



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founder:

- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

Research article

M. Kolesnyk, N. Stepanova, L. Korol, I. Shifris, R. Zograban, O. Voronyak

doi: 10.31450/ukrjnd.1(85).2025.10

Non-immunological determinants of transplanted kidney function longevity

State Institution «O.O. Shalimov National Scientific Center of Surgery and Transplantology of the National Academy of Medical Science of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Citation:

Kolesnyk M, Stepanova N, Korol L, Shifris I, Zograban R, Voronyak O. Non-immunological determinants of transplanted kidney function longevity. Ukr J Nephrol Dialys. 2025;1(85):81-96. doi: 10.31450/ukrjnd.1(85).2025.10.

Abstract. *Despite significant advancements in prolonging transplanted kidney function, its survival remains limited to approximately 10–12 years. Notably, the transplanted kidney function begins to decline progressively after the first post-transplantation year. The deterioration in graft function is driven by two primary categories of factors: immunologically mediated and non-immunologically mediated causes.*

Delayed graft function (DGF) serves as a quantitative and qualitative integrative manifestation of both immunological and non-immunological mechanisms, exerting a profound influence on both short-term and long-term transplant outcomes. The contribution of each factor is highly individualized for every recipient and fluctuates throughout the post-transplantation period. However, studies specifically addressing the non-immunological determinants of graft longevity, including the onset of DGF, remain scarce.

This review systematizes key non-immunological determinants as potential therapeutic targets, which are crucial for timely intervention and the extension of transplanted kidney function. Maximizing graft longevity requires the identification of therapeutic targets and effective strategies to modulate both immunological and non-immunological factors in both the donor and the recipient.

This analytical review aims to identify non-immunological determinants whose retrospective and prospective investigation may help establish therapeutic targets for prolonging transplanted kidney function.

Keywords: *kidney transplantation, delayed graft function, ischemia-reperfusion injury, therapeutic targets.*

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

© M. Kolesnyk, N. Stepanova, L. Korol, I. Shifris, R. Zograban, O. Voronyak, 2025.

Correspondence should be addressed to Mykola Kolesnyk: mykola.kolesnyk@outlook.com

Article history:

Received December 25, 2024

Received in revised form
January 27, 2025

Accepted January 30, 2025



© Колесник М. О., Степанова Н. М., Король Л. В., Шіфріс І. М., Зограб'ян Р. А., Вороняк О. С., 2025

УДК: 616.61-089.843-036

М. Колесник, Н. Степанова, Л. Король, І. Шіфріс, Р. Зограб'ян, О. Вороняк

Неімуноопосередковані детермінанти тривалості функціонування трансплантованої нирки

ДУ «Національний центр хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України»,
Київ, Україна

Резюме. Незважаючи на успіхи щодо подовження тривалості функціонування трансплантованої нирки, вона складає, у середньому, лише 10-12 років. При цьому тривалість функціонування трансплантованої нирки прогресивно знижується вже після першого року трансплантації. Прогресуюче зниження функціональної здатності трансплантованої нирки обумовлюється двома основними групами причин: неімуноопосередкованими та імуноопосередкованими.

Відстрочена функція трансплантата (ВФТ) є кількісним і якісним інтегральним проявом як імуноопосередкованих так і неімуноопосередкованих механізмів, котра суттєво впливає на короткострокові та довгострокові результати трансплантації. Питома вага кожної складової у конкретного реципієнта індивідуальна і змінюється протягом усього післятрансплантаційного періоду. Робіт, присвячених визначенню неімуноопосередкованих детермінант тривалості функціонування трансплантата загалом і виникнення ВФТ у тому числі, небагато. У цьому огляді систематизовані ключові неімуноопосередковані детермінанти як можливі терапевтичні мішені, що є визначальним для своєчасного початку лікування та подовження терміну функціонування трансплантованої нирки.

Очевидно, що на сьогодні максимального результату щодо тривалості функціонування трансплантованої нирки можна досягти встановивши терапевтичні мішені та ефективні способи впливу на імуно та неімуноопосередковані складові як донора так і реципієнта.

Мета аналітичного огляду — визначити неімуноопосередковані детермінанти ретро та проспективне вивчення яких дозволить запропонувати терапевтичні мішені для подовження функціонування трансплантованої нирки.

Ключові слова: трансплантація нирки, відстрочена функція трансплантата, ішемічно-реперфузійне пошкодження, терапевтичні мішені.

Вступ. Незважаючи на успіхи щодо подовження тривалості функціонування трансплантованої нирки, вона складає, у середньому, лише 10-12 років. При цьому тривалість функціонування трансплантованої нирки прогресивно знижується вже після першого року трансплантації. Прогресуюче зниження функціональної здатності трансплантованої нирки обумовлюється двома основними групами причин: неімуноопосередкованими та імуноопосередкованими.

Відстрочена функція трансплантата (ВФТ) є кількісним і якісним інтегральним проявом як імуноопосередкованих так і неімуноопосередкованих механізмів, котра суттєво впливає на короткострокові та довгострокові результати трансплантації. Питома вага кожної складової у конкретного реципієнта індивідуальна і змінюється протягом усього післятрансплантаційного періоду. Робіт, присвячених визначенню неімуноопосередкованих детер-

мінант тривалості функціонування трансплантата загалом і виникнення ВФТ у тому числі, небагато.

Неімунологічні детермінанти включають широкий спектр складових, асоційованих з донором та реципієнтом: гостре чи хронічне запалення, оксидативно-антиоксидантні порушення, стан мікробіоти дихальних шляхів, кішківника і т.п. [1-3]. Ініціальним є ішемічно-реперфузійне пошкодження (ІРП), яке є пусковим механізмом оксидативного стресу, запалення та пошкодження клітин канальцевого епітелію нирки [1, 4, 5]. Крім того, вікова та клінічна характеристика донора і реципієнта, тривалість теплової і холодової ішемії та методи консервації нирки, також відіграють важливу роль у розвитку ВФТ [1, 6].

На відміну від імунологічних, більшість неімунологічних факторів є модифікованими, що створює можливості для цільових втручань, спрямованих на покращення результатів лікування [2, 3].

Мета цього аналітичного огляду робіт, присвячених неімунологічним детермінантам тривалості функціонування трансплантата, сформувати програму подальшого реторо та проспективного дослідження для встановлення терапевтичних мішеней подовження тривалості функціонування трансплантата.

Микола Колесник
mykola.kolesnyk@outlook.com

Визначення та клінічна значущість ВФТ.

Термін «ВФТ» використовується для опису нездатності трансплантованої нирки функціонувати безпосередньо після трансплантації внаслідок ішемічно-реперфузійного або іншого пошкодження [2, 7, 8]. Клінічно, ВФТ є гострим пошкодженням нирки (ГПН) після трансплантації нирки та потребує застосування діалітичної ниркової замісної терапії (ДНЗТ) [3, 9, 10]. Це ускладнення виникає у 4% – 50% реципієнтів [7, 8, 11, 12], така суттєва варіативність частоти ВФТ за даними різних досліджень пояснюється відсутністю єдиної стандартизованої дефініції цього стану. Наявні підходи до діагностики ВФТ базуються на швидкості підвищення концентрації креатиніну сироватки, об'єму виділенні сечі та необхідності діалізу у різних співвідношеннях [13].

Найпоширенішим діагностичним критерієм є необхідність проведення діалізу протягом перших 7 днів після трансплантації [1, 2, 3]. Проте, такий підхід має значні обмеження, оскільки показання до діалізу у ранньому післятрансплантаційному періоді не стандартизовані та варіюють залежно від протоколу трансплантаційного центру [14]. Крім того, деякі показання до діалізу, такі як гіперкаліємія, гіперволемія або ацидоз, не обов'язково свідчать про порушення функції трансплантата. Модальність та тривалість діалізу перед трансплантацією також можуть вплинути на потребу в діалізі після трансплантації [15]. Насамкінець, керуючись таким визначенням, діагноз ВФТ може бути встановлено із затримкою до одного тижня, що знижує своєчасність лікування та ускладнює виключення інших причин зниження функції трансплантата, таких як гостре відторгнення або токсичність інгібіторів кальциневрину [13].

Одним із основних діагностичних критеріїв ВФТ за кінетикою елімінації креатиніну, слугує відсутність його зниження в сироватці крові на 10% протягом трьох днів поспіль у перший тиждень після трансплантації [10, 13]. Проте, у пацієнтів з високим початковим рівнем креатиніну або наявними супутніми захворюваннями кінетика креатиніну може не відповідати типовим показникам. Крім того, гідратація, об'єм циркулюючої крові та прийом ліків можуть впливати на рівень креатиніну і т.ч. на оцінку функції трансплантата [10, 13].

Об'єм сечовиділення в перші 24 години після трансплантації також є важливим діагностичним критерієм ВФТ [13, 16]. Однак, відсутність єдиного підходу до визначення ефективного рівня діурезу та варіації граничних значень у різних дослідженнях, ускладнюють його застосування [17]. Додатковими перешкодами є варіабельність об'єму сечі через залишкову функцію нативних нирок та можливість неолігуричного ГПН; для визначення ВФТ об'єм сечі поєднують з додатковими критеріями, - динаміка креатиніну сироватки та/або необхідність діалізу [10, 13, 16, 17].

Відсутність єдиного стандартизованого визначення ВФТ ускладнює порівняння результатів досліджень та розробку ефективних терапевтичних стратегій. Аналіз 22 критеріїв ВФТ виявив значну варіативність частоти цього ускладнення залежно від обраного підходу [13], що ще раз підкреслило необхідність стандартизації визначення ВФТ.

Зі зростанням кількості трансплантацій від донорів із зупинкою кровообігу (donors with circulatory death, DCD) і таких, які відповідають розширеним критеріям (expanded criteria donors, ECD), частота ВФТ збільшилась [18]. ВФТ суттєво ускладнює ранній післятрансплантаційний період, подовжуючи тривалість госпіталізації та підвищуючи витрати на лікування [19]. Проте, клінічне значення ВФТ виходить за рамки раннього післяопераційного періоду. Окрім ГПН з необхідністю діалізу, ВФТ підвищує ризик хронічного відторгнення трансплантата [1, 6, 7, 20], а також асоціюється із розвитком хронічної нефропатії алотрансплантата та передчасною втратою його функції [21, 22]. Так, нещодавній мета-аналіз 38 досліджень виявив, що пацієнти, які перенесли ВФТ, мали підвищений ризик гострого (OR 1,84; 95% CI, 1,30-2,61; P < 0,01) і хронічного (OR 3,38; 95% CI, 1,85-6,17; P < 0,01) відторгнення алотрансплантата та смертності (OR 2,32; 95% CI, 1,53-3,50; P < 0,01) через рік після трансплантації [23]. Ретроспективне дослідження, проведене з використанням даних реєстрів Фінляндії та США, яке охоплювало понад 64 000 пацієнтів, показало, що 10-річна виживаність трансплантата була значно нижчою у пацієнтів з ВФТ (51%) порівняно з тими, хто мав адекватну ранню функцію трансплантата (66%) [11]. Імовірність втрати або смерті трансплантата була вищою у пацієнтів з ВФТ, навіть після коригування таких факторів, як час холодової ішемії, індекс донорського профілю нирки і характеристики реципієнта [11].

