DOI: https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ611151 EDN: BBIXNA

Нормотермическая экстракорпоральная перфузия как метод кондиционирования донорского сердца в эксперименте

П.А. Ермолаев✉, Т.П. Храмых, Л.О. Барская

Омский государственный медицинский университет, Омск, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Введение. Для устранения существующего дефицита донорских органов в качестве одного из перспективных направлений активно изучается экстракорпоральная перфузия трансплантатов. Однако оптимальные параметры и продолжительность экстракорпоральной перфузии, которые бы не приводили к ухудшению морфофункционального состояния трансплантатов, изучены недостаточно.

Цель. Представить результаты разработки и экспериментальной апробации оригинального устройства для перфузионной консервации изолированного сердца на биомодели.

Материалы и методы. Разработано и апробировано в эксперименте на половозрелых беспородных крысах-самцах оригинальное перфузионное устройство для консервации донорского сердца. В ходе 15-часовой нормотермической экстракорпоральной перфузии сердца в предлагаемом устройстве исследовали его ритмическую и сократительную функцию, температуру, pH перфузата и давление в аорте, гематокрит, pO_2 и pCO_2 в перфузате, определяли в пробах перфузата содержание глюкозы, лактата, активность креатинфосфокиназы (КФК).

Результаты. В ходе перфузии изолированных сердец отмечался синусовый ритм с достаточной частотой. Уровень pH перфузата оставался в пределах 7,3–7,4. Перфузия сердец проводилась при постоянном давлении 70 мм рт. ст. в аорте в условиях нормотермии (t=37°C). После стабилизации функции сердца систолическое давление в левом желудочке составило 96,0 [93,7; 98,5] мм рт. ст. и оставалось без значимых изменений в течение 12 часов перфузии, через 15 часов перфузии наблюдалось снижение данного показателя на 15% до 82,0 [79,5; 84,2] мм рт. ст., *p*=0,01208. После стабилизации функции сердца диастолическое давление в левом желудочке составило 4,0 [3,0; 5,0] мм рт. ст. и оставалось без значимых изменений в течение 12 часов перфузии; к 15 часам перфузии отмечалось повышение данного показателя в 1,5 раза до 6,0 [5,0; 7,0] мм рт. ст., *p*=0,0164. В ходе эксперимента биохимические маркеры в перфузате через 30 мин перфузии и стабилизации определялись на уровне физиологических значений без значимой динамики в течение 12 часов перфузии: потребление глюкозы составило 80,5 [70,2; 85,5] мкмоль/(кг × мин × мм рт. ст.); выделение лактата — 35,7 [32,5; 44,2] мкмоль/(кг×мин×мм рт. ст.); утечка КФК — 95,8 [93,7; 111,3] МЕ/л. Через 15 часов перфузии уровень потребления глюкозы изолированными сердцами на единицу выполняемой функции значительно повышался — до 136,8 [130,5; 145,7] мкмоль/(кг×мин×мм рт. ст.), *p*=0,01208; выделение лактата и утечка КФК в перфузат возрастали до 58,2 [55,7; 67,4] мкмоль/(кг×мин×мм рт. ст.), *p*=0,02144 и 229,7 [215,8; 242,4] МЕ/л соответственно, *p*=0,01208.

Заключение. В исследовании было показано, что экстракорпоральная перфузия сердца в разработанном устройстве позволяет поддерживать его жизнеспособность в течение 12 часов в условиях, максимально приближенных к физиологическим, а также проводить динамическую оценку функционально-метаболического состояния органа.

Ключевые слова: экстракорпоральная перфузия; кондиционирование; донорское сердце; устройство.

Как цитировать:
Ермолаев П.А., Храмых Т.П., Барская Л.О. Нормотермическая экстракорпоральная перфузия как метод кондиционирования донорского сердца в эксперименте // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2025. Т. 33, № 2. С. 203–212. DOI: 10.17816/PAVLOVJ611151 EDN: BBIXNA

Рукопись получена: 23.10.2023 **Рукопись одобрена:** 19.12.2023 **Опубликована online:** 30.06.2025

ЭКО • ВЕКТОР

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0
© Эко-Вектор, 2025

DOI: https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ611151 EDN: BBIXNA

Normothermic Extracorporeal Perfusion as a Method of Donor Heart Conditioning in Experiment

Pavel A. Ermolaev✉, Tatyana P. Khramykh, Lyubov O. Barskaya

Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

ABSTRACT

INTRODUCTION: Extracorporeal perfusion of transplants is a promising area that is actively studied to eliminate the existing shortage of donor organs. However, the optimal parameters and duration of extracorporeal perfusion that would not lead to impairment of the morphofunctional condition of transplants, have not been sufficiently studied.

AIM: To present the results of development and experimental testing of an original device for perfusion preservation of an isolated heart on the biomodel.

MATERIALS AND METHODS: An original perfusion device for preserving donor hearts has been developed and experimentally tested on mature outbred male rats. During 15-hour normothermic extracorporeal perfusion of the heart in the proposed device, its rhythmic and contractile function, temperature, pH of the perfusate, pressure in the aorta, hematocrit, pO_2 and pCO_2 in the perfusate were studied, the content of glucose, lactate, and creatine phosphokinase (CPK) activity in perfusate samples were determined.

