

ПОВРЕЖДЕНИЕ И ЗАЩИТА ДОНОРСКОГО СЕРДЦА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕЕ РЕШЕНИЯ

Храмых Т.П.¹, Ипатова А.С.¹

1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Храмых Татьяна Петровна, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой топографической анатомии и оперативной хирургии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, 644099, г. Омск, ул. Партизанская, 20. khramykh@yandex.ru

Резюме

Трансплантация сердца является золотым стандартом лечения терминальной стадии сердечной недостаточности, однако одной из основных проблем современной клинической трансплантологии является дефицит донорских органов. При этом только незначительная часть сердец остается пригодной для пересадки. Данные обстоятельства вынуждают использовать «скомпрометированные» органы от доноров с расширенными критериями и требуют совершенствования методов сохранения органов путем создания новых консервирующих растворов, улучшения состава уже имеющихся, внедрения в клиническую практику аппаратной перфузии и современных достижений биомедицинской инженерии. Цель обзора – осветить современное состояние и перспективы решения проблемы повреждения и защиты донорского сердца с целью оптимизации трансплантации этого органа.

Существующие на сегодняшний день технологии консервации донорских органов достигли высокого уровня и позволяют относительно безопасно выключать сердце из кровообращения на срок до 2–3 ч и консервировать его на срок до 4–6 ч. Это становится возможным, отчасти, благодаря используемым в трансплантологии консервирующим растворам, обеспечивающим сохранение донорских органов в оптимальных условиях.

Описаны клинические случаи длительной (более 6 часов) холодовой ишемии с последующей успешной трансплантацией донорского сердца, однако вопрос о “безопасной” длительности холодовой ишемии по-прежнему остается открытым.

Все чаще появляются публикации, посвященные кардиопротективным свойствам монооксида углерода (CO), ингибиторов некроптоза, сероводорода (H₂S), перокси-редоксина-6 (Prx6), а также стволовых клеток и противовоспалительных агентов.

Несмотря на то, что широко применяемая в трансплантологии холодовая консервация остается одним из самых простых и доступных методов сохранения донорских органов, огромное значение имеет соблюдение температурного режима от 4 до 8°C, что в действительности не всегда оказывается возможным. Система SherpaPak™, разработанная компанией Paragonix Technologies (Массачусетс, США), смогла нивелировать недостатки стандартной техники транспортировки донорских органов.

Результаты исследований патофизиологического аспекта ишемического и реперфузионного повреждения привели к изменению концепции консервации органов и переходу от статического холодowego хранения к нормотермической аппаратной перфузии донорского сердца обогащенной кислородом аутокровью, сделав возможным не только сохранение, но и повышение качества трансплантата путем его «лечения» и «реабилитации».

Ключевые слова: сохранение донорского сердца, холодовая ишемия, консервирующие растворы, аппаратная перфузия, стволовые клетки

Введение

Несмотря на современные технологические достижения и создание новых поколений вспомогательных устройств для желудочков сердца, обеспечивающих поддержание его насосной функции, трансплантация сердца остается золотым стандартом лечения терминальной стадии сердечной недостаточности [41]. Однако одной из основных проблем современной клинической трансплантологии остается дефицит донорских органов [16]. Так, например, в США каждые 10 минут в лист ожидания добавляется один пациент, а за 2019 год всего было зарегистрировано около 112 тыс. пациентов, ожидающих пересадку того или иного органа. При этом более 7000 пациентов умерли, так и не дождавшись «своего» органа [10]. В Великобритании из 750 000 пациентов, нуждающихся в трансплантации сердца, только 0,02% получают ее. В Канаде годовая смертность пациентов, ожидающих трансплантацию сердца, за последние 10 лет составила 16% [11].

На сегодняшний день доказано, что главными факторами, определяющими

успех трансплантации, помимо возраста донора, являются длительность временного периода от момента изъятия донорского органа до его пересадки и степень повреждения трансплантата в период ишемии и после реперфузии [14, 16, 41]. По статистике 7 из 10 сердец оказываются непригодными для пересадки из-за их неадекватного хранения и длительной ишемии. В то же время, уменьшение ишемии на 1 час снижает риск смерти в первый год после трансплантации на 25% и увеличивает выживаемость на 2,2 года [11, 14].

Данные обстоятельства привели к тому, что в настоящее время подходы к достижению успешной трансплантации немного изменились. Если раньше фокус был направлен на оптимизацию иммуносупрессивной терапии для подавления реакции отторжения трансплантата, возникающей в организме реципиента, и на увеличение продолжительности его жизни, то сейчас акцент сделан на максимально возможном сохранении органа на донорском этапе путем создания новых консервирующих растворов, усовершенствования состава уже имеющихся, а

также путем активного внедрения в клиническую практику аппаратной (машинной) перфузии донорских органов и современных достижений биомедицинской инженерии [15].

Таким образом, рост числа пациентов, нуждающихся в трансплантации, на фоне имеющегося дефицита донорских органов, требует создания наиболее совершенных технологий их консервации.

Основная часть

Нарушение нормального кровотока и несоответствие потребности и доставки кислорода к тканям сердца, возникающие при изъятии органа, на фоне ишемии запускают каскад патологических реакций, приводящих к образованию активных форм кислорода (АФК) и нарушению целостности метаболически активных тканей. Восстановление тока крови (реперфузия), насыщенной кислородом, к ишемизированным тканям приводит к еще большему росту уровня АФК, развитию окислительного стресса и усугублению поражения тканей миокарда [16].

Существующие на сегодняшний день технологии консервации донорских органов достигли высокого уровня и позволяют относительно безопасно выключать сердце из кровообращения на срок до 2–3 ч и консервировать его на срок до 4–6 ч [16]. Это становится возможным, отчасти, благодаря используемым в трансплантологии консервирующим растворам, обеспечивающим сохранение донорских органов в оптимальных условиях. При этом каждый их известных в настоящее время растворов обладает своим уникальным составом, а также определенными преимуществами и недостатками.

Консервирующие растворы

В клинической практике для консервации донорских органов широко применяется раствор «Кустодиол», разработанный Х. Бретшнайдером еще в 70-х гг. прошлого века. Состав раствора приближен к составу внутриклеточной среды по содержанию ионов кальция и натрия (Na^+ 15 ммоль/л; Ca^{2+} 0,015 ммоль/л), что является несомненным его достоинством [12,15]. Однако проведенные сотрудниками Национального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова и Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова исследования кардиопротективной эффективности Кустодиола на модели гетеротопической трансплантации сердца крысы в условиях 2-часовой холодовой ишемии миокарда показали довольно слабые защитные свойства раствора – размер необратимого повреждения миокарда составил более 75 %. [16].