Таким чином, ВФТ значно впливає на клінічні результати трансплантації нирки через зниження виживаності трансплантата, підвищення частоти гострого та хронічного відторгнення [23]. Розуміння патофізіологічних механізмів та ризик-факторів ВФТ має вирішальне значення для оптимізації перитрансплантаційного періоду та довгострокових стратегій лікування.

Патофізіологія ВФТ. ВФТ є наслідком патофізіологічних процесів, обумовлених ІРП (рис. 1).

Ішемічно-реперфузійне пошкодження

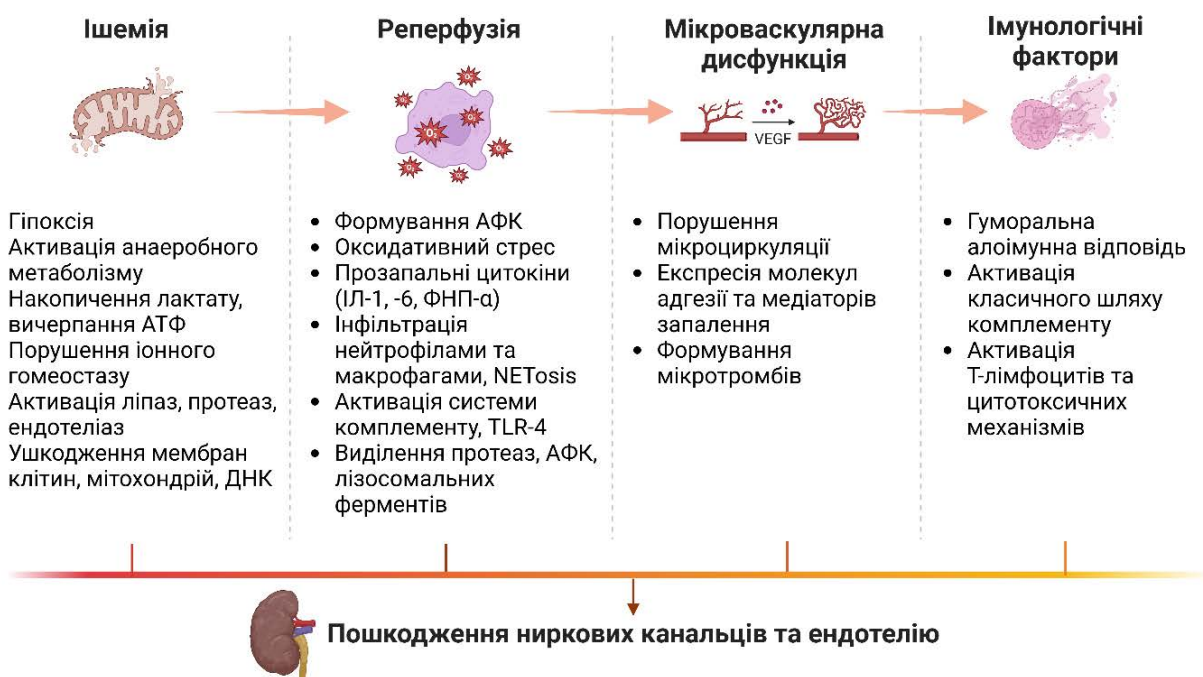


Рис. 1. Патолофізіологічні механізми ІРП.

ІРП виникає внаслідок припинення кровотоку до трансплантату під час вилучення органу та його збереження в умовах холодової ішемії, а також під час відновлення перфузії після трансплантації [4, 5, 24]. На етапі ішемії порушення кровотоку до трансплантованої нирки спричиняє дефіцит кисню та енергії, що активує анаеробний метаболізм і призводить до накопичення лактату, вичерпання запасів аденозинтрифосфату (АТФ) і порушення іонного гомеостазу [1, 4, 5]. Підвищений внутрішньоклітинний рівень кальцію активує протеази, ліпази та ендонуклеази, що спричиняє ушкодження мембран, мітохондрій і ядерної ДНК [1, 4, 5].

Реперфузія супроводжується масивним утворенням активних форм кисню (АФК), ініціює оксидативний стрес [25, 26]. Це, у свою чергу, активує запальні реакції, які включають секрецію прозапальних цитокинів, таких як інтерлейкін (ІЛ) -1, -6, фактор некрозу пухлин альфа (ФНП- α), а також активацию системи комплементу [1, 4, 24]. Зокрема, активация Toll-подібних рецепторів (TLR), наприклад TLR-4, ініціює інтенсивну запальну відповідь, що посилює ушкодження клітин трансплантату. У відповідь на ІРП ендотеліальні клітини також продукують хемокіни, які залучають нейтрофіли та макрофаги. Ці клітини інфільтрують трансплантат, виділяючи протеази, АФК і лізосомальні ферменти, що додатково посилює пошкодження тканин [4, 24, 25].

Мікрovasкулярна дисфункція є важливим компонентом патофізіології ВФТ. ІРП спричиняє

ушкодження ендотелію судин трансплантату, що призводить до порушення мікроциркуляції [24, 25, 27]. Активация ендотелію призводить до експресії молекул адгезії та вивільнення медіаторів запалення. Ця ендотеліальна дисфункція порушує нормальну функцію судин, сприяючи розвитку ВФТ та довгостроковій дисфункції трансплантата [1, 3, 24, 27]. Крім того, ендотеліальна дисфункція супроводжується підвищеним утворенням факторів згортання крові, таких як фактор Віллебранда, що сприяє тромбоутворенню [28]. Порушення балансу між прокоагулянтними та антикоагулянтними факторами сприяє формуванню мікротромбів, які блокують кровообіг і перешкоджають відновленню ниркових структур [27, 28]. В подальшому це спричинює значне порушення гомеостазу рідини в організмі, активацию ренін-ангіотензинової системи (РАС) та зміни електролітного і кислотно-лужного балансу [29].

Метаболічний ацидоз є одним з факторів ризику дисфункції трансплантата в довгостроковій перспективі. У реципієнтів метаболічний ацидоз спричинений здебільшого імуносупресивною терапією, ішемією та відторгненням алотрансплантата [2]. Свого часу, Парк та ін. провели дослідження, що показало залежність між тяжкістю метаболічного ацидозу та прогресуючою дисфункцією алотрансплантата [30]. В іншому дослідженні автори довели, що метаболічний ацидоз підвищує ризик смертності [31]. В недавньому рандомізованому дослідженні Preserve-Transplant Study щодо корек-

ції метаболічного ацидозу за допомогою бікарбонату натрію у реципієнтів ниркових трансплантатів дослідники не виявили переваг в спробі уповільнити зниження розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) [32].

Епітелій каналців та ендотеліальні клітини судин трансплантату є основними мішенями ІРП, а їх пошкодження є характерною ознакою ВФТ [1, 4, 5, 24]. Внаслідок ішемії каналцевої епітелій переходить на анаеробний метаболізм, що призводить до накопичення лактату, зниження рівня АТФ та порушення іонного гомеостазу [4, 5, 24]. Це, в свою чергу, викликає набряк клітин, порушення функції іонних насосів (наприклад, Na⁺/K⁺-АТФази) [5, 25, 26].

У свою чергу, пошкодження каналців призводить до накопичення токсичних продуктів метаболізму, які пошкоджують ендотелій і посилюють запальну відповідь. Дисфункція ендотелію спричиняє погіршення кровообігу та гіперперфузію каналців, що ускладнює їх відновлення та сприяє подальшому порушенню функції трансплантату [4, 25, 27].

Неімунологічні детермінанти ВФТ. Їх умовно класифікують за трьома основними категоріями: донор-асоційована, реципієнт-асоційована та периопераційна ВФТ. На сьогодні існує значна кількість досліджень, присвячених прогнозуванню ризику ВФТ, що охоплюють як традиційні, так і нетрадиційні фактори. Найбільш досліджені з них узагальнено в таблиці 1.

Таблиця 1

Неімунологічні фактори ризику ВФТ

Фактор ризику	Опис	Відношення шансів (OR) або відносний ризик (RR) та 95% ДІ	Джерело
Донор-асоційовані			
Вік донора	>60 років	OR: 1,79 (1,49; 2,16) RR: Підвищений	[8, 29]
Індекс маси тіла донора	Підвищення на кожен кг	OR: 1.06 (1,01; 1,12) на кожен кг/м	[30]
Креатинін донора	> 177 мкмоль/л	OR: 2,75 (1,08, 3,73)	[31]
Індекс профіля донора	>85%	OR: 1,01 (1,01; 1,01)	[4]
ECD донор	Донор віком > 60 років або старше 50 років з 2 із наступних 3 ознак: (1) високий артеріальний тиск в анамнезі, (2) креатинін сироватки $\geq 132,6$ мкмоль/л та (3) смерть внаслідок інсульту.	OR: 2,24 (1,13; 4,45) RR: Підвищений	[18, 32, 33]
Час теплової ішемії	20–40 хвилин	OR: 1,11 (1,03; 1,17)	[34]
Дистанція транспортування органа	Довший час транспортування	RR: Підвищений	[1]
Реципієнт-асоційовані			
Етнічна приналежність	Афроамериканська	OR: 1,26 (1,14; 1,40)	[35]
Стать	Чоловіки	OR: 1,43 (1,31; 1,57)	[35]
Модальність діалізу	Перитонеальний діаліз знижує ризик ВФТ в порівнянні з гемодіалізом	OR: 0,54 (0,41; 0,63)	[36]
Час перебування на діалізі	Понад 3 роки	OR: 1,07 (1,02; 1,12)	[15, 37, 38]
Індекс маси тіла реципієнта	≥ 30 кг/м ²	OR: 1,41 (1,25; 1,59)	[35]
Супутні захворювання	Діабет та артеріальна гіпертензія	OR: 1,37 (1,32; 1,54) RR: Підвищений	[8, 35]
Попередні трансплантації	Ретрансплантація	OR: 2,56 (1,29; 5,07) RR: Підвищений	[37, 38]

