, № 3. – P. 476–500.