RESULTS: During perfusion of isolated hearts, sinus rhythm was observed at a sufficient rate. Perfusate pH stayed within 7.3–7.4. Hearts were perfused at constant pressure in the aorta of 70 mm Hg in normothermic conditions (t=37°C). After stabilization of the heart function, the systolic pressure in the left ventricle was 96.0 [93.7; 98.5] mm Hg and remained without significant changes during 12 hours of perfusion; at 15 hours of perfusion, the parameter decreased by 15.0% to 82.0 [79.5; 84.2] mm Hg, p=0.01208. After stabilization of the heart function, diastolic pressure in the left ventricle was 4.0 [3.0; 5.0] mm Hg and remained without significant changes during 12 hours of perfusion; by 15 hours of perfusion, it increased 1.5 times to 6.0 [5.0; 7.0] mm Hg, p=0.0164. During the experiment, biochemical markers in the perfusate after 30 min of perfusion and stabilization were at the level of physiological values without significant dynamics within 12 hours of perfusion: glucose consumption was 80.5 [70.2; 85.5] μmol/(kg×min×mm Hg); lactate excretion — 35.7 [32.5; 44.2] μmol/(kg×min×mm Hg); CPK leakage — 95.8 [93.7; 111.3] IU/l. After 15 hours of perfusion, the level of glucose consumption by isolated hearts per unit of performed function increased significantly to 136.8 [130.5; 145.7] μmol/(kg×min×mm Hg), p=0.01208; lactate excretion and CPK leakage into the perfusate increased to 58.2 [55.7; 67.4] μmol/(kg×min×mm Hg), p=0.02144, and 229.7 [215.8; 242.4] IU/L respectively, p=0.01208.

CONCLUSION: The study showed that extracorporeal perfusion of the heart in the developed device allows maintaining its viability for 12 hours in conditions maximally close to physiological ones, and also conducting dynamic assessment of the functional and metabolic state of the organ.

Keywords: extracorporeal perfusion; conditioning; donor heart; device.

To cite this article:
Ermolaev PA, Khramykh TP, Barskaya LO. Normothermic Extracorporeal Perfusion as a Method of Donor Heart Conditioning in Experiment. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2025;33(2):203–212. DOI: 10.17816/PAVLOVJ611151 EDN: BBIXNA

Received: 23.10.2023 **Accepted:** 19.12.2023 **Published online:** 30.06.2025

ECO•VECTOR

The article can be use under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2025

ВВЕДЕНИЕ

По данным эпидемиологических исследований, сердечная недостаточность остается одной из главных причин заболеваемости и смертности населения развитых стран [1]. Несмотря на достижения фармакотерапии, единственным методом радикального лечения пациентов с терминальной сердечной недостаточностью остается трансплантация донорского сердца, которая обеспечивает отдаленную выживаемость пациентов до 69% в течение 10 лет [2, 3].

Известно, что ограничение доступности трансплантационной помощи во многом связано с дефицитом донорских органов надлежащего качества, которые являются оптимально приемлемыми для реципиентов. В качестве одного из перспективных направлений, предложенных для увеличения пула донорских органов, рассматривается использование *экстракорпоральной аппаратной перфузии органов* как с целью пролонгирования сроков собственно консервации (противоишемической защиты) трансплантатов, так и для «реабилитации» последствий ишемического и последующего реперфузионного повреждения донорских органов, селекции пригодных трансплантатов, взятых от доноров с расширенными критериями оценки и доноров с необратимой остановкой кровообращения [4–7].

На сегодняшний день единственной в мире системой для экстракорпоральной перфузии донорского сердца, одобренной для клинического применения, является Transmedics Organ Care System (Transmedics, США). В данной системе в качестве перфузата для сердца используется комбинация донорской крови и оригинального раствора, перфузия донорского органа проводится в режиме умеренной гипотермии (34°C) [8, 9]. Помимо крайне высокой стоимости, основным недостатком данного устройства является *невозможность оценки параметров сократительной функции сердца в режиме реального времени*, что заслуживает внимания, поскольку данные показатели, как было ранее показано в исследовании PROCEED II, являются независимыми предикторами клинических исходов трансплантации сердца [10]. Необходимо отметить, что в Российской Федерации имеются запатентованные разработки и клинический опыт по применению аппаратной перфузии для поддержания жизнеспособности донорских почек и печени [4, 11, 12], но до настоящего времени отсутствуют сведения о разработках экспериментальных и клинических устройств для *пролонгированной экстракорпоральной перфузии донорского сердца*, которые были бы сконструированы с учетом высокой чувствительности миокарда к ситуации острой ишемии и отсутствия значимых резервов высокоэнергетических субстратов в миокарде.

Следует констатировать и тот факт, что оптимальные физико-химические параметры (температура и состав раствора, продолжительность, скорость и давление перфузии) для реализации кардиопротективного действия экстракорпоральной перфузии на морфофункциональное состояние и энергетический потенциал донорских сердец изучены недостаточно, что, в частности, может быть связано со сложностью методических подходов к обеспечению противоишемической защиты миокарда на длительный срок. Перечисленные медико-биологические аспекты экстракорпоральной перфузии сердца требуют дальнейшего получения и накопления научных данных.

Цель — представить результаты разработки и экспериментальной апробации оригинального устройства для перфузионной консервации изолированного сердца на трансляционной биомодели.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальное исследование было выполнено с декабря 2021 года по сентябрь 2022 года и одобрено Этическим комитетом Омского государственного медицинского университета (Протокол № 12 от 24.11.2021).

Описание и принцип работы перфузионного устройства. Разработка перфузионного устройства для консервации донорского сердца основана на опыте экспериментальных исследований на модели перфузии изолированного сердца млекопитающих по Лангендорфу. В качестве прототипа была выбрана установка для перфузии изолированного сердца на базе системы компании AD Instruments (Австралия) [13].