Продовження таблиці 1

Фактор ризику	Опис	Відношення шансів (OR) або відносний ризик (RR) та 95% ДІ	Джерело
Периопераційні			
Холодова ішемія	> 18 годин	OR: 3,38 (1,57; 7,27)	[39, 40]
Гіпотермічна машинна перфузія	Знижує ризик ВФТ	OR: 0,45 (0,24; 0,84)	[41]
Гемодинамічна нестабільність	Інтраопераційна гіпотензія <55 мм рт. ст. >5 хв	OR: 1,85 (1,47; 2,32)	[42]
	Кардіальний індекс $\geq 4,25$ л/хв/м знижує ризик ВФТ	OR: 0,42; (0,19; 0,94)	[43]
	ЦВТ <8 та >11,7 mmHg	OR: Підвищений	[44, 45]
	Гідратація <50 мл/кг	OR: 3,71 (1,68; 8,61)	[46]
	Кристаліди знижують ризик ВФТ	RR: 0,82 (0,69; 0,98)	[47]
	Застосування фенілефрину	OR: 2,22 (1,04; 4,82)	[48]
Комбінована анестезія	Загальна + регіонарна анестезія	OR: 3,81 (1,71; 9,19)	[46]
Нефротоксичні лікарські засоби	Інгібітори кальциневрину, антибіотики	OR 3,34 (1,14; 10,48) RR: Підвищений	[46, 49]

Більшість з наведених у таблиці 1 факторів є добре задокументованими, тоді як деякі з них залишаються суперечливими або відрізняються між дослідженнями, що ускладнює формування єдиної стратегії прогнозування.

Донор-асоційовані детермінанти ВФТ. Якість донорського органу визначає вірогідність виникнення ВФТ [1, 3]. Зокрема, значну увагу дослідників привертає вік донора, оскільки є важливим предиктором результату трансплантації [33]. Ранні дослідження переконливо демонструють гірші безпосередні результати трансплантації від старшого віку донора [34]. Вік донора понад 50 років часто асоціюється зі зниженням ШКФ та з коморбідною патологією, включаючи діабет і артеріальну гіпертензію [33, 35]. Однак сучасні дані свідчать, що похилий вік сам по собі не є визначальним фактором, а його важливість посилюється в поєднанні з іншими несприятливими характеристиками, такими як високий індекс профілю донора нирки (KDPI) і тривалий час холодової ішемії [11, 36]. Проте і в цьому питанні існують певні розбіжності. Moreso зі співавторами, продемонстрували, що у реципієнтів ниркового трансплантату від літніх донорів вплив тривалості холодової ішемії на ризик виникнення ВФТ не був вищим порівняно з нирками від донорів віком 50-64 років або навіть DCD донорів [34]. Gallinat та інші в одноцентровому ретроспективному дослідженні визначили, що органи навіть від донорів старших за 75 років, але з коротким часом холодової ішемії та відсутністю ішемічної хвороби серця і злоякісних новоутворень, мають низький ризик ВФТ [37]. Більше того, Nassiri та інші визначили, що вік донора та час холодової ішемії не були

прогностичними ознаками ВФТ (OR 0,86 (95% ДІ 0,33; 2,25) та OR 1,19 (95% ДІ 0,58; 2,26) відповідно) [38].

Тип донорства також відіграє вирішальну роль у ризику розвитку ВФТ. Продемонстровано, що DCD донорство має значно вищий ризик ВФТ порівняно з донорством після смерті мозку, що пояснюється додатковим часом теплової ішемії та, відповідно, розвитком ІРП [39, 40]. Водночас, за даними окремих досліджень, довгострокові результати таких трансплантацій можуть бути порівнянними з результатами від донорів за стандартними критеріями, за умови короткого періоду теплої ішемії [40]. Подібним чином ECD донори та донори з високим KDPI асоціюються з підвищеним ризиком ВФТ, що відображає загальну знижену якість цих органів [41, 42]. У цьому контексті, передтрансплантаційна біопсія нирки може бути використана як складова оцінки якості органу [43]. Передтрансплантаційну біопсію нирки зазвичай оцінюють за допомогою спеціальних шкал або їхніх модифікацій, які включають аналіз відсотку гломерулосклерозу, ступеня інтерстиційного фіброзу, атрофії канальців та артеріального склерозу [44, 45]. Втім, достовірність і прогностична цінність цих даних залишаються предметом дискусій. Більшість попередньо запропонованих моделей прогнозування не мали прямого зв'язку із виживаністю трансплантата [43]. Проте важливо зазначити, що гістологічне дослідження тканини нирки забезпечує об'єктивну оцінку стану органу, яке не можна отримати лише з клінічних даних або функціональних досліджень нирок, для цього зазвичай застосовується шкала Карпінського-Ремуці [46].

Хірургічні фактори ризику ВФТ:

- виконання трансплантації нирки із кількома нирковими артеріями (КНА) є потенційним фактором ризику ВФТ за рахунок збільшення часу теплової ішемії та збільшує частоту виникнення судинних ускладнень [47, 48];
- виконання трансплантації правої нирки частіше призводить до ВФТ порівняно з трансплантацією лівої нирки від того ж донора, що пов'язано з технічними труднощами під час трансплантації правої донорської нирки, у зв'язку з коротшою нирковою веною правої нирки. Однак ці відмінності не є значними, багато в чому залежать від хірургічної техніки, а довгострокове виживання трансплантата лівої та правої нирки є еквівалентним [49];
- техніка нефректомії у донора - лапароскопічна, робот-асистована чи відкрита. Донорська нефректомія достовірно не впливала на частоту ВФТ, незважаючи на те що робот-асистована нефректомія супроводжується найдовшим часом теплової ішемії [50].

Лапароскопічна або робот-асистована донорська нефректомія мала певні переваги. Спостерігали менш інтенсивний больовий синдром у донора та тривалість його перебування в стаціонарі. Частота периопераційних ускладнень з необхідністю подальшого втручання, була еквівалентною за будь-якої методики донорського вилучення нирок [51].

Реципієнт-асоційовані детермінанти ВФТ.

Одним із найважливіших предикторів ВФТ вважається тривалість та модальність діалізу до трансплантації. Продемонстровано, що ризик ВФТ значно підвищується після 2,9-3,1 років ДНЗТ [15, 52], тоді як ПД-лікування значно його знижує [53]. Крім того, чоловіча стать та афроамериканська етнічна приналежність асоціюються з вищим ризиком ВФТ, що пояснюється складною взаємодією біологічних, імунологічних та соціально-економічних факторів [1, 6, 52, 54].

Згідно з даними досліджень, частота ВФТ у чоловіків значно вища, ніж у жінок (27,1% проти 21,8%) [55], що пов'язують з фізіологічними та метаболічними відмінностями між статями [56]. Гормональні відмінності між чоловіками та жінками також можуть відігравати роль, хоча прямий вплив цього механізму залишається недостатньо вивченим [56].

Дослідження демонструють, що частота ВФТ серед афроамериканських реципієнтів становить 34,3%, тоді як серед білих — 10,2% [57]. Вищий рівень сенсibiliзації через попередні трансплантації, переливання крові та часті вагітності, збільшують ризик посттрансплантаційних ускладнень [57]. Крім того, біологічні відмінності між етнічними групами, значно вища захворюваність на діабет і артеріальну гіпертензію та соціально-економічні фактори, такі як обмежений доступ до медичної допомоги, довші тривалість діалізу та очікування

трансплантації можуть впливати на частоту ВФТ цієї етнічної групи [58].

Іншими доведеними реципієнт-асоційованими факторами ризику ВФТ є дисліпідемія та ожиріння. Дисліпідемія може розвинути як *de novo* після трансплантації, так і може бути ускладненням хронічної хвороби нирок [59]. Потенційні причини гіперліпідемії у реципієнтів включають дієту, генетичну схильність та імуносупресивні лікарські засоби. Надмірне споживання насичених жирів з їжею та розлади харчування, низька фізична активність та малорухливий спосіб життя сприяють підвищенню індексу маси тіла (ІМТ) або ожирінню [60]. Іншим вагомим фактором розвитку дисліпідемії є застосування імуносупресивних засобів. Так, показано, що застосування циклоспорину підвищує рівень загального холестерину, холестерину ЛПДНЩ і холестерину ЛПНЩ шляхом зниження експресії рецепторів ЛПНЩ [61], а такролімус може значно підвищити рівень тригліцеридів у плазмі та знизити концентрацію і активність ліпопротеїніліпази у реципієнтів [62]. Крім того, призначення глюкокортикоїдів, також може сприяти підвищенню активності ацетилкоензимконвертази, збільшенню печінкового синтезу ЛПДНЩ, знижуючи активність рецепторів ЛПНЩ та інгібуючи ліпопротеїніліпазу, що призводить до накопичення ліпідів у нирках і може призвести до дисфункції трансплантата [63].

Ожиріння є іншим доведеним реципієнт-асоційованим фактором ризику ВФТ. Численні дослідження демонструють сильний зв'язок між ІМТ та ризиком ВФТ, який поступово зростає зі збільшенням ІМТ [64, 65]. У нещодавньому аналізі даних 3044 реципієнтів, проведеному на основі реєстру діалізу та трансплантації Австралії та Нової Зеландії, Shi та його колеги показали, що пацієнти із надмірною вагою, помірним та важким ожирінням мають підвищений ризик розвитку ВФТ на 30%, 42% та 118% відповідно, у порівнянні з реципієнтами з нормальним ІМТ (22–24,99 кг/м²) [65]. Декілька механізмів можуть пояснити цю асоціацію. До них відносяться більш тривалий ішемічний період, пов'язаний з ожирінням, підвищена симпатична активність, яка призводить до ниркової вазоконстрикції, вищі дози інгібіторів кальциневрину, які потенційно посилюють вазоконстрикцію через посилення експресії вазоконстрикторних факторів (ангіотензин II, ендотелін-1, тромбоксан А2 і лейкотрієни) з одночасним зниженням вироблення вазодилаторів (простациклін, простагландин Е2 і оксид азоту [63]), а також підвищена протромботична активність та ендотеліальна дисфункція, які сприяють мікротромбозу трансплантата [66]. Крім того, реципієнти з ожирінням часто мають коморбідні захворювання, такі як цукровий діабет та артеріальну гіпертензію, які самі по собі є факторами ризику ВФТ [6, 67].