Еще один известный раствор «Euro-Collins» также является внутриклеточным, но отличается высокой концентрацией глюкозы, ионов калия и наличием в составе сочетания фосфатной и бикарбонатной буферных систем. Хотя глюкоза и является единственным энергетическим субстратом для клетки, ее высокие концентрации в консервирующих растворах способствуют активации анаэробного гликолиза в кардиомиоцитах и накоплению лактата, оказывая повреждающее действие [15].

Внутриклеточный раствор Висконсинского университета, содержащий гидроксипроксиэтилкрахмал – компонент, снижающий выраженность внутриклеточного отека, также широко применяется в зарубежной практике, однако имеет один весомый недостаток - высокий уровень калия (125 ммоль/л), частая причина развития «калиевых некрозов» [15].

Раствор «Celsior», содержащий 100 ммоль/л ионов Na⁺ (является внеклеточным) и содержит лактобионат, глутатион и глутамат, защищающие кардиомиоциты от гипоксии, возникающей при ишемии миокарда [15].

Несмотря на большое количество исследований, посвященных сравнению эффективности используемых в настоящее время консервирующих растворов, определить значимое превосходство одних растворов над другими не представляется возможным. Ряд экспериментальных исследований показывают преимущество внеклеточных растворов над внутриклеточными. В то же время есть исследования, указывающие на преимущество внутриклеточных растворов над внеклеточными. При использовании в качестве консервирующего раствора «Кустодиол», как правило, отмечается меньшая выраженность дегенеративного и воспалительного процессов в миокарде, по сравнению с Celsior [15].

В клинической практике сравнить эффективность консервирующих растворов оказывается еще более сложным, так как помимо кардиопротективных свойств растворов на результат трансплантации оказывает влияние большое количество других, внешних и внутренних факторов.

Традиционное холодное хранение с использованием консервирующих растворов является основным методом консервации донорских органов [23]. Несмотря на то, что многие исследования показали, что холодная ишемия миокарда более 4 часов значительно увеличивает риск летальности у реципиентов, описаны клинические случаи гораздо более длительной холодной ишемии с последующей успешной трансплантацией донорского сердца [1, 14]. Так,

например, в "НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» было проведено сравнение результатов трансплантации сердца с холодной ишемией трансплантата менее 5 часов и трансплантации сердца с длительной холодной ишемией (более 5 часов). В ходе исследования было обнаружено, что сократительная активность длительно ишемизированного сердца в послеоперационном периоде значительно не пострадала [13, 14]. Более того, исследования, проведенные О.В. Каменской, И.Ю. Логиновой и др. в том же исследовательском центре, показали, что длительность холодной ишемии трансплантата (210 (175–340) мин) не оказала отрицательного влияния на результаты ортотопической трансплантации в отдаленном периоде наблюдения - изучаемая группа реципиентов характеризовалась высокой выживаемостью и высокой толерантностью к физическим нагрузкам [13]. Данные результаты подтверждаются и исследованиями Gaffey AC, et al., в ходе которых, после проведенных более 25000 ортотопических трансплантаций, был сделан вывод об отсутствии влияния времени холодной ишемии трансплантата на 1- и 5-летнюю выживаемость [13].

Интересным является и тот факт, что госпитальная летальность после проведенных трансплантаций определяется в большей степени тяжестью предтрансплантационного состояния реципиента, а не длительностью холодной ишемии трансплантата [13]. В частности, имеются данные о влиянии возраста донора на результат трансплантации. При пожилом возрасте донора не рекомендуется длительная консервация сердца более 4 часов (более 5,5 часа по данным других авторов) [1, 36], так как из-за возрастных изменений сердце может быть особенно восприимчивым к гипоксическому и реперфузионному повреждению

и имеет меньшую способность к регенерации [1,13].

Таким образом, использование донорских сердец с длительной холодовой ишемией может позволить значительно увеличить количество трансплантаций и снизить уровень летальности среди реципиентов, включенных в лист ожидания. Однако различные способы консервации, неоднородная структура реципиентов, а также сравнительно небольшое количество клинических испытаний оставляют, по-прежнему, открытым вопрос о “безопасной” длительности холодовой ишемии [13].

В отечественной и зарубежной литературе все чаще появляются публикации, посвященные органопротективным свойствам монооксида углерода (СО), который способен уменьшать негативные последствия повреждения миокарда после длительной холодовой ишемии, а также улучшать физиологические показатели сердечного трансплантата [12, 26, 40]. Сотрудниками института биофизики клетки РАН и НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова было проведено исследование, посвященное оценке сохранности миокарда крысы и изолированного сердца барана после пролонгированной 24-часовой гипотермической консервации под давлением газовой смеси на основе монооксида углерода (СО). В состав используемой газовой смеси, помимо монооксида углерода, был включен кислород (соотношение 4:3 соответственно), как фактор с доказанной способностью снижения ишемического и реперфузионного повреждения, патологических процессов в миокарде. Кроме того, пересаживаемый орган предварительно отмывали от крови консервирующими растворами с целью исключения токсического эффекта СО - нарушения доставки кислорода к тканям, возникающего при

связывании этого газа с гемоглобином крови [12].

Уникальность данного исследования состояла, во-первых, во времени консервации сердца (24 часа), что в четыре раза превышает максимально разрешенные сроки стандартного холодового хранения в консервирующих растворах, а во-вторых, в использовании в эксперименте, помимо сердца крысы, изолированного сердца крупного лабораторного животного (барана), сопоставимому по размеру и массе с сердцем человека (220-300 г). Последнее позволило оценить перспективы использования СО в клинической практике. В ходе эксперимента было показано, что консервация газовой смесью на основе монооксида углерода под давлением 6 атм. способна обеспечить эффективное восстановление сократительной активности изолированного сердца крысы после 24-часового хранения. Продолжительность работы сердца на стенде после реперфузии не отличалась от контроля, зоны поврежденного миокарда при окрашивании трифенилтетразолием хлоридом отсутствовали. Положительные результаты были получены и на модели изолированного сердца барана: сократительная активность сердец после начала перфузии во всех экспериментах была восстановлена самостоятельно, при этом миокард сохранял нормальную структуру ткани, а возникшие в ходе ишемии и реперфузии повреждения трансплантата можно было оценить как умеренные [12].