Однако конструкция установки, выбранной в качестве прототипа, не позволяет проводить пролонгированную перфузию донорского сердца по следующим причинам:

1) из-за отсутствия оксигенатора ограничена доставка кислорода к миокарду, что вызывает постепенное угнетение функции сердца уже в течение 1 часа перфузии;

2) использование в качестве перфузата кристаллоидного раствора Кребса–Хензелайта при длительной перфузии приводит к отеку и дисфункции миокарда;

3) известная установка не содержит электрокардиостимулятор и дефибриллятор для коррекции возможных нарушений ритма донорского сердца в ходе реперфузии;

4) в известной установке не обеспечивается удаление продуктов тканевого метаболизма из перфузата.

Для решения задачи по обеспечению длительной нормотермической перфузии донорского сердца в установку для перфузии сердца по Лангендорфу *дополнительно были введены перистальтический насос, канюля левого предсердия, абсорбционный фильтр, мембранный оксигенатор, электрокардиостимулятор и др.* [14].

Изолированное сердце помещают в термостатируемую камеру. Для регистрации инвазивного давления в полость левого желудочка устанавливают латексный баллончик. Биоэлектрическая активность сердца контролируется в режиме «по требованию» (англ.: *on demand*)

с помощью электрокардиостимулятора/дефибриллятора с электродами, соединенными с портативным монитором. Сплошными стрелками схематично обозначено движение перфузата при проведении ретроградной перфузии, прерывистыми стрелками — при бивентрикулярной перфузии сердца (рис. 1).

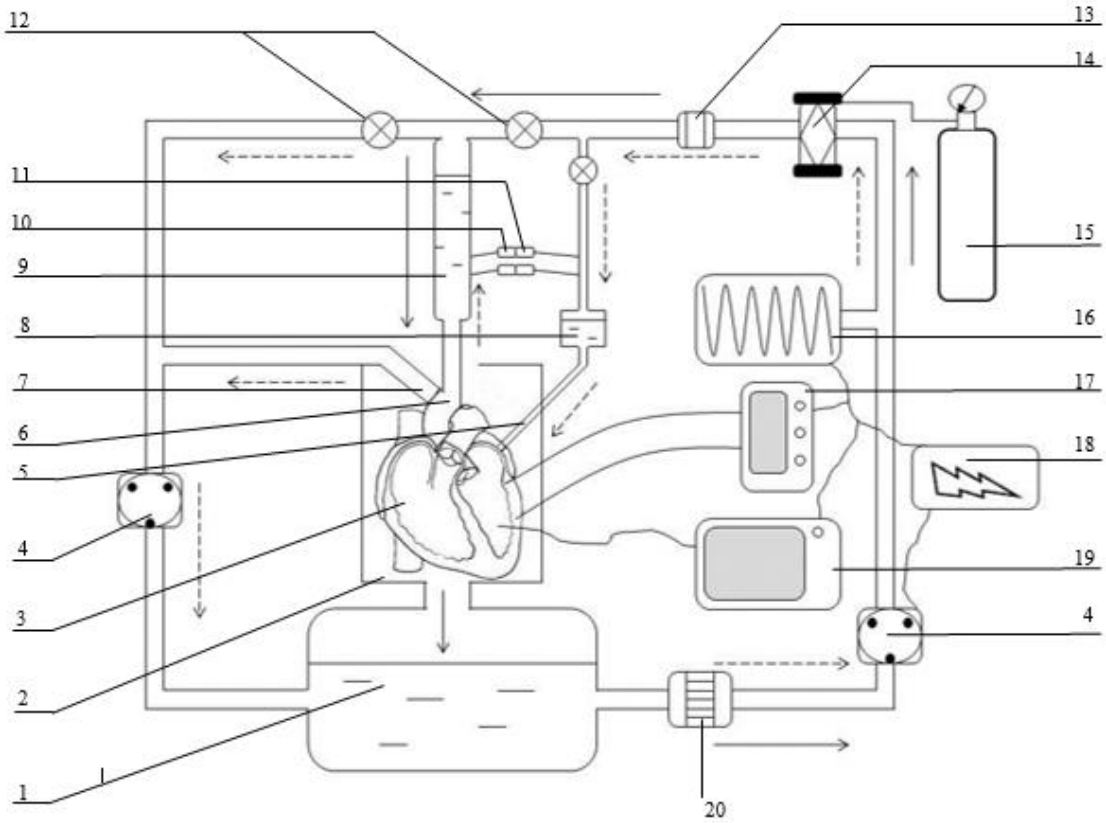

Рис. 1. Схема устройства для перфузионной консервации и рекондиционирования донорского сердца: 1 — резервуар возврата, 2 — термостатируемая камера, 3 — сердце, 4 — перистальтический насос (2 шт.), 5 — канюля левого предсердия, 6 — аортальная канюля, 7 — канюля легочной артерии, 8 — резервуар левого предсердия, 9 — перфузионная колонка, 10 — датчик давления перфузата (2 шт.), 11 — флоуметр (2 шт.), 12 — трехходовой кран (3 шт.), 13 — воздухоуловитель, 14 — оксигенатор, 15 — газовый баллон, 16 — циркуляционный термостат с нагревателем и охладителем перфузата, 17 — электрокардиостимулятор/дефибриллятор, 18 — устройство для автономного электропитания, 19 — портативный монитор, 20 — абсорбционный фильтр.

Fig. 1. A schematic diagram of setup for preservation perfusion and reconditioning of a donor heart: 1 — return reservoir, 2 — thermostatically controlled chamber, 3 — heart, 4 — peristaltic pump (2 pcs.), 5 — left atrium cannula, 6 — aortic cannula, 7 — pulmonary artery cannula, 8 — left atrial reservoir, 9 — perfusion column, 10 — perfusate pressure sensor (2 pcs.), 11 — flowmeter (2 pcs.), 12 — three-way valve (3 pcs.), 13 — air trap, 14 — oxygenator, 15 — gas cylinder, 16 — circulation thermostat with heater and cooler of perfusate, 17 — pacemaker/defibrillator, 18 — autonomous power supply, 19 — portable monitor, 20 — absorption filter.