Відомо, що застосування імуносупресії може викликати гіпертензію *de novo* або погіршити по-

передню гіпертензію. Побічний ефект імуносупресії полягає у активації РАС та дезактивації передсердного натрійуретичного пептиду, що призводить до артеріолярної вазоконстрикції з подальшим зниженням ШКФ та експансії позаклітинної рідини. Додатковими причинами гіпертензії є затримка води та солі, викликана стероїдами, що ще більше посилюється збільшенням позаклітинного об'єму та виробленням реніну, викликаного порушенням функції трансплантата. Інші причини також можуть сприяти розвитку посттрансплантаційної гіпертензії: похилий вік донора, хронічне відторгнення та стеноз ниркової артерії після трансплантації. Усі ці фактори сприяють розширенню позаклітинної тканини та збільшенню серцевого викиду. Тим часом спостерігається підвищення опору периферичних судин, спричинене невідповідною секрецією гормонів РАС [68].

Необхідно також враховувати той факт, що ВФТ є формою ГПН і у розвитку цієї форми ГПН важливу роль відіграє активація РАС. Ще у померлих донорів нирок під час серцевої або мозкової смерті спостерігається активація РАС і може подалі посилюватися під час забору та збереження органів, а під час імплантації ниркового трансплантата та реперфузії реципієнту РАС надалі активується. Особливий інтерес у цій ситуації становить стан ангіотензинперетворювального ферменту 2, ключового ферменту РАС, необхідного для метаболізму ангіотензину II і присутнього на апікальному полюсі проксимальних каналців, який є місцем переважного ураження у разі розвитку ГПН та формування ВФТ, тому втручання спрямовані на безпечно зниження активності РАС з використанням відповідних коротших форм ангіотензинперетворюючого ферменту 2, є одним із способів забезпечення захисту від ВФТ [69].

Реципієнти, які раніше перенесли трансплантацію нирки, мають суттєво вищий ризик розвитку ВФТ під час повторних трансплантацій [11, 38, 52]. Цей ризик обумовлений комплексом взаємозалежних факторів, які збільшують імовірність виникнення ускладнень як у периопераційному періоді, так і на ранніх етапах післяопераційного відновлення. Ключову роль у цьому процесі відіграє попередня сенсibilізація [70]. Продемонстровано, що поєднання попередньої сенсibilізації та ВФТ має синергичний несприятливий вплив на результати алотрансплантації та асоційовано з високим ризиком гострого антитіл-опосередкованого відторгнення [71].

Окрім вище зазначених, у науковій літературі обговорюється низка менш досліджених, проте потенційних реципієнт-асоційованих факторів, таких як залишкова функція нирок [72, 73], концентрація гемоглобіну [74, 75] та оксалової кислоти крові [72], рівень паратгормону та вітаміну Д [63], дефіцит магнію та підвищення концентрації сечової кислоти крові [2], м'язова слабкість [76] та

генетичний поліморфізм [77]. Post Hospers та інші продемонстрували, що залишковий діурез ≤ 150 мл/хв асоціюється з вищим ризиком ВФТ [72]. Jahn зі співавторами визначили, що підвищення діурезу на кожні 100 мл зменшує ризик ВФТ з OR 0,92 (95% ДІ 0.88; 0.96) [73]. Механізм, імовірно, включає накопичення уремичних токсинів, у тому числі й оксалової кислоти. Підвищений рівень оксалової кислоти та її прекурсорів (гліоксилової та гліцеринової кислот) був асоційований з більшою частотою ВФТ [72]. Продемонстровано, що оксалова кислота і її метаболіти збільшують інтенсивність оксидативного стресу, сприяючи утворенню вільних радикалів, які пошкоджують мембрани клітин, білки та ДНК, що може призвести до мітохондріальної дисфункції та порушення енергетичного метаболізму клітин [78]. Цей каскад пошкоджень, у свою чергу, сприяє розвитку запальної реакції та ІРП трансплантата [26].

Виконання додіалізної трансплантації нирки показало менший рівень ВФТ, а також зниження частоти субклінічного відторгнення та хронічної нефропатії трансплантата в посттрансплантаційному періоді [10, 79].

Низький рівень гемоглобіну також може сприяти гіпоксії тканин і підвищеній сприйнятливості до ІРП. Molnar зі співавторами продемонстрували, що порівняно з рівнем гемоглобіну 120-129 г/л, реципієнти з гемоглобіном 100-109 г/л мали на 25% вищий ризик ВФТ [75]. Проте в іншому дослідженні було виявлено, що ВФТ частіше визначалась у реципієнтів з рівнем гемоглобіну >135 г/л, що автори пов'язують зі збільшеним ризиком тромбоемболії [74].

Іншим вагомим та суперечливим фактором ризику ВФТ та несприятливих віддалених результатів трансплантації нирки є порушення метаболізму магнію у реципієнтів. Гіпомагніємія часто спостерігається після трансплантації та пов'язана із застосуванням інгібіторів кальциневрину. У нещодавньому дослідженні Hod зі співавторами, провели ретроспективний одноцентровий аналіз (2000–2013 рр., N = 726), щоб дослідити взаємозв'язок між гіпомагніємією та віддаленим результатом алотрансплантації у реципієнтів трансплантованої нирки [80]. Автори встановили, що для кожного збільшення Mg на 0,1 мг/дл, ШКФ зменшувалася на 1,1 мл/хв через 3 роки після трансплантації ($p < 0,01$) і на 1,5 мл/хв через 5 років після трансплантації. Встановлено, що середній рівень Mg крові $\geq 1,7$ мг/дл є незалежним предиктором ШКФ <60 мл/хв через 3 роки після трансплантації і, що гіпомагніємія від 1 до 12 місяців після трансплантації нирки пов'язана з кращою функцією алотрансплантата до 5 років після трансплантації [80]. В іншому дослідженні, Odler та співавтори показали, що для пацієнтів з дефіцитом магнію в крові характерний підвищений ризик розвитку інфекцій сечовивідних шляхів і вірусних інфекцій, що негативно впливає

на ВФТ [81], а Cheungpasitporn зі співавторами продемонстрували, що дефіцит магнію має діабетогенний ефект і є доведеним незалежним фактором ризику цукрового діабету після трансплантації [82]. В іншому дослідженні був встановлений зв'язок між вмістом магнію в сироватці крові та смертністю у реципієнтів після трансплантації нирки від серцево-судинних захворювань [83].

Ще одним метаболічним фактором, що впливає на функції ниркового трансплантата є сечова кислота. Так, Hagirian та співавтори продемонстрували зв'язок між рівнями сечової кислоти у сироватці крові та результатами алотрансплантації нирки, і дійшли висновків, що середній рівень сечової кислоти впродовж перших 6 місяців після трансплантації є незалежним предиктором довгострокової виживаності трансплантата та короткострокової функції трансплантата [84]. Як відомо, гіперурикемія може активувати РАС разом із пригніченням синтезу оксиду азоту в нирках, що призводить до медіального потовщення прегломерулярних артеріол, ниркової вазоконстрикції та підвищення системного артеріального тиску [85], що може впливати на ВФТ. З іншого боку, сечова кислота є ендogenousним молекулярним патерном, що пов'язаний з пошкодженням клітин, розвитком запалення та активацією прозапального інтерлейкіну-1 β і інтерлейкіну-18 [86].

Передопераційна м'язова слабкість також була незалежно асоційована з майже дворазовим підвищенням ризику розвитку ВФТ (OR 1,94; 95% ДІ 1,13–3,36), що може бути обумовлено передбачуваним зв'язком між підвищеними рівнями запальних цитокінів та порушенням функції трансплантата [76]. Крім того, специфічні генетичні варіації, такі як поліморфізм одного нуклеотиду TLR3 та варіанти генів, що кодують прооксидантні білки, зокрема алель NADPH оксидази p22(phox) 242T (CT+TT), були асоційовані з підвищеною частотою розвитку ВФТ [77]. Ці генетичні фактори можуть впливати на імунну відповідь або інші фізіологічні процеси, безпосередньо пов'язані з функціонуванням трансплантата.

Периопераційні детермінанти. Попри суттєві розбіжності даних і відсутність консенсусу щодо оптимальної тривалості холодової ішемії, безперечним є факт її суттєвого значення для розвитку ВФТ [6, 52, 73]. Дослідження Varba зі співавторами вперше продемонструвало, що кожна додаткова година холодової ішемії понад 18 годин збільшує ризик ВФТ на 10% [87]. Ці висновки були пізніше підтверджені Nieto-Ríos та інш., які визначили, що холодова ішемія понад 12 годин підвищує ризик ВФТ (OR 1,1; 95% ДІ 1,04–1,16) із подальшим зростанням ризику за тривалості 12–18 годин (OR 2,06; 95% ДІ 1,02–4,15) і максимальною частотою розвитку ВФТ за тривалості понад 18 годин (OR 3,38; 95% ДІ 1,57–7,27) [88]. У нещодавньому ретроспективному аналізі 25 831 пар нирок від одно-

го донора, трансплантованих із різницею холодової ішемії до 20 годин, 71% пар мали однакові результати щодо ВФТ [89]. У 16% випадків ВФТ спостерігалася лише в нирці з довшою холодовою ішемією, а в 13% — лише в нирці з коротшою. Аналіз пар із різними результатами показав, що довша тривалість холодової ішемії суттєво підвищувала ризик ВФТ. Однак у парах, де орган зазнавав перфузії, цей ризик був нижчим порівняно з таким з коротшою тривалістю холодової ішемії [78]. Автори дійшли висновку, що навіть незначне збільшення холодової ішемії підвищує ризик ВФТ, тоді як використання органної перфузії суттєво знижує негативний вплив пролонгованої холодової ішемії [89].

Крім абсолютної тривалості, вплив холодової ішемії залежить від типу донора. Повідомляється, що трансплантати від DBD донорів мають більшу толерантність до холодової ішемії порівняно з трансплантатами від DCD донорів [90, 91]. Проте навіть для DBD донорів з високим індексом донорського профілю нирки (KDPI >85%) тривалість холодової ішемії понад 22–24 години асоціюється з високим ризиком ВФТ [90, 92]. Слід зазначити, що результати досліджень з цього питання є суперечливими. Так, дослідження Lum зі співавторами демонструє найбільший вплив холодової ішемії на ризик ВФТ за KDPI >85% [92], тоді як Helantera та інші не визначили статистично значущого збільшення сприйнятливості до холодової ішемії нирок з високим індексом донорського профілю нирки [36]. Ці дані свідчать про те, що фактори, які впливають на ризик ВФТ, є більш комплексними і залежать від індивідуальних особливостей донора, реципієнта та технології зберігання органів.

