

DOI: 10.15825/1995-1191-2015-4-40-45

ПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА СЕВОФЛЮРАНА ПРИ ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРФУЗИОННОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ТРУПНОЙ ПОЧКИ

М.Ш. Хубутия, С.В. Журавель, И.И. Уткина, А.В. Пинчук, Н.К. Кузнецова
ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского»,
Москва, Российская Федерация

В статье приведены протективные свойства севофлурана и пропофола при трансплантации почки. Для изучения этих свойств использовали микродиализную технологию. В исследование включены 40 пациентов. Пациенты были рандомизированы на 2 группы. Севофлуран обладает более эффективными нефропротективными свойствами при сравнении с пропофолом.

Ключевые слова: ишемически-реперфузионное повреждение, анестетики, трансплантация почки.

THE PROTECTIVE PROPERTIES OF SEVOFLURANE AT ISCHEMIA-REPERFUSION INJURY OF TRANSPLANTED CADAVERIC KIDNEY

M.Sh. Khubutia, S.V. Zhuravel, I.I. Utkina, A.V. Pinchuk, N.K. Kuznetsova
N.V. Sklifosovsky Clinical and Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russian Federation

The paper presents the renoprotective properties of sevoflurane and propofol in kidney transplantation. In order to study these properties microdialysis technology was used. The study included 40 patients. The patients were randomized in two groups. Sevoflurane had more effective renoprotective properties than propofol.

Key words: ischemia reperfusion injury, anesthetics, kidney transplantation.

ВВЕДЕНИЕ

Отсроченная функция трансплантированной трупной почки (ОФТ) в раннем послеоперационном периоде вызывает необходимость проведения заместительной почечной терапии и ассоциируется со значительным снижением отдаленной выживаемости трансплантата [1]. Ишемические реперфузионные повреждения являются одной из основных причин дисфункции трансплантата. Механизм ишемически-реперфузионного повреждения (ИРП) клетки далек от окончательного понимания, и ни одна из общепризнанных на сегодняшний день теорий [2–5] не в состоянии полноценно описать процесс его формирования.

В ряде экспериментальных работ получены результаты, указывающие на нефропротективные свойства некоторых анестетиков [6–8]. Исходя из теоретических и экспериментальных данных, целесообразным является изучение их свойств.

Целью данного исследования являлось сравнение эффективности фармакологического preconditionирования севофлурана и пропофола для профилактики ишемически-реперфузионных повреждений нефротрансплантата.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 40 больных. Пациенты были рандомизированы на две группы, по 20 человек в каждой, в зависимости от методики анестезии: в 1-й группе проводили ингаляционную анестезию на основе севофлурана (севофлуран, Abbot Laboratories) и фентанила (Московский эндокринный завод) в сочетании с АПК; во 2-й группе – тотальную внутривенную анестезию (ТВА) на основе пропофола-липура (пропофол, B. Braun Melsungen AG) и фентанила. Все пациенты были сопоставимы по возрасту, времени холодовой ишемии, времени анестезии и тяжести исходного состояния по ASA (табл. 1).

Для корреспонденции: Уткина Ирина Игоревна. Адрес: 129010, г. Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3, корп. 9.
Тел. (925) 924-67-12. E-mail: irishka_utkina@list.ru.

For correspondence: Utkina Irina Igorevna. Address: 3/9, B. Sukharevskaya sq., Moscow, 129010, Russian Federation.
Tel. (925) 924-67-12. E-mail: irishka_utkina@list.ru.

Таблица 1
Характеристика исследуемых групп
Characteristics of the study groups

Показатель	1-я группа (n = 20)	2-я группа (n = 20)
Возраст, лет	49,76 ± 6,40	48,54 ± 8,00
Тяжесть состояния по МНОАР (баллы / количество пациентов)	4/20	4/20
Время холодовой ишемии (ХИ), ч	11,03 ± 3,30	10,54 ± 2,07
Время анестезии, мин	288,07 ± 34,00	265,90 ± 43,86

Примечание. МНОАР – Московское научное общество анестезиологов-реаниматологов.