Для ретроградной перфузии сердца канюлируют аорту. Канюлю соединяют с перфузионной колонкой. Параметры перфузии контролируются с помощью датчика давления и флоуметра. Перфузат, прошедший через коронарное русло, собирается в резервуаре возврата. Из резервуара с помощью перистальтического насоса перфузат протекает через абсорбционный фильтр, оксигенатор, соединенный с газовым баллоном, и воздухоуловитель.

Для бивентрикулярной перфузии канюлируют аорту, левое предсердие, легочную артерию, лигируют нижнюю полую вену. Через верхнюю полую вену в полость правого желудочка устанавливают латексный баллончик для регистрации инвазивного давления. Перфузат из резервуара левого предсердия поступает через левые отделы сердца и аорту в перфузионную колонку. Перфузат, прошедший через коронарное русло, поступает в правые отделы сердца, далее в легочную артерию, смешивается с перфузатом из аорты и с помощью перистальтического насоса поступает в резервуар возврата. Из резервуара с помощью перистальтического насоса перфузат

протекает через абсорбционный фильтр, оксигенатор, соединенный с газовым баллоном, воздухоуловитель и поступает в резервуар левого предсердия.

Протокол эксперимента. Для экспериментальной апробации работы перфузионного устройства в качестве биомодели были выбраны половозрелые беспородные крысы-самцы массой 250–300 г. Эксперименты были проведены на 16 интактных животных с соблюдением требований Европейской конвенции по содержанию, кормлению и уходу за подопытными животными, а также выводу их из эксперимента и последующей утилизации (Страсбург, 1986). Минимальное достаточное количество экспериментальных животных в группе, необходимое для получения достоверных результатов, было рассчитано по формуле F. Lopez–Jimenez и соавт. [15] и составило 8 животных.

После обработки операционного поля под масочным наркозом диэтиловым эфиром проводили билатеральную торакотомию, пересекали магистральные сосуды, извлекали сердце, помещали его в охлажденный до +2°С...–4°С раствор Кребса–Хензелайта. Состав раствора Кребса–Хензелайта был следующим (в ммоль/л): NaCl — 120; KCl — 4,8; $MgSO_4$ — 2,5; $CaCl_2$ — 2,5; KH_2PO_4 — 1,2; $NaHCO_3$ — 25,0; глюкоза — 5,5. После канюляции аорты через ушко левого предсердия в полость левого желудочка помещали латексный баллончик постоянного объема, соединенный с портативным монитором, и фиксировали его лигатурой. В стерильных условиях изолированное сердце помещали в термостатируемую камеру устройства, осуществляли ретроградную перфузию сердец через аорту по Лангендорфу раствором Кребса–Хензелайта, в раствор добавляли аутологичную кровь в соотношении 1:1 и вводили 100 ЕД/кг нефракционированного гепарина каждые 4 часа, перфузат насыщали карбогеном (95% O_2 + 5% CO_2), перфузию проводили при давлении 70 мм рт. ст. и температуре 37°С. Регистрировали восстановление сердечной деятельности, частоту сердечных сокращений (ЧСС), температуру, pH перфузата и давление в аорте, гематокрит, pO_2 и pCO_2 в перфузате, кривую левожелудочкового давления. Одновременно с регистрацией давления брали пробы перфузата, прошедшего через коронарное русло, определяли в них содержание глюкозы, лактата, активность креатинфосфокиназы (КФК) с помощью реагентов фирмы 'Human GmbH' (Германия). Исследования проводили через 30 мин после начала перфузии (***контрольная группа***, далее обозначается «К», n=8) и далее через 3, 6, 9, 12 и 15 часов перфузии (***экспериментальная группа***, n=8).

Статистическую обработку результатов исследования проводили на компьютере с использованием программы Statistica 6.0 (Stat Soft Inc., США). Для проверки нормальности распределения полученных данных использовали критерий Шапиро–Уилка. В связи с тем, что гипотеза о нормальном распределении данных была отклонена, далее использовали непараметрические критерии. Для оценки различий между двумя независимыми выборками контрольной и экспериментальной групп использовали критерий Манна–Уитни, для оценки различий в экспериментальной группе в ходе перфузии использовали критерий Вилкоксона. Данные представлены в виде медианы (Me), нижнего (Q1) и верхнего (Q3) квартилей: Me [Q1; Q3]. Критический уровень значимости при тестировании статистических гипотез принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Восстановление сердечной деятельности и ЧСС. С началом нормотермической экстракорпоральной перфузии наблюдалось спонтанное восстановление сердечной деятельности со стабилизацией основных параметров сократительной и ритмической функции сердца в течение 30 мин, что свидетельствует об устранении обратимых нарушений функции сердца, обусловленных процедурой его эксплантацией и препаровкой. В период стабилизации функции сердца реперфузионных нарушений ритма и проводимости не отмечалось. В течение всего периода перфузии изолированных сердец на электрокардиограмме регистрировался синусовый ритм с достаточной частотой.

После 30 мин перфузии и стабилизации функции сердца ЧСС составляла 285,0 [278,5; 294,5] мин$^{-1}$, в течение всего периода перфузии ЧСС оставалась в пределах физиологических значений без статистически значимых изменений, через 12 и 15 часов перфузии отмечалась тенденция к некоторому урежению ЧСС (рис. 2).