Полученные данные подтверждают перспективность предлагаемого подхода для пролонгации хранения сердца человека и возможность рассматривать газовую консервацию в качестве нового метода хранения и транспортировки донорского органа, метода, сопоставимого

по стоимости с классической статической холодной консервацией, но при этом существенно более эффективного.

Имеются данные о возможности использования в качестве кардиопротекторов высокоактивных и низкотоксичных ингибиторов некроптоза — некросульфонида (NSA) и некростатина-1s (Nec-1s), способных подавлять гибель клеток путем воздействия на определенные молекулярные мишени [10, 22, 39].

Дмитриевым Ю. В., Минасян С. М. и др. были проведены исследования на крысах-самцах, которым за 1 час до эксперимента вводились внутривентриально в дозе 1,65 мг/кг NSA и Nec-1s с последующим изъятием сердца, его 8-часовой ишемией в условиях гипотермии при 4 °С, последующей реперфузией и выполнением гистологической оценки объема некроза миокарда [10].

В ходе исследования было выявлено, что более низкие размеры некроза миокарда и лучшие показатели внутрисердечной гемодинамики, по сравнению с контролем, наблюдались в группах некросульфонида и некростатина-1s. Кроме того, в период реперфузии в этих же группах регистрировались более высокие значения пульсового внутрижелудочкового давления и скорости коронарного потока, а также более низкое диастолическое внутрижелудочковое давление.

Таким образом, кардиопротективное действие ингибиторов некроптоза способствует лучшей выживаемости клеток сердечного трансплантата, лучшему морфофункциональному состоянию миокарда и меньшей лейкоцитарной инфильтрации, что может в дальнейшем быть использовано не только в экспериментальной, но и в клинической практике [1, 10, 52].

На сегодняшний день в качестве потенциального компонента растворов для прекондиционирования сердечного трансплантата может быть рассмотрен пероксиредоксин-6 (Prx6) — многофункциональный антиоксидантный фермент из семейства пероксиредоксинов, способный значительно снижать уровень АФК в ишемизированных тканях, а значит участвовать в борьбе с окислительным стрессом, ключевым звеном патогенеза ишемического и реперфузионного повреждения [17, 45]. Однако синтезируемого в ишемизированных тканях собственного эндогенного Prx6 для этого недостаточно, что указывает на необходимость использования экзогенного рекомбинантного Prx6 человека [16, 44].

Данные, полученные Н.В. Грудининым, В.К. Богдановым, М.Г. Шаратовым и др. при экспериментальных исследованиях с использованием методики гетеротопической трансплантации сердца крысы, свидетельствовали об эффективности антиоксидантной защиты рекомбинантного Prx6, вводимого на этапе реперфузии: в исследуемой группе животных-реципиентов наблюдалась лучшая сократимость миокарда и более низкие концентрации тропонина I, по сравнению с контрольной группой. Все это требует дальнейшего изучения возможности использования Prx6 в трансплантологии с целью улучшения сохранности донорских органов [16].

Имеются данные о кардиопротективных эффектах сероводорода (H₂S), способных значительно улучшать сохранность сердечного трансплантата в условиях глобальной ишемии [27]. Образующийся в организме эндогенный H₂S играет важную роль в регуляции сосудистого тонуса и уровня артериального давления. Кроме того, H₂S способен повышать выработку АТФ митохондриями в условиях гипоксии, подавлять развитие

окислительного стресса и уменьшать выраженность воспаления в клетках, в том числе и в кардиомиоцитах [21, 55]. Данные свойства H_2S являются особенно ценными для защиты миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения. Ertugrul I.A., van Suylen V., Damman K. и др. были проведены исследования, посвященные оценке кардиопротективного действия сероводорода в условиях тотальной ишемии, на модели изолированного сердца крысы. В качестве «донора» H_2S использовали гидросульфид натрия ($NaHS$), который вводили в перфузат. Анализ полученных результатов показал, что кондиционирование сердец с использованием H_2S характеризовалось более низким уровнем креатинфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и меньшими размерами некроза миокарда по сравнению с контролем. Измерение уровня супероксиддисмутазы, маркера окислительного стресса, показало более высокий уровень данного вещества в группе с H_2S . Показатели сократительной активности миокарда левого желудочка также оказались значительно лучше в исследуемой группе [24].

Основываясь на результатах экспериментальных исследований, свидетельствующих о наличии у H_2S выраженных кардиопротективных эффектов, следует предположить о возможном использовании сероводорода для сохранения донорских сердец в клинической практике.

Несмотря на то, что широко применяемая в трансплантологии холодовая консервация остается одним из самых простых и доступных методов сохранения донорских органов, имеется ряд важных аспектов и условий, соблюдение которых определяет успех трансплантации. Так, например, огромное значение имеет соблюдение температурного режима от 4

до 8 °С, а также химический состав и характеристики консервирующего раствора. Гипотермия замедляет скорость метаболических реакций и процесс разрушения внутриклеточных ферментов, а температурный диапазон от 4 до 8 °С признан наиболее оптимальным для должного сохранения органа и его функции в посттрансплантационном периоде и предотвращения возникновения холодовых травм [41].

Однако в действительности строгое соблюдение температурного режима при транспортировке донорских органов оказывается затруднительным, что, согласно некоторым данным, зачастую приводит к охлаждению органов до 2 °С и ниже. Последнее значительно увеличивает риск холодового повреждения органа и становится причиной несостоятельности трансплантата. Кроме того, использование для транспортировки донорских органов стандартной техники «трех пакетов» часто сопровождается появлением и ростом микробной флоры в консервирующих растворах, что влечет за собой развитие инфекционных осложнений в посттрансплантационном периоде [51].