На сьогодні є загальновідомим, що використання гіпотермічної машинної перфузії (ГМП) порівняно зі статичним холодним зберіганням, знижує частоту ВФТ нирки та забезпечує кращу виживаність трансплантата. В цьому контексті цікавими є дані, отримані в нещодавньому когортному ретроспективному дослідженні, проведеному у США. Результати дослідження демонструють що забезпечення температури перфузату в межах цільового діапазону 4–10 °C може вплинути на частоту ВФТ [93]. При проведенні однофакторного регресійного аналізу старший вік донора (OR 1,08, P = 0,002), вищий показник індексу профілю донора нирки (OR 1,03, P = 0,024) і температура перфузату понад 10 °C протягом перших 5-ти хвилин перфузії були достовірно пов'язані із затримкою функції трансплантата. Однак, за результатами мультифакторного регресійного аналізу виявлено, що лише вища температура розчину в ранньому періоді перфузії є незалежним предиктором ВФТ (OR 1,58, P = 0,005; OR 1,37, P = 0,08). Окрім того, ВФТ спостерігалася частіше за температури перфузату >10 °C проти T5 min <10 °C (OR 4,5, P = 0,006) [93].

За результатами великого ретроспективного дослідження Ahlmark зі співавторами, проведено-

го на підставі аналізу реєстрів Фінляндії та США (SRTR), встановлено що ВФТ та високий індекс профілю донора нирки були незалежними факторами ризику втрати трансплантата [HR 1,32 (95% ДІ 1,14–1,53), $p < 0,001$, і HR 1,01 на один бал (95% ДІ 1,01–1,01), $p < 0,001$ відповідно]. Слід зазначити, що тривалість періоду холодової ішемії, за результатами цього дослідження, не впливала на ризик втрати трансплантата. Зв'язок ВФТ із гіршою виживаністю НТ був сильнішим у разі трансплантації від маргінальних донорів [11].

ГМП є однією з найбільш перспективних технологій для збереження нирки від померлого донора, яка дозволяє знизити шкідливий вплив тривалої холодової ішемії [94]. Порівняно з традиційним статичним холодним зберіганням, використання ГМП зменшує ризик розвитку ВФТ та покращує загальні результати трансплантації [94, 95]. Нещодавній метааналіз 22 досліджень, що включав 4007 пацієнтів, продемонстрував, що використання ГМП значно знижує ймовірність розвитку ВФТ як для нирок від DBD донорів, так і від DCD донорів, незалежно від тривалості холодової ішемії [95].

Підтримка стабільної гемодинаміки під час трансплантації, особливо в момент реперфузії трансплантата, є ключовим фактором для запобігання ВФТ. Відомо, що артеріальна гіпотензія негативно впливає на перфузію трансплантата, зумовлюючи ІРП. Продемонстровано, що середній артеріальний тиск (САТ) нижче 110 мм рт. ст. перед трансплантацією удвічі підвищує ризик ВФТ (OR 2,2; 95% ДІ 1,1 – 4,33) [96]. За результатами Вайраї та інших, зниження САТ на кожні 5 мм рт. ст. протягом периопераційного періоду підвищує ризик ВФТ у 1,5 рази [97]. Гіпотензія < 55 mmHg протягом 5–10 хвилин майже удвічі підвищує ризик ВФТ, визначеної як відсутність адекватної редукції креатиніну ($< 30\%$) протягом перших двох днів після трансплантації (OR 2,41; 95% ДІ 1.65–3.53) [98].

Кардіальний індекс, показник, який характеризує ефективність роботи серця відносно площі поверхні тіла людини, є репрезентативними для ниркового кровотоку та може частково інтерпретувати фактичну ниркову перфузію [99]. Продемонстровано, що підвищений кардіальний індекс під час реперфузії трансплантата асоціюється з нижчим ризиком ВФТ. Зокрема, значення кардіального індексу на рівні $4,25$ л/хв/м² або вище під час реперфузії трансплантата достовірно знижує ризик ВФТ (OR 0,42; 95% ДІ 0,19 – 0,94) [99].

Неадекватний волемічний статус також є важливим фактором ризику ВФТ. Центральний венозний тиск (ЦВТ) менше 8 mmHg [100] та вище 11,7 mmHg [101] підвищує ймовірність розвитку ВФТ. Оптимальний ЦВТ у межах 8–12 mmHg сприяє зниженню ризику гіперперфузії та забезпечує трансплантату адекватний кровотік [101]. Крім того, об'єм гідратації та тип розчинів має бути адаптований до індивідуальних характеристик пацієнта;

недостатня гідратація (< 50 мл/кг) достовірно підвищує ризик ВФТ (OR 3,71; 95% ДІ 1,68; 8,61 [102]. Щодо вибору типу розчинів, то кристалоїди, зокрема розчин Рінгера чи плазмаліт, продемонстрували статистично значуще зниження ризику ВФТ порівняно з фізіологічним розчином [103, 104].

Методика анестезії під час трансплантації нирки впливає на гемодинамічну стабільність, перфузію трансплантата і, як наслідок, ризик розвитку ВФТ [102]. Загальна анестезія є найбільш поширеним підходом, де застосування інгаляційних анестетиків (ізофлуран, севофлуран) може зменшувати ІРП [105, 106]. Проте гіпотензія, викликана анестетиками, підвищує ризик ВФТ і вимагає ретельного контролю [107]. Комбіновані методики (загальна + регіонарна анестезія) були вивчені, але їх вплив на ризик ВФТ остаточно не встановлено. Деякі дослідження свідчать, що комбіновані спинально-епідуральні методи можуть бути успішно використані для трансплантації нирки та донорської нефректомії [108]. Інші дослідники визначають підвищений ризик ВФТ за застосування комбінованих методик (загальна + регіонарна анестезія) через більш виражену гемодинамічну нестабільність (OR 3,81; 95% ДІ 1,71; 9,19). Використання вазоактивних засобів, таких як фенілефрин або добутамін, може допомогти підтримувати адекватний артеріальний тиск, але вимагає обережного застосування через вплив на нирковий кровотік [107]. Продемонстровано, що застосування фенілефрину асоціювалось з вдвічі вищим ризиком ВФТ (OR 2,2; 95% ДІ 1.04–4.82) [96].

Слід зазначити, що окрім анестетиків та вазопресорів, периопераційне застосування інших нефротоксичних засобів, таких як імуносупресанти, антибіотики та анальгетики, може значно вплинути на ризик розвитку ВФТ. Зокрема, базиліксимаб асоціюється з підвищенням ризиком ВФТ (OR 3,34; 95% ДІ 1,14–10,48) через індуковану нефротоксичність та вивільнення цитокінів [102]. Інгібітори кальциневрину, такі як циклоспорин та такролімус, можуть також сприяти розвитку ВФТ завдяки своїм нефротоксичним властивостям [109]. Аміноглікозиди та ванкоміцин, особливо в комбінації з піперациліном-тазобактамом, можуть значно підвищити ризик розвитку нефропатії, що, в свою чергу, збільшує ймовірність виникнення ВФТ [109, 110]. Навпаки, периопераційне застосування дексметомідину знижує частоту розвитку ВФТ у разі трансплантації нирки від DCD донора (OR 0,41; 95% ДІ, 0,17–0,98) [111].

Таким чином, ретельне збалансування потенційних ризиків та переваг перитрансплантаційних втручань, є важливою складовою мінімізації ризику ВФТ.

Висновки. Наведений перелік неімуніопосередкованих детермінант ВФТ, складність патофізіологічних механізмів їх формування у донора і реципієнта, а також поєднання їх з периоперацій-

ними факторами, унеможливають формування уніфікованої моделі ВФТ. Очевидно, що така модель повинна вибудовуватись на принципах прецизійності.

Вкрай необхідним є удосконалення ранньої діагностики ВФТ, оскільки це обмежує можливість своєчасного та ефективного втручання. У цьому контексті розробка дефініції ВФТ є нагально важливим кроком.

Попри надзвичайно широкий спектр порушень, які є детермінантами неімунноопосередкованої ВФТ переважна більшість з них можуть бути модифікованими, що відкриває перспективи для суттєвого покращення трансплантаційної практики.

Таким чином, встановлення терапевтичних мішеней донора та адекватний вплив на них, модифікація підготовки трансплантата, мінімізація негативних впливів організму реципієнта на трансплантовану нирку, сукупно подовжать термін її ефективного функціонування.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів. Автори брали участь в супроводі пацієнтів в якості консультантів.

Джерела фінансування. Робота виконана в рамках НДР «Визначити імунологічні, запальні та

метаболічні детермінанти тривалості функціонування ниркового трансплантата та запропонувати способи його подовження» (номер держреєстрації 0124U003704).

Інформація про внесок кожного учасника.

М. Колесник: концептуалізація, збір та систематизація даних, коригування тексту та фінальне редагування рукопису;

Н. Степанова: концептуалізація, збір та систематизація даних, написання основного тексту, технічне редагування;

Л. Король: критичний аналіз наукових публікацій, внесення пропозицій щодо структури статті, рецензування рукопису;

І. Шіфріс: критичний аналіз наукових публікацій, внесення пропозицій щодо структури статті, рецензування рукопису;

Р. Зограб'ян: критичний аналіз наукових публікацій, внесення пропозицій щодо структури статті, рецензування рукопису;

О. Вороняк: критичний аналіз наукових публікацій, внесення пропозицій щодо структури статті, рецензування рукопису.

Усі автори погодили фінальну версію рукопису.