В операционной после катетеризации центральной вены начинали инфузию кристаллоидных растворов, ориентируясь на показатели центрального венозного давления (ЦВД), другие показатели гемодинамики и темп диуреза. При необходимости через шприцевые дозаторы Perfusor Compact (B. Braun Melsungen AG, Германия) вводили допамин 2–5 мкг/кг/мин. Дозы препаратов корректировали в зависимости от клинической ситуации.

В 1-й группе индукцию анестезии проводили фентанилом – 0,003 мг/кг, цисатракурием бензилатом – 0,15 мг/кг и дормикумом (мидазолам, F. Hoffmann-LaRoche Ltd., Франция) – 0,1 мг/кг. На этапе перфузии в этой группе анестезию поддерживали ингаляцией севофлурана, стараясь поддерживать допустимую глубину анестезии. За 10 мин до реперфузии трансплантата дозу севофлурана увеличивали до 1 МАК, дозу допамина меняли для поддержания уровня среднего АД (срАД) не ниже 70 мм рт. ст. Снижение BIS до 25 Ед. считали допустимым.

Во второй группе индукцию выполняли пропофолом в дозе 1,5–2 мг/кг, фентанилом – 0,003 мг/кг и цисатракурием бензилатом – 0,15 мг/кг. После интубации трахеи анестезию поддерживали внутривенной инфузией пропофола по целевой концентрации (ИЦК) 2–5 мкг/мл. Управление целевой концентрацией пропофола проводили по фармакодинамической реакции пациента (BIS 40–60, поддержание уровня среднего АД (срАД) не ниже 70 мм рт. ст.).

Всем пациентам после реперфузии в корковое вещество нефротрансплантата имплантировали микродиализный катетер (СМА 70). В основе метода микродиализа лежит пассивная диффузия веществ по градиенту концентрации через полунепроницаемую мембрану. Катетер для микродиализа представляет собой двуполостную концентрическую полиуретановую трубочку с наружным диаметром 1 мм, конечный отдел которой представлен полунепроницаемой мембраной (стандартной длиной 10 мм). Катетер имплантируется в ткань мониторируемого органа (в нашем случае нефротранспланта-

та). Перфузионный раствор, изотоничный внеклеточной жидкости, поступает по внутренней части катетера с очень низкой скоростью (0,3 микролитра/мин) при помощи инфузионного мини-насоса (помпы). Для перфузии применяли раствор CNS perfusion fluid (СМА Microdialysis, Solna, Sweden).

При достижении жидкостью мембранного участка катетера происходит пассивный транспорт веществ из межклеточной жидкости в полость катетера по градиенту концентрации из межтканевой жидкости в полость катетера [9]. Экспресс-анализ основных клинических маркеров (глюкоза, лактат, пируват, соотношения лактат/пируват, глицерол) производили энзиматическим колориметрическим методом при помощи портативного анализатора у постели больного. Результаты показателей контролировали в 1, 2, 3, 7, 9, 12, 16 и 20-й часы периоперационного периода.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИ СП им. Н.В. Склифосовского.

СТАТИСТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Статистическую обработку материала проводили с помощью программы статистика 8. Проверку нормальности распределения проверяли с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Для количественных признаков, если распределение признавалось нормальным, рассчитывали среднее и стандартное отклонение. Если распределение отличалось от нормального, рассчитывали медиану и 25–75% квартили.

Для определения значимости различий показателей при нормальном распределении между группами использовался t-критерий Стьюдента (при $p < 0,05$ различия считали статистически значимыми).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследовали динамику средних величин межтканевой жидкости трансплантированной трупной почки (глюкоза, лактат, соотношение лактат/пируват, пируват и глицерол) между группами с использованием пропофола и севофлурана в качестве операционных анестетиков.

При анализе результатов исследования нами были выявлены значимые отличия в группах по следующим биохимическим показателям в диализате: лактат на 2, 7, 9, 12, 16, 20-й часы, соотношение лактат/пируват на протяжении всего периода наблюдения, глицерол на 2, 3, 7, 9, 20-й часы периоперационного периода (табл. 2–4). При исследовании динамики глюкозы и пирувата достоверных различий при сравнении двух групп не выявлено (рис. 1, 2).

Севофлуран является ингаляционным анестетиком, который широко используется для проведения общей анестезии. Он обладает гипнотическим, анальгетическим и миорелаксирующим эффектами.