Система SherpaPak™, разработанная компанией Paragonix Technologies (Массачусетс, США), смогла решить данные проблемы и нивелировать недостатки стандартной техники транспортировки донорских органов, обеспечив, тем самым, оптимальные условия для их сохранения. Клинические испытания, проведенные Radakovic D, Karimli S, Penov K, Schade I и др. подтвердили эффективность и безопасность использования данной системы в повседневной практике. SherpaPak™ способна поддерживать температуру органа в диапазоне 4–8 °С, несмотря на изменения температуры окружающей среды, за счет наруж-

ного герметичного контейнера с охлаждаемыми элементами и специального регистратора данных, отслеживающего и отображающего температуру раствора, в котором хранится сердце во время транспортировки [37]. Герметичность и стерильность системы SherpaPak™ (наличие в устройстве одноразовой стерильной упаковки) обеспечивают низкий риск заражения донорских органов, что подтверждается отсутствием бактериальных культур, таких как *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterococcus faecium*, в посевах крови, взятых в течение 30 дней после трансплантации у реципиентов в группе SherpaPak™. Более того, органы, транспортируемые с помощью данного устройства, имели оптимальные функциональные показатели в периоперационном периоде [41].

Таким образом, гипотермическая система для консервации и транспортировки донорских органов SherpaPak™ можно считать одним из наиболее эффективных и перспективных методов сохранения сердечных трансплантатов [38, 41].

Аппаратная перфузия донорских органов

Поиск решений проблемы дефицита донорских органов привел к тому, что еще в начале 21 века были изменены принципы селекции доноров и в качестве альтернативных источников органов стали рассматриваться «доноры с расширенными критериями», доля которых в настоящее время прогрессивно увеличивается [10, 11, 15]. Развитие современных перфузионных технологий и активное внедрение в клиническую практику аппаратной перфузии позволило использовать такие органы, обеспечивая их надежное сохранение.

Изменения концепции и принципов консервации донорских органов, а именно, постепенный переход от статического холодного хранения к аппаратной перфузии, произошли отчасти и благодаря имеющимся на сегодняшний день результатам исследований патофизиологического аспекта ишемического и реперфузионного повреждения [10]. Так, например, большое значение придается феномену "no-reflow", связанному с происходящей в условиях ишемии активацией адгезии лейкоцитов к эндотелию сосудистой стенки и последующим возникновением окклюзии микроциркуляторного русла. Постоянный поток раствора через орган, осуществляемый при аппаратной перфузии, способствует разрыву связей между лейкоцитами и эндотелием, «вымыванию» медиаторов воспаления и предотвращению иммуноклеточной инфильтрации паренхимы органа, что, в конечном итоге, значительно снижает вероятность развития описанного феномена после запуска кровотока в организме реципиента [10, 20]. Возникающие в результате ишемии повреждение гликокаликса и недостаток эндотелиального релаксирующего фактора (NO) обуславливают развитие отека сосудистой стенки и выраженной вазоконстрикции, а в конечном итоге – и нарушение микроциркуляции. При аппаратной перфузии, под действием перфузионного потока, происходит формирование «энергии сдвига» в цитоскелете эндотелия, что стимулирует выработку NO. Последний, в свою очередь, тормозит агрегацию тромбоцитов и синтез факторов адгезии, защищая микроциркуляторное русло и предотвращая развитие реперфузионной травмы [10, 18, 19]. Возможность включения в состав перфузионного раствора фибринолитиков и антикоагулянтов в условиях аппаратной перфузии также является достоинством

данного метода и имеет большое значение для предотвращения тромбоза микрососудов и защиты трансплантата от ишемического и реперфузионного повреждения.

Имеется значительное количество исследований, свидетельствующих об улучшении качества трансплантата после применения аппаратной перфузии [15]. С.Н. Wigfield и соавт. описали случай восстановления поврежденных донорских легких посредством перфузионных технологий и их успешной пересадки. При этом общее время ишемии составило более 15 часов [10, 50].

Учитывая описанные возможности аппаратной перфузии, нетрудно догадаться, что устройство современных аппаратов, несмотря на ряд различий в их структуре и области применения, имеет общую схему. Помимо емкости для хранения органа аппарат содержит контур циркуляции консервирующего раствора, роликовый насос, создающий определенную частоту пульсаций, лейкоцитарный фильтр, иногда – оксигенатор, а также порт для возможности введения в контур лекарственных средств и забора перфузата для биохимического и других исследований [15].

Однако в настоящее время существует несколько методов аппаратной перфузии, отличающихся характером используемого перфузата (консервирующий раствор или кровь), наличием или отсутствием оксигенатора в составе устройства, а также температурным режимом перфузии: гипотермическая (0–12 °С), субнормотермическая (25–34 °С) и нормотермическая перфузия (35–38 °С) [10]. Наибольшее распространение получила последняя.

Изучение научных публикаций последних лет позволяет отметить тот факт, что все больше авторов, как отечественных,

так и зарубежных, выступает в пользу перехода от гипотермии к нормотермической перфузии донорского органа обогащенной кислородом аутокровью [14, 29, 30].

Преимущество нормотермической перфузии *ex vivo* перед гипотермической консервацией донорских сердец было отчетливо показано в ряде экспериментальных и клинических исследований. Trahanas J.,* Witer L., Alghanem и др. продемонстрировали успешное сохранение свиных сердец после 12-часовой нормотермической перфузии раствором на основе крови. Перфузированные сердца показали меньшее повреждение кардиомиоцитов и лучшую функцию после трансплантации (высокая сократительная способность желудочков, более низкие уровни калия и лактата, меньшая выраженность отека тканей и признаков дегенеративных изменений миокарда), по сравнению со стандартными контролями, консервированными холодом [48]. Важность данного исследования состоит еще и в том, что в ходе эксперимента было показано преимущество использования перфузата на основе крови, а также высказано предположение о важной роли нервно-гуморальной регуляции в поддержании сосудистого тонуса, улучшении толерантности тканей к тепловой ишемии и повышении жизнеспособности донорских органов. Последнее объясняет необходимость включения в состав перфузата биологически активных веществ - гормонов.

Сохранение целостности коронарного эндотелия, наряду с защитой миокарда, имеет не менее важное значение для успешной трансплантации, Zhou P, Liu X, Korkmaz-Icöz S и др. в своем исследовании провели оценку влияния на коронарный эндотелий сердца доноров гипотермической непрерывной аппаратной

перфузии с раствором гистидинтриптофан-кетоглутарата (ГТК) и нормотермической непрерывной аппаратной перфузией с теплой кровью на модели сердца свиньи *ex vivo* после смерти от кровообращения. Результаты показали, что нормотермическая перфузия с аутокровью значительно снижает эндотелиальную дисфункцию коронарной артерии донорских сердец по сравнению с перфузией в условиях гипотермии за счет подавления апоптоза и нитрооксидантного стресса [53].