Література (References):

1. Ponticelli C, Reggiani F, Moroni G. Delayed Graft Function in Kidney Transplant: Risk Factors, Consequences and Prevention Strategies. *J Pers Med.* 2022;12(10):1557. doi: 10.3390/jpm12101557.
2. Andrian T, Siriteanu L, Covic AS, Ipate CA, Miron A, Morosanu C, et al. Non-Traditional Non-Immunological Risk Factors for Kidney Allograft Loss-Opinion. *J Clin Med.* 2023;12(6):2364. doi: 10.3390/jcm12062364.
3. Siedlecki A, Irish W, Brennan DC. Delayed graft function in the kidney transplant. *Am J Transplant.* 2011;11(11):2279-96. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03754.x.
4. Lasorsa F, Rutigliano M, Milella M, d'Amati A, Crocetto F, Pandolfo SD, et al. Ischemia-Reperfusion Injury in Kidney Transplantation: Mechanisms and Potential Therapeutic Targets. *Int J Mol Sci.*;25(8):4332. doi: 10.3390/ijms25084332.
5. Nieuwenhuijs-Moeke GJ, Pischke SE, Berger SP, Sanders JSF, Pol RA, Struys MMRF, et al. Ischemia and Reperfusion Injury in Kidney Transplantation: Relevant Mechanisms in Injury and Repair. *J Clin Med.* 2020;9(1):253. doi: 10.3390/jcm9010253.
6. Tirtayasa PMW, Situmorang GR, Duarsa GWK, Mahadita GW, Ghinorawa T, Myh E, et al. Risk factors of delayed graft function following living donor kidney transplantation: A meta-analysis. *Transpl Immunol.* 2024;86:102094. doi: 10.1016/j.trim.2024.102094.
7. Kim SG, Hong S, Lee H, Eum SH, Kim YS, Jin K, et al. Impact of delayed graft function on clinical outcomes in highly sensitized patients after deceased-donor kidney transplantation. *Korean J Transplant.* 2021;35(3):149-160. doi: 10.4285/kjt.21.0014.
8. Yarlagadda SG, Coca SG, Garg AX, Doshi M, Poggio E, Marcus RJ, et al. Marked variation in the definition and diagnosis of delayed graft function: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(9):2995-3003. doi: 10.1093/ndt/gfn158.
9. Castro Filho JBS, Pompeo JC, Machado RB, Gonçalves LFS, Bauer AC, Manfro RC. Delayed Graft Function Under the Microscope: Surveillance Biopsies in Kidney Transplantation. *Transpl Int.* 2022;35:10344. doi: 10.3389/ti.2022.10344.
10. Mallon DH, Summers DM, Bradley JA, Pettigrew GJ. Defining delayed graft function after renal transplantation: simplest is best. *Transplantation.* 2013;96(10):885-9. doi: 10.1097/TP.0b013e3182a19348.
11. Ahlmark A, Sallinen V, Eerola V, Lempinen M, Helanterä I. Characteristics of Delayed Graft Function and Long-Term Outcomes After Kidney Transplantation From Brain-Dead Donors: A Single-Center and Multicenter Registry-Based Retrospective Study. *Transpl Int.* 2024;37:12309. doi: 10.3389/ti.2024.12309.
12. Kurian SM, Stewart DE, Toll A, Checchi K, Case J, Marsh CL. Renal Function at Discharge Among Kidney Recipients Experiencing Delayed Graft

- Function and Its Associations With Long-term Outcomes. *Transplant Direct*. 2022;8(12):e1414. doi: 10.1097/TXD.0000000000001414.
13. *Decruyenaere P, Decruyenaere A, Peeters P, Vermassen F*. A Single-Center Comparison of 22 Competing Definitions of Delayed Graft Function After Kidney Transplantation. *Ann Transplant*. 2016;21:152-159. doi: 10.12659/aot.896117.
 14. *Akkina SK, Connaire JJ, Israni AK, Snyder JJ, Matas AJ, Kasiske BL*. Similar outcomes with different rates of delayed graft function may reflect center practice, not center performance. *Am J Transplant*. 2009;9(6):1460-6. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02651.x.
 15. *Ha NTT, Van Manh B, Dung NTT, Kien TQ, Van Duc N, Van DT, et al*. Long Hemodialysis Duration Predicts Delayed Graft Function in Renal Transplant Recipients From Living Donor: A Single-Center Study. *Transplant Proc*. 2021;53(5):1477-1483. doi: 10.1016/j.transproceed.2021.03.034.
 16. *Malyszko J, Lukaszyc E, Glowinska I, Durlak M*. Biomarkers of delayed graft function as a form of acute kidney injury in kidney transplantation. *Sci Rep*. 2015;5:11684. doi: 10.1038/srep11684.
 17. *Seja IA, Santoso B, Rasyid N, Situmorang GR*. Association of Postoperative Urinary Output in the First 24 Hours with Delayed Graft Function After Living and Deceased Donor Kidney Transplant: A Systematic Review. *Nephro-Urology Monthly*. 2022;14(1):e119447. doi: 10.5812/numonthly.119447.
 18. *Barreda Monteoliva P, Redondo-Pachón D, Miñambres García E, Rodrigo Calabria E*. Kidney transplant outcome of expanded criteria donors after circulatory death. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2021;S0211-6995(21)00104-1. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nefro.2021.01.014.
 19. *Kim DW, Tsapepas D, King KL, Husain SA, Corvino FA, Dillon A, et al*. Financial impact of delayed graft function in kidney transplantation. *Clin Transplant*. 2020;34(10):e14022. doi: 10.1111/ctr.14022.
 20. *Helfer MS, Pompeo JC, Costa ORS, Vicari AR, Ribeiro AR, Manfro RC*. Long-term effects of delayed graft function duration on function and survival of deceased donor kidney transplants. *J Bras Nefrol*. 2019;41(2):231-241. doi: 10.1590/2175-8239-jbn-2018-0065.
 21. *Lacquaniti A, Caccamo C, Salis P, Chirico V, Buemi A, Cernaro V, et al*. Delayed graft function and chronic allograft nephropathy: diagnostic and prognostic role of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Biomarkers*. 2016;21(4):371-8. doi: 10.3109/1354750X.2016.1141991.
 22. *Gaston RS, Fieberg A, Hunsicker L, Kasiske BL, Leduc R, Cosio FG, et al*. Late graft failure after kidney transplantation as the consequence of late versus early events. *Am J Transplant*. 2018;18(5):1158-1167. doi: 10.1111/ajt.14590.
 23. *Li MT, Ramakrishnan A, Yu M, Daniel E, Sandra V, Sanichar N, et al*. Effects of Delayed Graft Function on Transplant Outcomes: A Meta-analysis. *Transplant Direct*. 2023;9(2):e1433. doi: 10.1097/TXD.0000000000001433.
 24. *Zhao H, Alam A, Soo AP, George AJT, Ma D*. Ischemia-Reperfusion Injury Reduces Long Term Renal Graft Survival: Mechanism and Beyond. *EBioMedicine*. 2018;28:31-42. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.01.025.
 25. *Granger DN, Kvietys PR*. Reperfusion injury and reactive oxygen species: The evolution of a concept. *Redox Biol*. 2015;6:524-551. doi: 10.1016/j.redox.2015.08.020.
 26. *Rashid H, Jali A, Akhter MS, Abdi SAH*. Molecular Mechanisms of Oxidative Stress in Acute Kidney Injury: Targeting the Loci by Resveratrol. *Int J Mol Sci*. 2023;25(1):3. doi: 10.3390/ijms25010003.
 27. *Cardinal H, Dieudé M, Hébert MJ*. Endothelial Dysfunction in Kidney Transplantation. *Front Immunol*. 2018;9:1130. doi: 10.3389/fimmu.2018.01130.
 28. *Strandberg G, Öberg CM, Blom AM, Slivca O, Berglund D, Segelmark M, et al*. Prompt Thrombo-Inflammatory Response to Ischemia-Reperfusion Injury and Kidney Transplant Outcomes. *Kidney Int Rep*. 2023;8(12):2592-2602. doi: 10.1016/j.ekir.2023.09.025.
 29. *Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G, Ronco C, Zarbock A, Anders HJ*. Acute kidney injury. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):52. doi: 10.1038/s41572-021-00284-z.
 30. *Park S, Kang E, Park S, Kim YC, Han SS, Ha J, et al*. Metabolic Acidosis and Long-Term Clinical Outcomes in Kidney Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(6):1886-1897. doi: 10.1681/ASN.2016070793.
 31. *Schulte K, Püchel J, Schüssel K, Borzikowsky C, Kunzendorf U, Feldkamp T*. Effect of Sodium Bicarbonate in Kidney Transplant Recipients With Chronic Metabolic Acidosis. *Transplant Direct*. 2019;5(7):e464. doi: 10.1097/TXD.0000000000000910.
 32. *Mohebbi N, Ritter A, Wiegand A, Graf N, Dahdal S, Sidler D, et al*. Sodium bicarbonate for kidney transplant recipients with metabolic acidosis in Switzerland: a multicentre, randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401(10376):557-567. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02606-X.
 33. *Dayoub JC, Cortese F, Anžič A, Grum T, de Magalhães JP*. The effects of donor age on organ transplants: A review and implications for aging research. *Exp Gerontol*. 2018;110:230-240. doi: 10.1016/j.exger.2018.06.019.