Температура, pH и давление в аорте. После препаровки в охлажденном растворе Кребса-Хензелайта сердца были реперфузированы в разработанном устройстве при температуре 37°С, в ходе перфузии температура оставалась постоянной и поддерживалась с помощью циркуляционного термостата. Уровень pH корректировался дополнительным введением гидрокарбоната натрия в перфузат и оставался стабильным в пределах физиологических значений pH=7,3–7,4 в процессе перфузии (табл. 1). Перфузия сердец проводилась при давлении 70 мм рт. ст. в аорте, что контролировалось с помощью датчика давления.

Оценка сократительной функции сердец. После стабилизации функции сердца систолическое давление в левом желудочке (СДЛЖ) составило 96,0 [93,7; 98,5] мм рт. ст. и оставалось без значимых изменений в течение 12 часов перфузии. Через 15 часов перфузии наблюдалось снижение СДЛЖ на 15,0% до 82,0 [79,5; 84,2] мм рт. ст. (p=0,01208 по сравнению с контролем, рис. 3). После стабилизации функции диастолическое давление в левом желудочке (ДДЛЖ) составило 4,0 [3,0; 5,0] мм рт. ст. и оставалось без значимых изменений в течение 12 часов перфузии. К 15 часам перфузии отмечалось

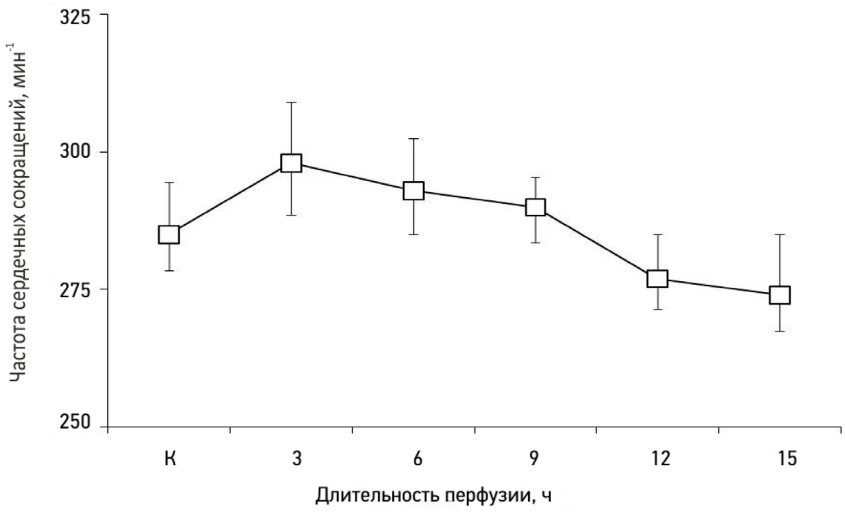

Рис. 2. Динамика частоты сердечных сокращений в ходе экстракорпоральной перфузии сердца крысы: К — данные контрольной группы; 3, 6, 9, 12, 15 — данные экспериментальной группы через 3, 6, 9, 12, 15 часов соответственно.

Fig. 2. Heart rate dynamics during extracorporeal perfusion of a rat's heart: K — data of the control group; 3, 6, 9, 12, 15 — data of the experimental group at 3, 6, 9, 12, 15 hours respectively.

Таблица 1. Параметры нормотермической экстракорпоральной перфузии сердца крысы

Table 1. Parameters of normothermic extracorporeal perfusion of rat's heart

Параметры	Значение
Продолжительность перфузии, ч	12,0
Температура перфузии, °C	36,8–37,0
Давление перфузии, мм рт. ст.	70±2
pH перфузата	7,3–7,4
Гематокрит	0,30–0,35
pO_2, мм рт. ст.	170–250
pCO_2, мм рт. ст.	35–40

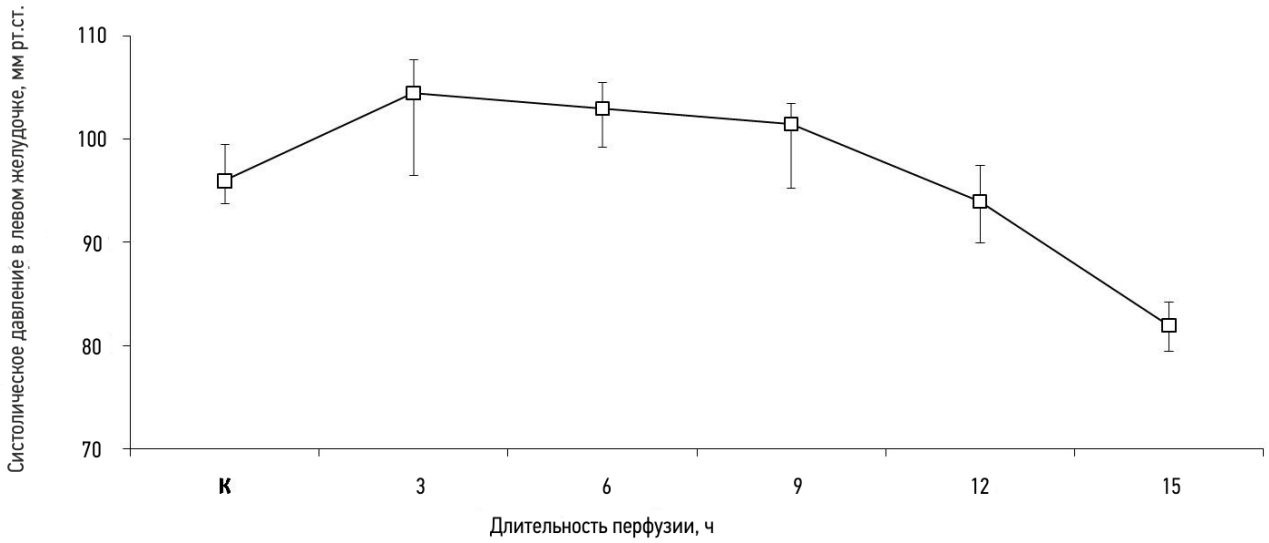

Рис. 3. Динамика систолического давления в левом желудочке в ходе экстракорпоральной перфузии сердца крысы: К — данные контрольной группы; 3, 6, 9, 12, 15 — данные экспериментальной группы через 3, 6, 9, 12, 15 часов соответственно.