Клинические исследования также подтверждают преимущество нормотермии с точки зрения результатов 1 и 2-летней выживаемости, первичной недостаточности трансплантата и частоты острого его отторжения по сравнению с холодным ишемическим хранением [35].

Первое современное устройство, обеспечивающее сохранение донорского сердца в условиях постоянной нормотермической перфузии *ex vivo* (вне организма) в клинической практике - аппаратная система сохранения органов OCS™ Heart (Organ Care System) от компании TransMedics (США). Уникальной данного устройства заключается в том, что на протяжении всего периода от момента изъятия до пересадки орган продолжает функционировать в своем прежнем режиме, благодаря возможностям аппарата. Используемый в аппарате перфузат представляет собой не что иное, как собственную кровь донора с добавлением антибиотика, инсулина, метилпреднизолона, бикарбоната натрия и поливитаминов. Такой состав раствора является оптимальным и не позволяет органу «замечать» отсутствие его хозяина [14]. Известно, что OCS™ Heart позволяет продлить время нахождения донорского органа вне тела минимум до 8 часов с возможностью транспортировать трансплантат на большие

расстояния. Сообщается об успешной пересадке сердца через 10,5 и 16 часов перфузии с использованием данного аппарата. [11] Использование OCS™ Heart для оценки функционального состояния органа перед его пересадкой является еще одним уникальным свойством данной системы и позволяет максимально уменьшить риск посттрансплантационных осложнений [28]. Однако высокая стоимость представленного устройства значительно ограничивает его применение в клинической практике [13]. Так, например, по некоторым данным стоимость одноразового перфузионного комплекта составляет около £ 30 000 без учета стоимости дополнительных расходных средств [47].

Для снижения выраженности иммунного воспаления в трансплантате и устранения необходимости пожизненной иммуносупрессии рассматривается использование противовоспалительных агентов при аппаратной перфузии донорских сердец [31, 42, 46]. Многообещающие данные получены при добавлении в контур устройства простагландина E1, обладающего вазодилатирующими, антиагрегантными, фибринолитическими свойствами; N-ацетилцистеин, способного уменьшать выработку свободных радикалов; севофлурана, обладающего эндотелиопротективными свойствами; а также монооксида, оказывающего вазодилатирующий и противовоспалительный эффект. Применение всех этих компонентов привело к снижению уровня аспаратаминотрансферазы (АсАТ), интерлейкина-6, фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) и галактозидазы [42].

Другим способом уменьшения ишемического и реперфузионного повреждения может стать использование при перфузии агонистов противовоспалительных рецепторов, в частности, рецептора аде-

нозина – A₂A, активация которого способствует снижению активности CD4+ и CD8+ Т-клеток и увеличению содержания оксида азота (NO) в эндотелиальных клетках (174). Ряд экспериментальных и клинических исследований доказали эффективность данного метода. Использование агониста A₂AR в опытах на сердцах средних и крупных лабораторных животных (кроликов и свиней) привело к уменьшению ишемически-реперфузионного повреждения миокарда и адекватному функционированию органа после его пересадки [42].

Таким образом, возможности современных перфузионных систем, заключающиеся не только в оптимальном сохранении трансплантата, но и в повышении его качества путем «лечения» и даже реабилитации, делают термин «консервация» (технически – простое холодное хранение) не совсем корректным и указывают на необходимость его постепенной замены на словосочетание «восстановление и сохранение донорских органов» [10, 11, 42, 43].

Стволовые клетки в трансплантологии

Еще одним современным и перспективным направлением в трансплантологии является использование для сохранения донорских органов стволовых клеток [25]. Среди множества видов клеток: плюрипотентные стволовые клетки; стволовые клетки плаценты плода, пуповины, амниотической жидкости и мезенхимальные стволовые клетки, содержащиеся в жировой ткани и костном мозге, наибольшую эффективность доказали последние [34, 49]. Способность данных клеток подавлять иммунные и воспалительные реакции, а также стимулировать регенеративные процессы в тканях

обуславливает их возможное применение в рамках аппаратной перфузии [32, 33, 42].

Pengyu Zhou, Hao Liu, Ximao Liu в своем исследовании оценили влияние на функции сердечного трансплантата крыс мезенхимальных стволовых клеток костного мозга (МСКМ), которые, по некоторым данным, способны секретировать широкий спектр биологически активных веществ, таких как цитокины, антиапоптотические факторы и факторы роста. При этом выделяли две различных культуры МСКМ: нормоксическую (культивировали на среде с 20%-содержанием кислорода) и гипоксическую (культивировали на среде с 1%-содержанием кислорода), которые затем добавляли в перфузионный раствор – Кустодил. В качестве контрольной группы использовались сердца, перфузированные раствором Кустодиола без добавления МСКМ. В ходе исследования были получены следующие результаты. Время до возвращения спонтанного сокращения сердец было значительно меньше в группе гипоксических МСКМ по сравнению с нормоксическими МСКМ и контролем. Сократительная способность левого желудочка также имела лучшие показатели в группе гипоксических МСКМ. Гистологическая оценка окрашенной гематоксилином и эозином ткани миокарда показала большую инфильтрацию воспалительными клетками, неупорядоченность волокон миокарда в группе контроля, по сравнению с группами нормоксических и гипоксических МСКМ. При этом гистопатология ткани миокарда в группе гипоксических МСКМ наименее выражена. Уровень апоптоза и провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли-α), а также тропонина-I был значительно ниже в группе гипоксических МСКМ, что свидетельствует о

минимальных ишемических повреждениях миокарда и выраженной кардиопротекции гипоксических МСКМ, по сравнению с другими группами [54].

Результаты данного исследования подтверждают перспективу использования мезенхимальных стволовых клеток в составе перфузионного раствора для сохранения донорских сердец.

Заключение

Дефицит донорских органов является глобальной проблемой, ограничивающей возможности трансплантации сердца – основного, а иногда и единственного способа лечения терминальной стадии сердечной недостаточности. Наличие данной проблемы, с одной стороны, приводит к использованию уже «скомпрометированных» органов от доноров с расширенными критериями, а с другой стороны, требует совершенствования методов и повышение качества сохранения донорских сердец с целью увеличения максимального времени пригодности трансплантата и числа органов, приемлемых для пересадки.