Таблица 2

Показатели соотношения лактат/пируват (СЛП) в периоперационном периоде (n = 40)

Ratios of lactate/pyruvate in perioperative period

Часы / СЛП	Группа 1 (n = 20) Севоран	Группа 2 (n = 20) Пропофол	P
1	14,36 ± 4,94*	25,25 ± 12,05*	0,008
2	12,53 ± 3,74*	22,91 ± 9,77*	0,002
3	13,37 ± 3,17*	23,37 ± 9,52*	0,008
7	12,82 ± 3,35*	24,16 ± 12,05*	0,004
9	12,01 ± 2,30*	22,25 ± 8,92*	0,0008
12	13,41 ± 3,14*	21,48 ± 7,53*	0,002
16	12,19 ± 3,29*	22,34 ± 8,18*	0,0006
20	11,95 ± 2,64*	20,43 ± 6,86*	0,0006

Примечание. * – p ≤ 0,05 – достоверные изменения при сравнении в группах.

Таблица 3

Показатели лактата в периоперационном периоде

Indicators of lactate in perioperative period

Часы / лактат	Группа 1 (n = 20) Севоран	Группа 2 (n = 20) Пропофол	P
1	2,28 ± 1,54	3,14 ± 1,56	0,33
2	2,45 ± 1,40*	4,66 ± 1,35*	0,01
3	2,59 ± 1,36	4,15 ± 1,28	0,07
7	2,31 ± 1,23*	4,31 ± 1,71*	0,03
9	1,99 ± 1,15*	4,73 ± 1,65*	0,02
12	1,89 ± 0,95*	4,37 ± 2,06*	0,05
16	1,87 ± 1,09*	4,80 ± 1,19*	0,02
20	2,05 ± 1,43*	4,54 ± 1,72*	0,04

Примечание. * – p ≤ 0,05 – достоверные изменения при сравнении в группах.

Таблица 4

Показатели глицерола в периоперационном периоде

Indicators of glycerol in perioperative period

Часы / глицерол	Группа 1 (n = 20) Севоран	Группа 2 (n = 20) Пропофол	P
1	76,09 ± 25,24	118,90 ± 32,77	0,20
2	120,83 ± 37,43*	246,58 ± 51,02*	0,02
3	170,75 ± 32,55*	341,08 ± 97,21*	0,04
7	204,00 ± 59,19*	386,33 ± 108,03*	0,03
9	242,91 ± 71,11*	456,00 ± 128,04*	0,04
12	319,25 ± 91,68	459,41 ± 217,10	0,19
16	300,58 ± 61,22	490,00 ± 112,37	0,07
20	268,16 ± 53,31*	509,16 ± 145,26*	0,006

Примечание.* – p ≤ 0,05 – достоверные изменения при сравнении в группах.

ми. По данным литературы, нефропротективный эффект ингаляционных анестетиков, в частности севофлурана, объясняется его поликомпонентным действием на рецепторном уровне. Так, ингаляционные анестетики угнетают рецепторы возбуждения, влияя на медиаторы (серотонин, ацетилхолин и глутамат), и в то же время увеличивают активность рецепторов торможения, воздействуя на гамма-аминомасляную кислоту (ГАМА) и глицин. Анестетики

воздействуют на потенциалзависимые каналы (калийный и натриевый каналы), вызывая гиперполяризацию клеток [7, 10, 11].

Ингаляционные анестетики обладают кардиопротективными свойствами. Большинство исследований в этой области посвящено изучению защитных свойств галогенсодержащих анестетиков, в частности изофлурана и севофлурана [12–14]. Применение севофлурана и изофлурана при вы-