Fig. 3. Dynamics of left ventricular systolic pressure during extracorporeal perfusion of a rat's heart: K — data of the control group; 3, 6, 9, 12, 15 — data of the experimental group at 3, 6, 9, 12, 15 hours respectively.

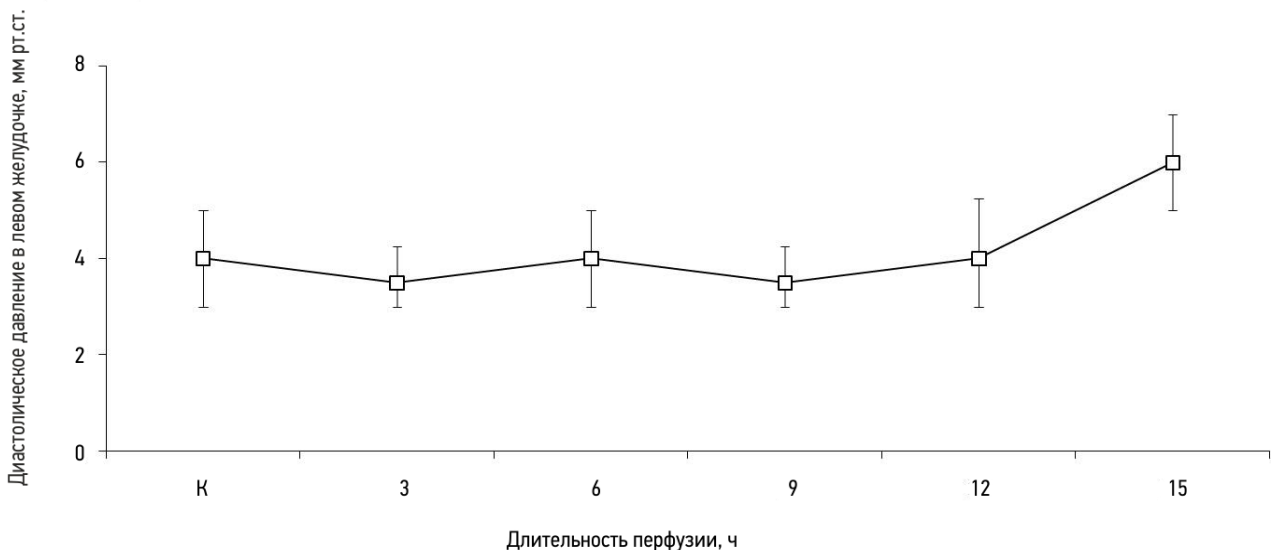

Рис. 4. Динамика диастолического давления в левом желудочке в ходе экстракорпоральной перфузии сердца крысы: К — данные контрольной группы; 3, 6, 9, 12, 15 — данные экспериментальной группы через 3, 6, 9, 12, 15 часов соответственно.

Fig. 4. Dynamics of LVDP during extracorporeal perfusion of a rat's heart: K — data of the control group; 3, 6, 9, 12, 15 — data of the experimental group at 3, 6, 9, 12, 15 hours respectively.

повышение ДДЛЖ в 1,5 раза до 6,0 [5,0; 7,0] мм рт. ст. (p=0,0164 по сравнению с контролем, рис. 4).

Оценка биохимических маркеров метаболизма и повреждения миокарда. В ходе эксперимента биохимические маркеры в перфузате через 30 мин перфузии и стабилизации определялись на уровне физиологических значений без значимой динамики в течение 12 часов перфузии: потребление глюкозы составило 80,5 [70,2; 85,5] мкмоль/(кг×мин×мм рт. ст.); выделение лактата — 35,7 [32,5; 44,2] мкмоль/(кг×мин×мм рт. ст.); утечка КФК — 95,8 [93,7; 111,3] МЕ/л, что *свидетельствует о сохранности клеточных механизмов аэробного метаболизма и утилизации глюкозы, а также структурной целостности мембран кардиомиоцитов на этих сроках перфузии*.

Через 15 часов перфузии уровень потребления глюкозы изолированными сердцами на единицу выполняемой функции значительно повышался до 136,8 [130,5; 145,7] мкмоль/(кг×мин×мм рт. ст.), *p*=0,01208 по сравнению с контролем; выделение лактата и утечка КФК в перфузат возрастали до 58,2 [55,7; 67,4] мкмоль/(кг×мин×мм рт. ст.), *p*=0,02144 по сравнению с контролем и 229,7 [215,8; 242,4] МЕ/л, *p*=0,01208 по сравнению с контролем, что может быть объяснено развивающимися в кардиомиоцитах *гипоксическими изменениями, активацией анаэробного гликолиза и повышением проницаемости мембранных структур клеток*.

ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая уровень развития медицинской техники, бесперфузионная гипотермическая консервация (БГК) остается основным общепризнанным методом консервации донорских органов в клинической практике. При БГК донорское сердце промывают консервирующим раствором, извлекают из организма донора, хранят в консервирующем растворе при температуре +4°C и транспортируют в клинику, где проводят трансплантацию реципиенту [16]. При консервации по данной методике максимальный срок противоишемической защиты миокарда составляет 4–6 часов, поскольку продолжительная холодовая ишемия неизбежно приводит к прогрессирующему снижению потенциала жизнеспособности трансплантатов. Другими существенными недостатками БГК являются отсутствие органопротективного эффекта глубокой гипотермии в случае использования трансплантатов от доноров с расширенными критериями и доноров с необратимой остановкой кровообращения, а также невозможность проведения динамической оценки функционально-метаболического состояния донорского органа в режиме реального времени для выявления патологических изменений, обусловленных ишемией-реперфузией [16, 17].

В проведенном нами исследовании представлены результаты экспериментальной апробации устройства для перфузионной консервации донорского сердца.

В экспериментах, проведенных на 16 интактных изолированных сердцах беспородных крыс-самцов, была продемонстрирована высокая эффективность нормотермического кондиционирования сердца в разработанном устройстве на срок до 12 часов, а также техническая возможность оценки сократительной функции и метаболических процессов в миокарде в режиме реального времени. Исследованные параметры функционального состояния донорского сердца находились в пределах физиологических значений до 12 часов, что можно охарактеризовать как *нормальное функционирование трансплантата*, к 12 часам перфузии и далее отмечалось появление и нарастание ишемических и дистрофических изменений в миокарде и, как следствие, *развитие дисфункции трансплантата*. Параметры перфузии, такие как температура, pH перфузата и давление в аорте, контролировались и оставались в пределах физиологических значений без значимых колебаний в процессе перфузии.

Становится очевидным, что пролонгированная *ex vivo* аппаратная управляемая перфузия донорских органов является востребованной и перспективной технологией сохранения донорских органов, несмотря на сложности в ее реализации. Перфузионные методы консервации обеспечивают противоишемическую защиту трансплантата за счет оксигенации и доставки миокарду необходимых субстратов окисления, а также удаления конечных продуктов метаболизма. Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что аппаратная перфузия может стать реальной альтернативой БГК в клинической практике в ближайшее время, эта технология уже используется в настоящее время при получении донорской печени, почек, легких и сердца [5, 18].

Применение аппаратной перфузии позволит увеличить объем пула донорских сердец на 15–20% за счет расширения критериев для использования донорских органов¸ сохранения и восстановления жизнеспособности органов, которые ранее не могли быть использованы. С учетом значительной дороговизны перфузионных технологий консервации общая экономия затрат системы здравоохранения может быть достигнута вследствие сокращения числа повторных госпитализаций пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью [19].

Проведенное нами исследование носило пилотный характер и было проведено на выборке ограниченного объема для определения принципиальной возможности противоишемической защиты донорского сердца в разработанном перфузионном устройстве в ходе эксперимента. Последующими этапами исследования, как нам представляется, будут углубленное изучение сократительной функции, метаболизма и гистоструктуры миокарда, функции коронарного эндотелия, оценка динамики свободнорадикального окисления в миокарде после пролонгированной нормотермической экстракорпоральной перфузии в эксперименте.

Разработанный перфузионный комплекс может являться технологической платформой для проведения сравнительного анализа эффективности методов кардиопротекции при различных параметрах перфузии сердца. Однако для экстраполяции экспериментальных данных и определения возможностей внедрения перфузионных методов консервации в клиническую трансплантологию требуется продолжение фундаментальных исследований на более крупных лабораторных животных–биомоделях и дальнейшая разработка аппаратно-программного обеспечения с учетом анатомо-физиологических особенностей сердца человека.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты экспериментальной апробации разработанного оригинального устройства для перфузионной консервации донорского сердца на беспородных крысах показали, что нормотермическая перфузия позволяет поддерживать жизнеспособность изолированного сокращающегося сердца в течение 12 часов в условиях, максимально приближенных к физиологическим, а также проводить динамическую оценку функционально-метаболического состояния органа.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. П.А. Ермолаев — концепция и дизайн исследования, проведение экспериментов, анализ данных, написание текста; Т.П. Храмых — руководство работой, концепция и дизайн исследования, редактирование; Л.О. Барская — концепция и дизайн исследования, проведение экспериментов, анализ данных, написание текста. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой ее части.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено Этическим комитетом Омского государственного медицинского университета (Протокол № 12 от 24.11.2021).

Согласие на публикацию. Все участники исследования добровольно подписали форму информированного согласия до включения в исследование.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние 3 года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе не применима, новые данные не собирали и не создавали.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions. P.A. Ermolaev — concept and design of study, collection and processing of material, analysis of data, writing the text; T.P. Khramykh — scientific guidance, concept and design of study, editing; L.O. Barskaya — concept and design of study, collection and processing of material, analysis of data, writing the text. All authors approved the manuscript (the publication version), and also agreed to be responsible for all aspects of the work, ensuring proper consideration and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of it.

Ethics approval. The study was approved from the Ethics Committee of the Omsk State Medical University (Protocol No. 12 of November 24, 2021).

Consent for publication. All participants of study voluntarily signed an informed consent form before being included in the study.

Funding sources. No funding.

Disclosure of interests. The authors have no relationships, activities or interests for the last three years related with for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality. The authors did not use previously published information (text, illustrations, data) when creating this work.

Data availability statement. The editorial policy regarding data sharing does not applicable to this work, and no new data were collected or created.

Generative AI. Generative AI technologies were not used for this article creation.