34. Moreso F, Serón D, Gil-Vernet S, Riera L, Fulladosa X, Ramos R, et al. Donor age and delayed graft function as predictors of renal allograft survival in rejection-free patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(4):930-5. doi: 10.1093/ndt/14.4.930.
35. Padayachee S, Adam A, Fabian J. The impact of diabetes and hypertension on renal allograft survival-A single center study. *Curr Urol.* 2023;17(4):286-291. doi: 10.1097/CU9.0000000000000068.
36. Helanterä I, Ibrahim HN, Lempinen M, Finne P. Donor Age, Cold Ischemia Time, and Delayed Graft Function. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(6):813-821. doi: 10.2215/CJN.13711119.
37. Gallinat A, Feldkamp T, Schaffer R, Radünz S, Treckmann JW, Minor T, et al. Single-center experience with kidney transplantation using deceased donors older than 75 years. *Transplantation.* 2011;92(1):76-81. doi: 10.1097/TP.0b013e31821d2687.
38. Nassiri N, Kwan L, Bolagani A, Thomas AG, Sinacore J, Ronin M, Cooper M, Segev DL, Cecka JM, Veale JL. The "oldest and coldest" shipped living donor kidneys transplanted through kidney paired donation. *Am J Transplant.* 2020;20(1):137-144. doi: 10.1111/ajt.15527.
39. Elmer A, Rohrer ML, Benden C, Kr gel N, Beyeler F, Immer FF. Organ donation after circulatory death as compared with organ donation after brain death in Switzerland - an observational study. *Swiss Med Wkly.* 2022;152:w30139. doi: 10.4414/sm.w.2022.w30132.
40. Singh RP, Farney AC, Rogers J, Zuckerman J, Reeves-Daniel A, Hartmann E, et al. Kidney transplantation from donation after cardiac death donors: lack of impact of delayed graft function on post-transplant outcomes. *Clin Transplant.* 2011;25(2):255-64. doi: 10.1111/j.1399-0012.2010.01241.x.
41. Argani H. Expanded Criteria Donors. *Exp Clin Transplant.* 2022;20(Suppl 4):13-19. doi: 10.6002/ect.DonorSymp.2022.L13.
42. Zens TJ, Danobeitia JS, Levenson G, Chlebeck PJ, Zitur LJ, Redfield RR, et al. The impact of kidney donor profile index on delayed graft function and transplant outcomes: A single-center analysis. *Clin Transplant.* 2018;32(3):e13190. doi: 10.1111/ctr.13190.
43. Eccher A, Becker JU, Pagni F, Cazzaniga G, Rossi M, Gambaro G, et al. The Puzzle of Preimplantation Kidney Biopsy Decision-Making Process: The Pathologist Perspective. *Life (Basel).* 2024;14(2):254. doi: 10.3390/life14020254.
44. Liapis H, Gaut JP, Klein C, Bagnasco S, Kraus E, Farris AB 3rd, et al. Banff Histopathological Consensus Criteria for Preimplantation Kidney Biopsies. *Am J Transplant.* 2017;17(1):140-150. doi: 10.1111/ajt.13929.
45. Snoeijis MG, Boonstra LA, Buurman WA, Goldschmeding R, van Suylen RJ, van Heurn LW, et al. Histological assessment of pre-transplant kidney biopsies is reproducible and representative. *Histopathology.* 2010;56(2):198-202. doi: 10.1111/j.1365-2559.2009.03469.x.
46. Marletta S, Di Bella C, Catalano G, Mastrosimini MG, Becker J, Ernst A, et al. Pre-Implantation Kidney Biopsies in Extended Criteria Donors: From On Call to Expert Pathologist, from Conventional Microscope to Digital Pathology. *Crit Rev Oncog.* 2023;28(3):7-20. doi: 10.1615/CritRevOncog.2023049007.
47. Zоргdrager M, Krikke C, Hofker SH, Leuvenink HG, Pol RA. Multiple Renal Arteries in Kidney Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Transplant.* 2016;21:469-78. doi: 10.12659/aot.898748.
48. Fitzpatrick J, Chmelo J, Nambiar A, Fuge O, Page T, Sen G, et al. Recipient outcomes in total laparoscopic live donor nephrectomy with multiple renal vessels. *Urol Ann.* 2020 Jul-Sep;12(3):266-270. doi: 10.4103/UA.UA_96_19.
49. Kulkarni S, Wei G, Jiang W, Lopez LA, Parikh CR, Hall IE. Outcomes From Right Versus Left Deceased-Donor Kidney Transplants: A US National Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* 2020;75(5):725-735. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.08.018.
50. Wang L, Zhu L, Xie X, Wang H, Yin H, Fang C, et al. Long-term outcomes of laparoscopic versus open donor nephrectomy for kidney transplantation: a meta-analysis. *Am J Transl Res.* 2020 Oct 15;12(10):5993-6002.
51. Kourounis G, Tingle SJ, Hoather TJ, Thompson ER, Rogers A, Page T, et al. Robotic versus laparoscopic versus open nephrectomy for live kidney donors. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024;5(5):CD006124. doi: 10.1002/14651858.CD006124.pub3.
52. Willicombe M, Rizzello A, Goodall D, Papalois V, McLean AG, Taube D. Risk factors and outcomes of delayed graft function in renal transplant recipients receiving a steroid sparing immunosuppression protocol. *World J Transplant.* 2017;7(1):34-42. doi: 10.5500/wjt.v7.i1.34.
53. Joachim E, Gardezi AI, Chan MR, Shin JI, Astor BC, Waheed S. Association of Pre-Transplant Dialysis Modality and Post-Transplant Outcomes: A Meta-Analysis. *Perit Dial Int.* 2017;37(3):259-265. doi: 10.3747/pdi.2016.00011.
54. Doshi MD, Garg N, Reese PP, Parikh CR. Recipient risk factors associated with delayed graft function: a paired kidney analysis. *Transplantation.* 2011;91(6):666-71. doi: 10.1097/TP.0b013e318209f22b.
55. Levine M, Thomasson A, Aufhauser D, Redfield R, Abt P, Reese P. Gender Differences in Kidney Transplant Delayed Graft Function Are

- Independent of Donor-Recipient Size Mismatch [abstract]. *Am J Transplant.* 2015;15 (suppl 3). Available at: <https://atcmmeetingabstracts.com/abstract/gender-differences-in-kidney-transplant-delayed-graft-function-are-independent-of-donor-recipient-size-mismatch/>.
56. *Aufhauser DD Jr, Wang Z, Murken DR, Bhatti TR, Wang Y, Ge G, Redfield RR 3rd, et al.* Improved renal ischemia tolerance in females influences kidney transplantation outcomes. *J Clin Invest.* 2016;126(5):1968-77. doi: 10.1172/JCI184712.
 57. *Williams A, Richardson C, McCready J, Anderson B, Khalil K, Tahir S, et al.* Black Ethnicity is Not a Risk Factor for Mortality or Graft Loss After Kidney Transplant in the United Kingdom. *Exp Clin Transplant.* 2018;16(6):682-689. doi: 10.6002/ect.2018.0241.
 58. *Hakeem AR, Asthana S, Johnson R, Brown C, Ahmad N.* Impact of Asian and Black Donor and Recipient Ethnicity on the Outcomes After Deceased Donor Kidney Transplantation in the United Kingdom. *Transpl Int.* 2024;37:12605. doi: 10.3389/ti.2024.12605.
 59. *Chmielnicka K, Heleniak Z, Dębska-Ślizień A.* Dyslipidemia in Renal Transplant Recipients. *Transplantology.* 2022;3(2):188-199. doi: 10.3390/transplantology3020020.
 60. *Zhang Y, Yang J, Ye J, Guo Q, Wang W, Sun Y, et al.* Separate and combined associations of physical activity and obesity with lipid-related indices in non-diabetic and diabetic patients. *Lipids Health Dis.* 2019;18(1):49. doi: 10.1186/s12944-019-0987-6.
 61. *Tavori H, Rashid S, Fazio S.* On the function and homeostasis of PCSK9: reciprocal interaction with LDLR and additional lipid effects. *Atherosclerosis.* 2015;238(2):264-70. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.017.
 62. *Tory R, Sachs-Barrable K, Goshko CB, Hill JS, Wasan KM.* Tacrolimus-induced elevation in plasma triglyceride concentrations after administration to renal transplant patients is partially due to a decrease in lipoprotein lipase activity and plasma concentrations. *Transplantation.* 2009;88(1):62-8. doi: 10.1097/TP.0b013e3181aa7d04.
 63. *Ponticelli C, Citterio F.* Non-Immunologic Causes of Late Death-Censored Kidney Graft Failure: A Personalized Approach. *J Pers Med.* 2022;12(8):1271. doi: 10.3390/jpm12081271.
 64. *Jarrar F, Tennankore KK, Vinson AJ.* Combined Donor-Recipient Obesity and the Risk of Graft Loss After Kidney Transplantation. *Transpl Int.* 2022;35:10656. doi: 10.3389/ti.2022.10656.
 65. *Shi B, Ying T, Xu J, Wyburn K, Laurence J, Chadban SJ.* Obesity is Associated With Delayed Graft Function in Kidney Transplant Recipients: A Paired Kidney Analysis. *Transpl Int.* 2023;36:11107. doi: 10.3389/ti.2023.11107.
 66. *Molnar MZ, Kovesdy CP, Mucsi I, Bunnapradist S, Streja E, Krishnan M, Kalantar-Zadeh K.* Higher recipient body mass index is associated with post-transplant delayed kidney graft function. *Kidney Int.* 2011;80(2):218-24. doi: 10.1038/ki.2011.114.
 67. *Parekh J, Bostrom A, Feng S.* Diabetes mellitus: a risk factor for delayed graft function after deceased donor kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2010;10(2):298-303. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02936.x.
 68. *Alexandrou ME, Ferro CJ, Boletis I, Papagianni A, Sarafidis P.* Hypertension in kidney transplant recipients. *World J Transplant.* 2022;12(8):211-222. doi: 10.5500/wjt.v12.i8.211.
 69. *Yamani F, Cianfarini C, Batlle D.* Delayed Graft Function and the Renin-angiotensin System. *Transplantation.* 2024;108(6):1308-1318. doi: 10.1097/TP.0000000000004934.
 70. *Christianson A, Kaul H, Parsikia A, Chandolias N, Khanmoradi K, Zaki R.* Delayed Graft Function in Kidney Retransplantation: United Network for Organ Sharing Data With Linked Primary and Retransplant. *J Surg Res.* 2023;292:289-296. doi: 10.1016/j.jss.2023.07.033.
 71. *Lee H, Park Y, Ban TH, Song SH, Song SH, Yang J, et al;* Korean Organ Transplantation Registry Study Group. Synergistic impact of pre-sensitization and delayed graft function on allograft rejection in deceased donor kidney transplantation. *Sci Rep.* 2021;11(1):16095. doi: 10.1038/s41598-021-95327-6.
 72. *Post Hospers G, Visser WJ, Verhoeven JGHP, Laging M, Baart SJ, Mertens Zur Borg IRAM, et al.* Delayed Graft Function After Kidney Transplantation: The Role of Residual Diuresis and Waste Products, as Oxalic Acid and Its Precursors. *Transpl Int.* 2024;37:13218. doi: 10.3389/ti.2024.13218.
 73. *Jahn L, Rüster C, Schlosser M, Winkler Y, Foller S, Grimm MO, et al.* Rate, Factors, and Outcome of Delayed Graft Function After Kidney Transplantation of Deceased Donors. *Transplant Proc.* 2021;53(5):1454-1461. doi: 10.1016/j.transproceed.2021.01.006.
 74. *Ye BM, Hyeon JM, Kim SJ, Kim MJ, Kim SR, Kim IY, et al.* Analysis of Risk Factors for Delayed Graft Function After Kidney Transplantation. *Transplant Proc.* 2022;54(8):2154-2158. doi: 10.1016/j.transproceed.2022.07.014.
 75. *Molnar MZ, Kovesdy CP, Rosivall L, Bunnapradist S, Hoshino J, Streja E, et al.* Associations of pre-transplant anemia management with post-transplant delayed graft function in kidney transplant recipients. *Clin Transplant.* 2012;26(5):782-91. doi: 10.1111/j.1399-0012.2012.01598.x.
 76. *Garonzik-Wang JM, Govindan P, Grinnan JW, Liu M, Ali HM, Chakraborty A, et al.* Frailty and