Несмотря на простоту и относительную доступность метода, традиционное холодное хранение органов с использованием консервирующих растворов на сегодняшний день уходит на второй план

ЛИТЕРАТУРА

1. Alsov S.A., Fomichev A.V., Doronin D.V et al. Heart transplantation with extremely extended cold ischemia time of the donor heart. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2018;20(1):110-113. doi: 10.15825/1995-1191-2018-1-110-113. Russian (Альсов С.А., Фомичев А.В., Доронин Д.В. и др. Клинический случай трансплантации сердца с предельно длительной холодной ишемией донорского органа. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2018;20(1):110-113. doi: 10.15825/1995-1191-2018-1-110-113.)
2. Reznik O.N., Mikhel D.V. Global organ shortage: an analysis of national self-sufficiency strategies.

и уступает место более перспективным и надежным технологиям сохранения донорских органов.

Внедрение в клиническую практику современных перфузионных технологий, а также достижений в области молекулярной биологии и биомедицинской инженерии позволило перейти на следующий этап и значительно расширить границы привычной «консервации» донорских сердец. Стало возможным не только сохранять жизнеспособность трансплантатов, но «реабилитировать» их, улучшать свойства и показатели функционирования органов, а также воздействовать на все возможные звенья патогенеза ишемического и реперфузионного повреждения, отслеживать и регулировать параметры перфузии, проводить оценку качества трансплантата и тем самым прогнозировать исход трансплантации еще на предоперационном этапе. Таким образом, несмотря на ряд экономических и финансовых аспектов, ограничивающих широкое применение передовых технологий в клинической практике, имеется реальная перспектива создания в будущем крупных региональных центров оценки и восстановления органов.

Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2020;22(1):174-183. doi: 10.15825/1995-1191-2020-1-174-183. Russian (Резник О.Н., Михель Д.В. Глобальный дефицит донорских органов: анализ национальных стратегий самообеспечения. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020;22(1):174-183. doi: 10.15825/1995-1191-2020-1-174-183.)

3. Reznik O.N., Skvortsov A.E., Moysyuk Ya.G. Preservation and perfusion rehabilitation of donor organs: achievements of the last decade. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(3):193–206. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-038. (Резник О.Н.,

- Скворцов А.Е., Мойсюк Я.Г. Сохранение и перфузионная реабилитация донорских органов: достижения последнего десятилетия. Альманах клинической медицины. 2020;48(3):193–206. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-038)
4. Tenchurina E.A., Minina M.G. Modern ideas in heart donor selection criteria. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2020;22(3):174-181. doi: 10.15825/1995-1191-2020-3-174-181. Russian (Тенчурина Э.А., Минина М.Г. Современные представления о критериях селекции доноров сердца. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2020;22(3):174-181. doi: 10.15825/1995-1191-2020-3-174-181.)
5. Fesenko E.E. (Jr.), Gagarinsky E.L., Averin A.S. et al. Evaluation of preservation of rat myocardium and isolated sheep heart following prolonged (24 hour) hypothermic preservation after exposure to a gaseous mixture composed of carbon monoxide and oxygen. Biophysics. 2020;65(4):780-791. doi: 10.31857/S0006302920040213. Russian (Фесенко Е.Е. (мл.), Гагаринский Е.Л., Аверин А.С. и др. Оценка сохранности миокарда крысы и изолированного сердца барана после пролонгированной 24-часовой гипотермической консервации под давлением газовой смеси на основе монооксида углерода. Биофизика. 2020;65(4):780-791. doi: 10.31857/S0006302920040213.)
6. Fomichev A.V., Khvan D.S., Agaeva H.A. et al. Experience of heart transplantation with an extended cold ischemic time of donor heart. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(8):4011. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4011. Russian (Фомичев А.В., Хван Д.С., Агаева Х.А. и др. Опыт использования донорского сердца с продленной холодной ишемией. Российский кардиологический журнал. 2020;25(8):4011. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4011.)
7. Chernyavsky A.M., Fomichev A.V., Doronin D.V. et al. Experience of remote removal and heart transplantation with prolonged cold ischemia of the graft at the Academician E.N. Meshalkin Research Institute. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2016;18(S):38. Russian (Чернявский А.М., Фомичев А.В., Доронин Д.В. и др. Опыт дистанционного изъятия и трансплантации сердца с длительной холодной ишемией трансплантата в НИИПК им. академика Е.Н. Мешалкина. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2016;18(S):38.)
8. Yaremin B.I., Mironov A.A., Grebennikov V.V. et al. From preservation to apparatus perfusion rehabilitation of donor organs. Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ": rehabilitation, doctor and health. 2017;(5):113-117. Russian (Яремин Б.И., Миронов А.А., Гребенников В.В. и др. От консервации к аппаратной перфузионной реабилитации донорских органов. Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье. 2017;(5):113-117.)
9. Grudin N.V., Bogdanov V.K., Sharapov M.G. et al. Use of peroxiredoxin for preconditioning of heterotopic heart transplantation in a rat. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2020;22(2):158-164. doi: 10.15825/1995-1191-2020-2-158-164. Russian (Грудинин Н.В., Богданов В.К., Шарапов М.Г. и др. Применение пероксиредоксина для прекондиционирования трансплантата сердца крысы. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2020;22(2):158-164. doi: 10.15825/1995-1191-2020-2-158-164.)
10. Dmitriev Yu.V., Minasian S.M., Demchenko E.A. et al. Cardioprotective effects of necrostatin-1s and necrosulfonamide in the model of prolonged static cold storage of the donor rat heart. Arterial Hypertension. 2017;23(5):468–471. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-5-468-471. Russian (Дмитриев Ю.В., Минасян С.М., Демченко Е.А. и др. Кардиопротективные эффекты некростатина-1s и некросульфонида на модели длительной холодной консервации донорского сердца крысы. Артериальная гипертензия. 2017;23(5):468–471. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-5-468-471.)
11. Zhulkov M.O., Fomichev A.V., Alsov S.A. et al. Current state of the problem and results of ex vivo perfusion of donor hearts. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2019;21(4):143-146. doi: 10.15825/1995-1191-2019-4-143-146. Russian (Жульков М.О., Фомичев А.В., Альсов С.А. и др. Современное состояние проблемы и результаты ex vivo перфузии донорских сердец. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2019;21(4):143-146. doi: 10.15825/1995-1191-2019-4-143-146)
12. Istomin T.A., Kurapeev, I.S., Mihaleva Y.B. et al. Custodioli cardioplegia: which protocol to prefer? Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. 2017;9(3):32-39. Russian (Истомин Т.А., Курапеев И.С., Михалева Ю.Б. и др. Кардиоплегия раствором «Кустодиол»: какому протоколу отдать предпочтение? Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2017;9(3):32-39.)
13. Kamenskaya O.V., Loginova I.Yu., Klinkova A.S. et al. Duration of graft cold ischemia in long-term