Provenance and peer-review. This work was submitted to the journal on its own initiative and reviewed according to the usual procedure. Two external reviewers, a member of the editorial board and the scientific editor of the publication participated in the review.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Gautier SV, Zacharevich VM, Khalilulin TA, et al. Heart transplantation as a radical method of restoring the quality of life in recipients with end-stage heart failure. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2019;21(2):7–15. doi: 10.15825/1995-1191-2019-2-7-15 EDN: DLTATA

2. Wilhelm MJ. Long-term outcome following heart transplantation: current perspective. *J Thorac Dis.* 2015;7(3):549–551. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.01.46

3. Kobashigawa J, Khush K, Colvin M, et al. Report from the American Society of Transplantation Conference on Donor Heart Selection in Adult Cardiac Transplantation in the United States. *Am J Transplant.* 2017;17(10):2559–2566. doi: 10.1111/ajt.14354

4. Bagnenko SF, Moysyuk YG, Skvortsov AE, et al. Rehabilitation of organ from deceased donors. New preservation trend or new paradigm in transplantology? *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2009;11(3):17–29. EDN: KVUMNX

5. Chew HC, Macdonald PS, Dhital KK. The donor heart and organ perfusion technology. *J Thorac Dis.* 2019;11(Suppl 6):S938–S945. doi: 10.21037/jtd.2019.02.59

6. Messer S, Ardehali A, Tsui S. Normothermic donor heart perfusion: current clinical experience and the future. *Transpl Int.* 2015;28(6):634–642. doi: 10.1111/tri.12361

7. Jing L, Yao L, Zhao M, et al. Organ preservation: from the past to the future. *Acta Pharmacol Sin.* 2018;39(5):845–857. doi: 10.1038/aps.2017.182 EDN: YHPXFB

8. Stamp NL, Shah A, Vincent V, et al. Successful Heart Transplant after Ten Hours Out-of-body Time using the TransMedics Organ Care System. *Heart Lung Circ.* 2015;24(6):611–613. doi: 10.1016/j.hlc.2015.01.005

9. Leprince P, Popov AF, Simon AR, et al. *Ex vivo* perfusion of the heart with the use of the Organ Care System. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;49(5):1318–1320. doi: 10.1093/ejcts/ezw075

10. Ardehali A, Esmailian F, Deng M, et al. Ex-vivo perfusion of donor hearts for human heart transplantation (PROCEED II): A prospective, open-label, multicentre, randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2015;385(9987):2577–2584. doi: 10.1016/s0140-6736(15)60261-6

11. Patent RUS No. 2 441 608 C1. 10.02.2012. Byul. No. 4. Got'e SV, Bagnenko SF, Mojsjuk JG, et al. Method for restoration and maintenance of vitality of an ischemically damaged donor organ. Available from: https://patents.google.com/patent/RU2441608C1/ru (In Russ.) EDN: WCFNNG

12. Reznik ON, Skvortsov AE, Lopota AV, et al. Perfusion device for liver preservation ex vivo before transplantation: first experimental study. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2017;19(1):35–40. doi: 10.15825/1995-1191-2017-1-35-40 EDN: YMZHTH

13. Patent RUS No. 2491963. 10.09.2013. Byul. No. 25. Korolev DV, Galagudza MM, Ostashev VB, et al. Installation for perfusion of isolated heart by Langerdorf. Available from: https://yandex.ru/patents/doc/RU2491963C1_20130910 (In Russ.) EDN: USPEJO

14. Patent RUS No. 2754592. 03.09.2021. Byul. No. 25. Ermolaev PA, Khramykh TP, Korpacheva OV, et al. Apparatus for perfusion preservation and reconditioning of a donor heart. Available from: https://yandex.ru/patents/doc/RU2754592C1_20210903 (In Russ.) EDN: YGEGSG

15. López–Jiménez F, Paniagua D, Lamas GA. La interpretacion de los ensayos clinicos negatovos [The interpretation of negative randomized clinical trials]. *Rev Invest Clin.* 1998;50(5):435–440. (In Spanish)

16. Monteagudo Vela M, García Sáez D, Simon AR. Current approaches in retrieval and heart preservation. *Ann Cardiothorac Surg.* 2018;7(1):67–74. doi: 10.21037/acs.2018.01.06

17. Merkin NA, Vol'gushev VE, Andronov SP, et al. Technologies of donor organ storage by the example of a donor heart. Status and prospects. Transplantologiya. T*he Russian Journal of Transplantation*. 2016;(1):29–35. EDN: WAQGEL

18. Zhulkov MO, Fomichev AV, Alsov SA, 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 EDN: BTFOPO

19. Jain P, Prichard RA, Connellan MB, et al. Long distance heart transplantation: a tale of two cities. *Intern Med J.* 2017;47(10):1202–1205. doi: 10.1111/imj.13568

ОБ АВТОРАХ

***Ермолаев Павел Александрович**, канд. мед. наук;
адрес: Российская Федерация, 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12;
ORCID: 0000-0001-8733-6102;
eLibrary SPIN: 9431-9200;
e-mail: yermol@inbox.ru

Храмых Татьяна Петровна, д-р мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0002-5508-6679;
eLibrary SPIN: 6932-9968;
e-mail: khramykh@yandex.ru

Барская Любовь Олеговна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-0460-4296;
eLibrary SPIN: 3080-5040;
e-mail: barsik492@yandex.ru

AUTHORS' INFO

***Pavel A. Ermolaev**, MD, Cand. Sci. (Medicine);
address: 12 Lenina st, Omsk, Russian Federation, 644099;
ORCID: 0000-0001-8733-6102;
eLibrary SPIN: 9431-9200;
e-mail: yermol@inbox.ru

Tatyana P. Khramykh, MD, Dr. Sci. (Medicine), Assistant Professor;
ORCID: 0000-0002-5508-6679;
eLibrary SPIN: 6932-9968;
e-mail: khramykh@yandex.ru

Lyubov O. Barskaya, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-0460-4296;
eLibrary SPIN: 3080-5040;
e-mail: barsik492@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку/Corresponding author