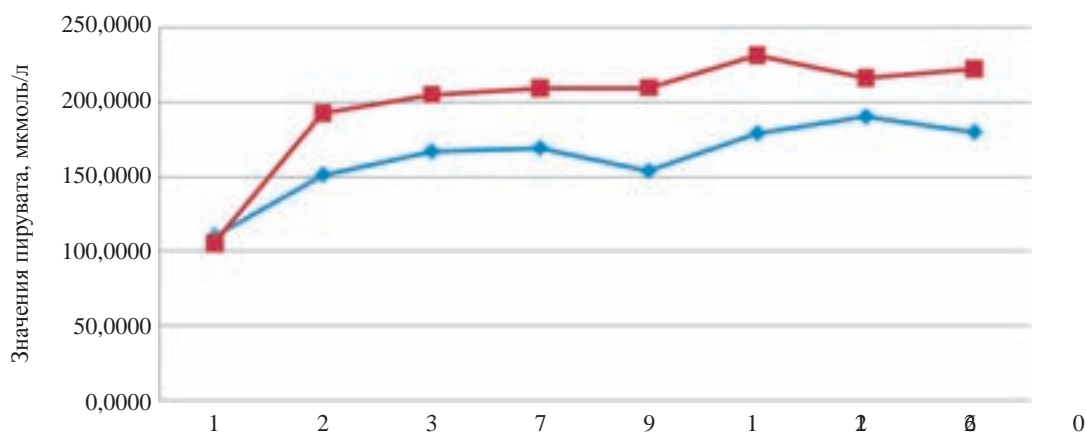


Рис. 1. Динамика пирувата в исследуемых группах в послеоперационном периоде

Fig. 1. Dynamics of pyruvate of the groups in the in perioperative period

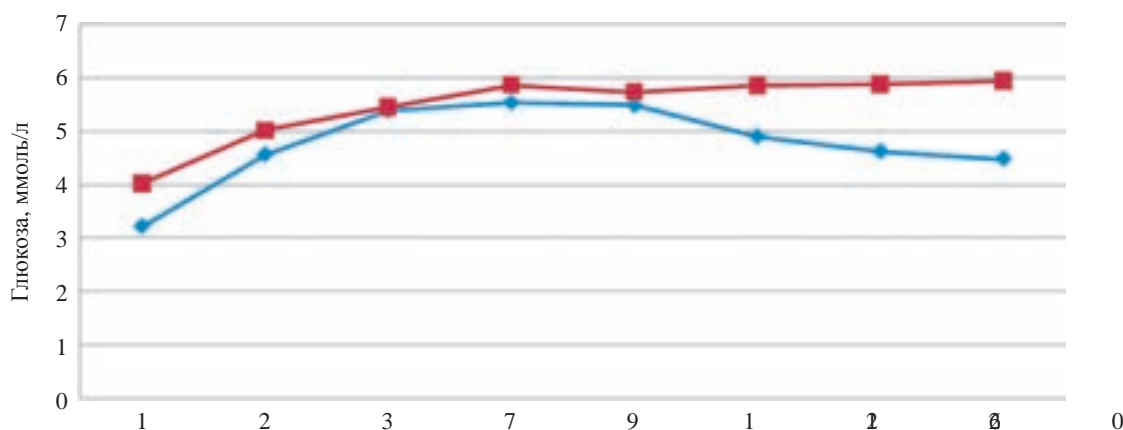


Рис. 2. Динамика глюкозы в исследуемых группах в послеоперационном периоде

Fig. 2. Dynamics of glucose of the groups in the in perioperative period

полнении операций реваскуляризации миокарда как в условиях искусственного кровообращения, так и на работающем сердце, вызывает эффект фармакологического preconditionирования и уменьшает степень ишемического повреждения миокарда. Это подтверждается не только более низким уровнем специфических маркеров повреждения миокарда, но и снижением в периоперационном периоде частоты осложнений. Ишемическое preconditionирование севофлюраном оказывает влияние и на оксигенацию тканей у больных с окклюзионными поражениями артерий нижних конечностей [15–18].

Севофлюран снижает послеоперационное увеличение уровня сывороточных трансаминаз после оперативного вмешательства на печени [19].

Результаты исследований свидетельствуют о том, что к защите севофлюраном восприимчив эндотелий, являющийся ключевым компонентом всех жизненно важных органов. Механизм положительного воздействия связывают с ингибированием адгезии лейкоцитов, что, вероятно, способствует защите эндотелия [20].

Использование севофлюрана приводит к фармакологическому preconditionированию, postconditionированию и защищает даже при низких седативных концентрациях (<1 об%) [21].