- follow-up of orthotopic heart transplantation. The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2021;36(1):74–81. doi: 10.29001/2073-8552-2021-36-1-74-81.) Russian (Каменская О.В., Логинова И.Ю., Клиникова А.С. и др. Длительность холдовой ишемии трансплантата в отдаленном прогнозе ортотопической трансплантации сердца. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2021;36(1):74–81. doi: 10.29001/2073-8552-2021-36-1-74-81)
14. Merkin N.A., Vol'gushev V.E., Andronov S.P., Osin N.S. Technologies of donor organ storage by the example of a donor heart. Status and prospects. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2016;(1):29-35. Russian (Меркин Н.А., Вольгушев В.Е., Андронов С.П., Осин Н.С. Технологии сохранения донорских органов на примере донорского сердца. Состояние и перспективы. *Трансплантология.* 2016;(1):29-35.)
15. Minasian S.M., Galagudza M.M., Dmitriev Yu.V. et al. Donor heart preservation: history and current status in terms of translational medicine. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2014;13(3):4-16. doi: 10.24884/1682-6655-2014-13-3-4-16. Russian (Минасян С.М., Галагудза М.М., Дмитриев Ю.В. и др. Консервация донорского сердца: история и современность с позиции трансляционной медицины. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2014;13(3):4-16. doi: 10.24884/1682-6655-2014-13-3-416.)
16. Minasyan S.M., Poleshenko Ya.I., Shubina P.Yu. et al. The method of heterotopic rat heart transplantation for investigation the cardioprotective efficacy of cardioplegic solutions. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2019;18(3):59–67. doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-3-59-67. Russian (Минасян С.М., Полещенко Я.И., Шубина П.Ю. и др. Использование методики гетеротопической трансплантации сердца крысы для исследования кардиопротективной эффективности кардиоплегических растворов. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019;18(3):59–67. doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-3-59-67.)
17. Alam SR, Lewis SC, Zamvar V, Pessotto R, Dweck MR, Krishan A et al. Perioperative elafin for ischaemia-reperfusion injury during coronary artery bypass graft surgery: a randomised-controlled trial. *Heart.* 2015;101(20):1639–1645. doi: 10.1136/heartjnl-2015-307745.
18. Banan B, Watson R, Xu M, Lin Y, Chapman W. Development of a normothermic extracorporeal liver perfusion system toward improving viability and function of human extended criteria donor livers. *Liver Transpl.* 2016;22(7): 979–93. doi: 10.1002/lt.24451.
19. Becker BF, Jacob M, Leipert S, Salmon AH, Chappell D. Degradation of the endothelial glycocalyx in clinical settings: searching for the shed-dases. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(3): 389–402. doi: 10.1111/bcp.12629.
20. Bełtowski J, Jamroz-Wiśniewska A. Hydrogen sulfide and endothelium-dependent vasorelaxation. *Molecules.* 2014;19(12): 21183–99. doi: 10.3390/molecules191221183.
21. Chen J., Gao J., Sun W. et al. Involvement of exogenous H₂S in recovery of cardioprotection from ischemic post-conditioning via increase of autophagy in the aged hearts. *Int. J. Cardiol.* 2016;220:681–692.
22. Dmitriev Y., Minasyan S., Vasina L. et al. Effects of inhibitors of necroptosis and autophagy on morphofunctional characteristics of the myocardium during static cold storage of donor rat heart. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2015;159(6):792–795. doi: 10.1007/s10517-015-3078-3.
23. Erasmus M., Neyrink A., Sabatino M., Potena L. Heart allograft preservation: an arduous journey from the donor to the recipient. *Curr Opin Cardiol.* 2017;32(3):292-300. doi: 10.1097/hco.0000000000000395.
24. Ertugrul, I.A.; van Suylen, V.; Damman, K.; de Koning, M.-S.L.Y. et al. Donor Heart Preservation with Hydrogen Sulfide: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22:5737. doi: 10.3390/ijms22115737.
25. Gunawardena TNA, Rahman MT, Abdullah BJJ, Abu Kasim NH. Conditioned media derived from mesenchymal stem cell cultures: the next generation for regenerative medicine. *J Tissue Eng Regen Med.* 2019;13(4):569–86.
26. Hatayama, N., Inubushi M., Naito M. et al. Functional evaluation of rat hearts transplanted after preservation in a high-pressure gaseous mixture of carbon monoxide and oxygen. *Scientific Reports.* 2016;6:32120. doi: 10.1038/srep32120.
27. Hu M-Z., Zhou B., Mao H-Y. et al. Exogenous hydrogen sulfide postconditioning protects isolated rat hearts from ischemia/reperfusion injury through sirt1/PGC-1 signaling pathway. *Int. Heart J.* 2016;57:477–482.
28. Iyer A, Gao L, Doyle A et al. Normothermic ex vivo perfusion provides superior preservation and