- delayed graft function in kidney transplant recipients. *Arch Surg.* 2012;147(2):190-3. doi: 10.1001/archsurg.2011.1229.
77. *Huart J, Krzesinski JM, Jouret F.* Genetic susceptibility to delayed graft function following kidney transplantation: a systematic review of the literature. *Clin Kidney J.* 2018;11(4):586-596. doi: 10.1093/ckj/sfy020.
 78. *Stepanova N.* Oxalate Homeostasis in Non-Stone-Forming Chronic Kidney Disease: A Review of Key Findings and Perspectives. *Biomedicines.* 2023;11(6):1654. doi: 10.3390/biomedicines11061654.
 79. *Moura AF, Moura-Neto JA, Requião-Moura LR, Pacheco-Silva Á.* Preemptive kidney transplantation: why, when, and how? *J Bras Nefrol.* 2023;45(3):357-364. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2022-0085en.
 80. *Hod T, Isakov O, Patibandla BK, Christopher KB, Hershkoviz R, Schwartz IF, et al.* Posttransplantation Hypomagnesemia as a Predictor of Better Graft Function after Transplantation. *Kidney Blood Press Res.* 2020;45(6):982-995. doi: 10.1159/000510797.
 81. *Odler B, Deak AT, Pregartner G, Riedl R, Bozic J, Trummer C, et al.* Hypomagnesemia Is a Risk Factor for Infections after Kidney Transplantation: A Retrospective Cohort Analysis. *Nutrients.* 2021;13(4):1296. doi: 10.3390/nu13041296.
 82. *Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Harindhanavudhi T, Edmonds PJ, Erickson SB.* Hypomagnesemia linked to new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Endocr Res.* 2016;41(2):142-7. doi: 10.3109/07435800.2015.1094088.
 83. *Panthofer AM, Lyu B, Astor BC, Singh T, Aziz F, Mandelbrot D, Parajuli S, Mohamed M, Djamali A, Garg N.* Post-kidney transplant serum magnesium exhibits a U-shaped association with subsequent mortality: an observational cohort study. *Transpl Int.* 2021 Oct;34(10):1853-1861. doi: 10.1111/tri.13932.
 84. *Haririan A, Nogueira JM, Zandi-Nejad K, Aiyer R, Hurley H, Cooper M, et al.* The independent association between serum uric acid and graft outcomes after kidney transplantation. *Transplantation.* 2010;89(5):573-9. doi: 10.1097/TP.0b013e3181c73c18.
 85. *Imasuen UJ, Swanson KJ, Parajuli S.* Serum uric acid levels in kidney transplant recipients: A cause for concern? A review of recent literature. *Transplantation Reviews (Orlando, Fla.).* 2023;37(3):100775. doi: 10.1016/j.trre.2023.100775.
 86. *Isaka Y, Takabatake Y, Takahashi A, Saitoh T, Yoshimori T.* Hyperuricemia-induced inflammatory and kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(6):890-6. doi: 10.1093/ndt/gfv024.
 87. *Barba J, Zudaire JJ, Robles JE, Tienza A, Rosell D, Berián JM, et al.* ¿Existe un intervalo de tiempo de isquemia fría seguro para el injerto renal? [Is there a safe cold ischemia time interval for the renal graft?]. *Actas Urol Esp.* 2011;35(8):475-80. Spanish. doi: 10.1016/j.acuro.2011.03.005.
 88. *Nieto-Ríos JF, Ochoa-García CL, Serna-Campuzano A, Benavides-Hermosa B, Calderón-Puentes LL, Aristizabal-Alzate A, et al.* Time of Cold Ischemia and Delayed Graft Function in a Cohort of Renal Transplant Patients in a Reference Center. *Indian J Nephrol.* 2019;29(1):8-14. doi: 10.4103/ijn.IJN_162_18.
 89. *Husain SA, Khanna S, Yu M, Adler JT, Cron DC, King KL, et al.* Cold Ischemia Time and Delayed Graft Function in Kidney Transplantation: A Paired Kidney Analysis. *Transplantation.* 2024;108(9):e245-e253. doi: 10.1097/TP.0000000000005006.
 90. *Peters-Sengers H, Houtzager JHE, Idu MM, Heemskerk MBA, van Heurn ELW, Homan van der Heide JJ, et al.* Impact of Cold Ischemia Time on Outcomes of Deceased Donor Kidney Transplantation: An Analysis of a National Registry. *Transplant Direct.* 2019;5(5):e448. doi: 10.1097/TXD.0000000000000888.
 91. *Luo Y, Dong Z, Hu X, Tang Z, Zhang J, Deng W, et al.* Donor Death Category Is an Effect Modifier Between Cold Ischemia Time and Post-transplant Graft Function in Deceased-Donor Kidney Transplant Recipients. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:743085. doi: 10.3389/fmed.2021.743085.
 92. *Lum EL, Homkrais P, Abdalla B, Danovitch GM, Bunnapradist S.* Cold Ischemia Time, Kidney Donor Profile Index, and Kidney Transplant Outcomes: A Cohort Study. *Kidney Med.* 2022;5(1):100570. doi: 10.1016/j.xkme.2022.100570.
 93. *Sweet AL, Connelly CR, Dewey EN, Scott DL.* The Effect of Perfusate Temperature on Delayed Graft Function in Deceased Donor Renal Transplantation. *Prog Transplant.* 2023;33(4):341-347. doi: 10.1177/15269248231212920.
 94. *Axelsson M, Lindnér P, Pehrsson NG, Baid-Agrawal S.* Long and Short-Term Effects of Hypothermic Machine Perfusion vs. Cold Storage on Transplanted Kidneys from Expanded Criteria Donors-A Matched Comparison Study. *J Clin Med.* 2023;12(17):5531. doi: 10.3390/jcm12175531.
 95. *Tingle SJ, Thompson ER, Figueiredo RS, Moir JA, Goodfellow M, Talbot D, et al.* Normothermic and hypothermic machine perfusion preservation versus static cold storage for deceased donor kidney transplantation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024;7(7):CD011671. doi: 10.1002/14651858.CD011671.pub3.
 96. *Mendez NV, Raveh Y, Livingstone JJ, Ciancio G, Guerra G, Burke Iii GW, et al.* Perioperative risk fac-

- tors associated with delayed graft function following deceased donor kidney transplantation: A retrospective, single center study. *World J Transplant.* 2021;11(4):114-128. doi: 10.5500/wjt.v11.i4.114.
97. *Bajpai D, Muthukumar T.* Post-Transplant Hypotension in Kidney Recipients-Vasopressin to the Rescue? *Kidney Int Rep.* 2022;7(6):1161-1164. doi: 10.1016/j.ekir.2022.05.001.
98. *Sicova M, McGinn R, Emerson S, Perez P, Gonzalez R, Li Y, et al.* Association of Intraoperative Hypotension With Delayed Graft Function Following Kidney Transplant: A Single Centre Retrospective Cohort Study. *Clin Transplant.* 2024;38(10):e70000. doi: 10.1111/ctr.70000.
99. *Lin PT, Lin KJ, Pan PY, Chu SH, Chiang YJ, Lin CT, et al.* Intraoperative Hemodynamic Parameters Associated With Delayed Graft Function in Kidney Transplant Patients. *Transplant Proc.* 2023;55(4):727-732. doi: 10.1016/j.transproceed.2023.03.050.
100. *Campos L, Parada B, Furriel F, Castelo D, Moreira P, Mota A.* Do intraoperative hemodynamic factors of the recipient influence renal graft function? *Transplant Proc.* 2012;44(6):1800-3. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.05.042.
101. *Ahn H, Bang JB.* Intraoperative central venous pressures related to early graft function in deceased donor kidney transplant recipients with low immunological risks. *Sci Rep.* 2024;14(1):24505. doi: 10.1038/s41598-024-75474-2.
102. *Freitas MHB, Lima LC, Couceiro TCM, Silva WBD, Andrade JM, Freitas MHB.* Perioperative factors associated with delayed graft function in renal transplant patients. *J Bras Nefrol.* 2018;40(4):360-365. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0020.
103. *Chang T, Shih MC, Wu YL, Wu TT, Yang JT, Wu CY.* Comparative efficacy of balanced crystalloids versus 0.9% saline on delayed graft function and perioperative outcomes in kidney transplantation: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Anaesth.* 2024;133(6):1173-1182. doi: 10.1016/j.bja.2024.08.008.
104. *Collins MG, Fahim MA, Pascoe EM, Hawley CM, Johnson DW, Varghese J, et al;* BEST-Fluids Investigators; Australasian Kidney Trials Network. Balanced crystalloid solution versus saline in deceased donor kidney transplantation (BEST-Fluids): a pragmatic, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2023;402(10396):105-117. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00642-6.
105. *Calixto-Flores A, Moreno-Arias JA.* Effect of Intravenous Total Anesthesia on Hemodynamic Changes in Renal Transplant. *Transplant Proc.* 2020;52(4):1106-1109. doi: 10.1016/j.transproceed.2020.02.012.
106. *Aditianingsih D, Sukmono B, Agung TA, Kartolo WY, Adiwongso ES, Mochtar CA.* Comparison of the Effects of Target-Controlled Infusion of Propofol and Sevoflurane as Maintenance of Anesthesia on Hemodynamic Profile in Kidney Transplantation. *Anesthesiol Res Pract.* 2019;2019:5629371. doi: 10.1155/2019/5629371.
107. *Kim H, Jung H.* Considerations regarding anesthesia for renal transplantation. *Anesth Pain Med (Seoul).* 2024;19(1):5-11. doi: 10.17085/apm.23153.
108. *Ander M, Mugve N, Crouch C, Kassel C, Fukazawa K, Izaak R, et al.* Regional anesthesia for transplantation surgery - A white paper part 1: Thoracic transplantation surgery. *Clin Transplant.* 2023;37(8):e15043. doi: 10.1111/ctr.15043.
109. *Brauer RB, Marx T, Ulm K, Stangl MJ.* Effect of perioperative administration of a drug regimen on the primary function of human renal allografts. *Transplant Proc.* 2010;42(5):1523-5. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.01.057.
110. *Bamgbola O.* Review of vancomycin-induced renal toxicity: an update. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2016;7(3):136-47. doi: 10.1177/2042018816638223.
111. *Shan XS, Hu LK, Wang Y, Liu HY, Chen J, Meng XW, et al.* Effect of Perioperative Dexmedetomidine on Delayed Graft Function Following a Donation-After-Cardiac-Death Kidney Transplant: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2022;5(6):e2215217. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.15217.