По данным литературы, полученным в экспериментальных исследованиях, этот защитный эффект связывают со снижением апоптоза тубулярных клеток нефротрансплантата и регуляцией ответа на ишемически реперфузионные повреждения медиаторов клеточного сигнала, таких как гипоксия-индуцируемый фактор-1α транскрипции (HIF-1α, или ГИФ 1α) [22], который активирует ответ при низкой концентрации кислорода, чтобы защитить клетку от кислородного голодания.

Описаны и другие пути, которые включают влияние на трансформируемый фактор роста β1 (ТФР β1), который генерирует аденозин, мощную цитопротективную молекулу, через экто-5-нуклеотидазу (CD73) и сфингозин киназу и сфингозин-1-фосфат (S1P).

Севофлюран обладает противовоспалительным и антиапоптозным эффектом путем активации внеклеточной сигнал-регулируемой киназы (ERK),

которая приводит к росту активности митоген-активированной протеинкиназы (МАРК), транслокации сигнал-регулируемой киназы 2 (ERK2) в ядро и увеличению пролиферации эпителиальных клеток в проксимальных канальцах почек [23].

Пропофол – наиболее широко применяемый внутривенный анестетик для индукции и поддержания общей анестезии. Основное действие пропофола осуществляется путем воздействия на ГАМК-рецепторы, и в недавних работах подтверждено, что воздействие на эти рецепторы позволяет индуцировать и поддерживать анестезию. Пропофол также исследовали на способность вызывать нефропротективный эффект. Так, Wang et al., используя пропофол в экспериментальной работе на крысах, получили снижение уровня мочевины и креатинина при модели ишемически-реперфузионного повреждения почки. В ряде исследований отмечены протективные свойства пропофола при ишемии головного мозга, сердца и легких [24–27].

Использование микродиализа в клинических условиях позволило изучить влияние анестетиков на профилактику ишемического и реперфузионного повреждения пересаженной трупной почки. Полученные данные в нашем исследовании свидетельствуют о более эффективном нефропротективном эффекте севофлюрана при сравнении с пропофолом.

Тяжесть ишемического повреждения трансплантата зависит от степени ишемии и лекарственно-индуцированной дисфункции почки на этапе кондиционирования донора, времени первичной и вторичной тепловой и холодовой ишемии, длительности оперативного вмешательства. Однако накопленные данные клинических и экспериментальных исследований указывают, что не только ишемические, но и реперфузионные повреждения влияют на начальную функцию нефротрансплантата. После реперфузии нефротрансплантата в большинстве случаев развивается так называемый «синдром реперфузии» [28].

«Синдром реперфузии» обусловлен неспособностью энергетической системы клеток пересаженной трупной почки утилизировать поступающий кислород и субстраты синтеза АТФ. Установлено также развитие «синдрома реперфузии» в структурах ранее ишемизированного органа в виде отека и геморагий [29, 30]. Концентрации и соотношение в диализате основных маркеров ИРП (глюкозы и ее метаболитов) отражают состояние аэробного энергетического метаболизма в нефротрансплантате. При нарушении доставки кислорода и функций митохондрий метаболизм глюкозы переключается на анаэробный путь с преимущественным синтезом лактата. Проявлениями развивающейся ишемии являются снижение концентрации глюкозы, постепенное снижение концентрации пирувата и повышение концентрации лактата. Изменения концентрации лактата и пирува-