- enables viability assessment of hearts from DCD donors. *Am J Transplant.* 2015;15:371–380.
29. Kaliyev R., Lesbekov T., Bekbossynov S. et al. Comparison of Custodiol vs warm blood cardioplegia and conditioning of donor hearts during transportation with the organ care system. *Journal of Cardiothoracic Surgery.* 2019;34:969-975. doi: 10.1111/jocs.14162.
30. Kaliyev R., Lesbekov T., Bekbossynov S. et al. Heart transplantation of patients with ventricular assist devices: impact of normothermic ex-vivo preservation using organ care system compared with cold storage. *Journal of Cardiothoracic Surgery.* 2020;15:323. doi: 10.1186/s13019-020-01367-w.
31. Karimian N., Yeh H. Opportunities for therapeutic intervention during machine perfusion. *Curr Transplant Rep.* 2017; 4:141–148. doi: 10.1007/s40472-017-0144-y.
32. Korkmaz-Icöz S., Li K., Loganathan S., et al. Brain-dead donor heart conservation with a preservation solution supplemented by a conditioned medium from mesenchymal stem cells improves graft contractility after transplantation. *Am J Transplant.* 2020;20(10):2847–56.
33. Korkmaz-Icöz S., Zhou P., Guo Y. et al. Mesenchymal stem cell-derived conditioned medium protects vascular grafts of brain-dead rats against in vitro ischemia/reperfusion injury. *Stem Cell Research & Therapy.* 2021;12:144. doi: 10.1186/s13287-021-02166-3.
34. Lee T-L., Lai T-C., Lin S-R. et al. Conditioned medium from adipose-derived stem cells attenuates ischemia/reperfusion-induced cardiac injury through the microRNA-221/222/PUMA/ETS-1 pathway. *Theranostics.* 2021; 11(7): 3131-3149. doi: 10.7150/thno.52677.
35. Leprince P., Popov A.F., Simon A.R. et al. Ex vivo perfusion of the heart with the use of the Organ Care System. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 2016;49:1318–1320.
36. Levett D.Z.H., Jack S., Swart M., et al. Perioperative cardiopulmonary exercise testing (CPET): Consensus clinical guidelines on indications, organization, conduct, and physiological interpretation. *Br. J. Anaesth.* 2018;120(3):484–500. doi: 10.1016/j.bja.2017.10.020.
37. Michel S.G., LaMuraglia Ii G.M., Madariaga M.L. et al. Innovative cold storage of donor organs using the Paragonix Sherpa Pak devices. *Heart Lung Vessel.* 2015;7:246-55.
38. Naito N., Funamoto M., Pierson R.N. et al. First clinical use of a novel hypothermic storage system for a long distance donor heart procurement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;159:e121-3.
39. Oerlemans M., Liu J., Arslan F. et al. Inhibition of RIP1-dependent necrosis prevents adverse cardiac remodeling after myocardial ischemia reperfusion in vivo. *Basic Res. Cardiol.* 2012;107(4):270. doi: 10.1007/s00395-012-0270-8.
40. Otterbein L.E., Foresti R., Motterlini R., Circ.Res. Heme oxygenase-1 and carbon monoxide in the heart. *Circulation research.* 2016;118(12):1940–1959, doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.306588.
41. Radakovic D., Karimli S., Penov K. et al. First clinical experience with the novel cold storage SherpaPak™ system for donor heart transportation. *J Thorac Dis.* 2020;12(12):7227-7235. doi: 10.21037/jtd-20-1827.
42. Resch T., Cardini B., Oberhuber R. et al. Transplanting marginal organs in the era of modern machine perfusion and advanced organ monitoring. *Front. Immunol.* 2020;11:631. doi: 10.3389/fimmu.2020.00631.
43. Sáez D.G., Bartłomiej Z., Sabashnikov A. et al. Evaluation of the organ care system in heart transplantation with an adverse donor/recipient profile. *The Annals of thoracic surgery.* 2014;98(6):2099–2106.
44. Sharapov M.G., Novoselov V.I., Fesenko E.E. et al. The role of peroxiredoxin 6 in neutralization of X-ray mediated oxidative stress: effects on gene expression, preservation of radiosensitive tissues and postradiation survival of animals. *Free Radic Res.* 2017;51(2):148–166. doi: 10.1080/10715762.2017.1289377.
45. Sharapov M.G., Novoselov V.I., Gudkov S.V. Radioprotective Role of Peroxiredoxin 6. *Antioxidants (Basel).* 2019;8 (1) doi: 10.3390/antiox8010015.
46. Tamura Y., Kohno H., Mohri T. et al. The cardioprotective effect of interleukin-11 against ischemia-reperfusion injury in a heart donor model. *Ann Cardiothorac Surg.* 2018;7(1):99-105. doi: 10.21037/acs.2017.09.11.
47. The National Institute for Health and Care Excellence. OCS Heart System for Heart Transplant, Medtech Innovation Briefing.

<https://www.nice.org.uk/advice/mib86/resources/ocs-heart-system-for-heart-transplantpdf-63499411285189> (30 August 2018, date last accessed).

48. Trahanas John M., Witer Lucas J., Alghanem Fares et al. Achieving 12 hour normothermic ex situ heart perfusion: an experience of 40 porcine hearts. *American Society for Artificial Internal Organs Journal*. 2016;62(4):470-476. doi: 10.1097/MAT.0000000000000382.

49. Vizoso F.J., Eiro N., Cid S. et al. Mesenchymal stem cell secretome: toward cell-free therapeutic strategies in regenerative medicine. *Int J Mol Sci*. 2017;18(9):1852.

50. Wigfield C.H., Cypel M., Yeung J. et al. Successful emergent lung transplantation after remote ex vivo perfusion optimization and transportation of donor lungs. *Am J Transplant*. 2012;12(10): 2838–44. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04175.x.

51. Yansouni C.P., Dendukuri N., Liu G. et al. Positive cultures of organ preservation fluid predict postoperative infections in solid organ transplantation recipients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33:672-80.

52. Zhao H., Jaffer T., Eguchi S. et al. Role of necroptosis in the pathogenesis of solid organ injury. *Cell Death and Disease*. 2015;6:1975. doi:10.1038/cddis.2015.316.

53. Zhou P., Liu X., Korkmaz-Icöz S. et al. Machine perfusion of donor heart with normothermic blood versus hypothermic HTK in preserving coronary endothelium in a porcine model of DCD. *Ann Palliat Med* 2020;9(4):1476-1487. doi: 10.21037/apm-20-131.

54. Zhou P., Liu H., Liu X. et al. Donor heart preservation with hypoxic-conditioned medium-derived from bone marrow mesenchymal stem cells improves cardiac function in a heart transplantation model. *Stem Cell Research & Therapy*. 2021;12:56. doi: 10.1186/s13287-020-02114-7.

55. Zhu C., Su Y., Juriasingani S. et al. Supplementing preservation solution with mitochondria targeted H₂S donor AP39 protects cardiac grafts from prolonged cold ischemia–reperfusion injury in heart transplantation. *Am J Transplant*. 2019;19:3139-3148. doi: 10.1111/ajt.15539.