та должны рассматриваться в контексте изменений в концентрации глюкозы и других параметров, так как они могут быть лишь проявлением уровня метаболизма или доставки субстрата (например при гиперемии), а не свидетельствовать о преобладании анаэробного гликолиза. Считаем, что использование коэффициентов, а не абсолютных концентраций глюкозы и ее метаболитов, снижает вероятность неправильной интерпретации. При этом одним из наиболее распространенных коэффициентов является соотношение между концентрациями лактата и пирувата (СЛП). При недостаточности окислительного фосфорилирования наблюдается повышение СЛП за счет увеличения концентрации лактата и/или снижения концентрации пирувата. Механическое и биохимическое повреждение нефротрансплантата, а также нарушение его энергетического гомеостаза может проявляться в нарушении целостности клеточных мембран, в ряде случаев приводящее к гибели клеток. В результате расщепления фосфолипидов мембраны образуется глицерол, концентрация которого в межклеточной жидкости и в микродиализате повышается как следствие этого процесса [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Севоран обладает более эффективными нефропротективными свойствами при сравнении с пропофолом при трансплантации трупной почки. Метод микродиализа является эффективным в оценке нефропротективных свойств разных лекарственных средств.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Messa P, Ponticelli C, Berardinelli L. Coming back to dialysis after kidney transplant failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23; 9: 2738–2742.
2. Danobeitia JS, Djamali A, Fernandez LA. The role of complement in the pathogenesis of renal ischemia-reperfusion injury and fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2014; 7: 16.
3. Khalid U, Bowen T, Fraser DJ, Jenkins RH. Acute kidney injury: a paradigm for miRNA regulation of the cell cycle. *Biochem Soc Trans*. 2014; 42; 4: 1219–1223.
4. Rong S, Hueper K, Kirsch T. Renal PKC- ϵ deficiency attenuates acute kidney injury and ischemic allograft injury via TNF- α -dependent inhibition of apoptosis and inflammation. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014; 307; 6: 718–726.
5. Cao Z, Zhang G, Wang F. Protective effects of mesenchymal stem cells with CXCR4 up-regulation in a rat renal transplantation model. *PLoS One*. 2013; 8; 12: 829–849.
6. Shokeir A, Barakat N, Hussein A. Activation of Nrf2 by ischemic preconditioning and sulforaphane in renal ischemia/reperfusion injury: a comparative experimental study. *Physiol Res*. 2015; 64 (3): 313–23. PMID: 25536319.
7. Liang Y, Li Z, Mo N. Isoflurane preconditioning ameliorates renal ischemia-reperfusion injury through anti-

- inflammatory and antiapoptotic actions in rats. *Biol Pharm Bull.* 2014; 37; 10: 1599–1605.
8. Qin Z, Lv E, Zhan L. Intravenous pretreatment with emulsified isoflurane preconditioning protects kidneys against ischemia/reperfusion injury in rats. *BMC Anesthesiol.* 2014; 14: 28–30.
 9. Хубутія МШ, Журавель СВ, Романов АА. Ранняя оценка функции почечного аллотрансплантата в периоперационном периоде методом микродиализа. *Трансплантология.* 2014; 1: 20–23. Hubutija MS, Zhuravel' SV, Romanov AA. Rannjaja ocenka funkcii pochechnogo allotransplantata v perioperacionnom periode metodom mikrodializa. *Transplantologija.* 2014; 1: 20–23.
 10. Cekauskas A, Bruns H, Manikas M. Sulforaphane decreases kidney injury after transplantation in rats: role of mitochondrial damage *Ann Transplant.* 18: 488–496.
 11. Zhou S, Jiang P, Liu L, Liu H. Protective effect of sevoflurane on hepatic ischaemia/reperfusion injury in the rat: A dose-response study. *Eur J Anaesthesiol.* 2013; 30 (10): 612–617. doi: 10.1097/EJA.0b013e3283614023.
 12. Soro M, Gallego L, Silva V. Cardioprotective effect of sevoflurane and propofol during anaesthesia and the postoperative period in coronary bypass graft surgery: a double-blind randomised study. *Eur J Anaesthesiol.* 2012; 29; 12: 561–569.
 13. Zhang J, Wang C, Yu S. Sevoflurane postconditioning protects rat hearts against ischemia-reperfusion injury via the activation of PI3K/AKT/mTOR signaling. *Sci Rep.* 2014; 4: 71–73.
 14. Bettex D, Wanner P, Bosshart M. Role of sevoflurane in organ protection during cardiac surgery in children: a randomized controlled trial. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015; 20; 2: 157–165.
 15. Fudickar A, Kunath S, Voß D. Effect of ischemic and pharmacological preconditioning of lower limb muscle tissue on tissue oxygenation measured by near-infrared spectroscopy – a pilot study. *BMC Anesthesiol.* 2014; 14: 54–57.
 16. Лихванцев ВВ, Мороз ВВ, Гребенчиков ОА. Ишемическое и фармакологическое прекондиционирование. *Общая реаниматология.* 2012; 1: 61–66. Lihvancev VV, Moroz VV, Grebenchikov OA. Ishemicheskoe i farmakologicheskoe prekoncionirovanie. *Obshchaja reanimatologija.* 2012; 1: 61–66.
 17. Мороз ВВ, Борисов КЮ, Гребенчиков ОА. Анестетическое прекондиционирование миокарда и некоторые биохимические маркеры сердечной и коронарной недостаточности после операций аорткоронарного шунтирования. *Общая реаниматология.* 2013; 5: 29–35. Moroz VV, Borisov KJ, Grebenchikov OA. Anesteticheskoe prekoncionirovanie miokarda i nekotorye biohimicheskie markery serdechnoj i koronarnoj nedostatochnosti posle operacij aortokoronarnogo shuntirovanija. *Obshchaja reanimatologija.* 2013; 5: 29–35.
 18. Beck-Schimmer B, Breitenstein S, Bonvini J. Protection of pharmacological postconditioning in liver surgery: results of a prospective randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2012; 256; 5: 837–844.
 19. Lucchinetti E, Ambrosio S, Aguirre J. Sevoflurane inhalation at sedative concentrations provides endothelial protection against ischemia-reperfusion injury in humans. *Anesthesiology.* 2007; 106; 2: 262–268.
 20. Swyers T, Redford D, Larson D. Volatile anesthetic-induced preconditioning. *Perfusion.* 2014; 29; 1: 10–15.
 21. Movafagh S, Crook S, Vo KJ. Regulation of Hypoxia-Inducible Factor-1a by Reactive Oxygen Species: New Developments in an Old Debate. *Cell Biochem.* 2015; 116 (5): 696–703. doi: 10.1002/jcb.25074.
 22. Bocanegra V, Gil Lorenzo AF, Cacciamani V. RhoA and MAPK signal transduction pathways regulate NHE1-dependent proximal tubule cell apoptosis after mechanical stretch. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2014; 307; 7: 881–889.
 23. Wang H, Liu S, Wang H. The effect of propofol postconditioning on the expression of KCl co-transporter 2 in GABAergic inhibitory interneurons of acute ischemia/reperfusion injury rats *Brain Res.* 2015; 1597: 210–219. doi: 10.1016/j.brainres.2014.11.036.
 24. Mahajan C, Chouhan RS, Rath GP. Effect of intraoperative brain protection with propofol on postoperative cognition in patients undergoing temporary clipping during intracranial aneurysm surgery. *Neurol India.* 2014; 62; 3: 262–268.
 25. Jovic M, Stancic A, Nenadic D. Mitochondrial molecular basis of sevoflurane and propofol cardioprotection in patients undergoing aortic valve replacement with cardiopulmonary bypass. *Cell Physiol Biochem.* 2012; 29; 2: 131–142.
 26. Schifilliti D, Grasso G, Conti A. Anaesthetic-related neuroprotection: intravenous or inhalational agents. *CNS Drugs.* 2010; 24; 11: 893–907.
 27. Bruhl SR, Vetteth S, Rees M. Post-reperfusion syndrome during renal transplantation: a retrospective study. *Int J Med Sci.* 2012; 9; 5: 391–396.
 28. Nafar M, Sahraei Z, Salamzadeh J. Oxidative stress in kidney transplantation: causes, consequences, and potential treatment. *Iran J Kidney Dis.* 2011; 5; 6: 357–372.
 29. Snoeijis MG, Bijnen A, Swennen E. Tubular epithelial injury and inflammation after ischemia and reperfusion in human kidney transplantation. *Ann Surg.* 2011; 253; 3: 598–604.
 30. Журавель СВ, Романов АА, Гончарова ИИ. Перспективы применения микродиализной технологии в клинической трансплантологии. *Высокотехнологичная медицина.* 2014; 1: 24–29. Zhuravel' SV, Romanov AA, Goncharova II. Perspektivy primenenija mikrodializnoj tehnologij v klinicheskoj transplantologii. *Vysokotekhnologichnaja medicina.* 2014; 1: 24–29.

Статья поступила в редакцию 25.02.2015 г.
The article was submitted to the journal on 25.02.2015