

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-3-122-128

## ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТЕХНИКА ЭКСПЛАНТАЦИИ РАБОТАЮЩЕГО СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНОГО КОМПЛЕКСА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

М.О. Жульков<sup>1</sup>, И.С. Зыков<sup>1</sup>, А.Г. Макаев<sup>1</sup>, А.В. Протопопов<sup>1</sup>, М.Н. Муртазалиев<sup>1</sup>,  
Ф.Ю. Косимов<sup>2</sup>, А.Р. Таркова<sup>1</sup>, А.Д. Лиманский<sup>3</sup>, Я.М. Смирнов<sup>3</sup>, Х.А. Агаева<sup>1</sup>,  
О.Е. Фрыкина<sup>1</sup>, Д.А. Сирота<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация

<sup>2</sup> Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Российская Федерация

<sup>3</sup> Институт медицины и психологии В. Зельмана Новосибирского государственного университета, Новосибирск, Российская Федерация

**Цель:** разработать и апробировать хирургическую технику эксплантации работающего сердечно-легочного комплекса в условиях нормотермической аутоперфузии. **Материалы и методы.** В качестве экспериментальной модели для проведения серии острых экспериментов ( $n = 10$ ) были использованы свиньи породы ландрас. Во время эксперимента проводили мониторинг инвазивного давления в полостях сердца и магистральных артериях, газового состава крови, сократительной способности миокарда. Эксплантацию работающего сердечно-легочного комплекса проводили через срединную стернотомию. Кондиционирование экспантированного комплекса выполняли при 37–38 °С в течение 6 часов. **Результаты.** В ходе проведенной серии экспериментов была доказана принципиальная возможность стабильной работы изолированного комплекса «сердце – легкие» *ex vivo* на протяжении 6 часов при условии поддержания параметров базовых констант гомеостаза. Использованные технологические решения позволили обеспечить безопасную гемодинамическую и анатомическую изоляцию работающего сердечно-легочного комплекса. **Заключение.** Разработанный протокол изоляции работающего сердечно-легочного комплекса позволяет обеспечить стабильную функцию трансплантата на протяжении 6 часов в условиях нормотермической аутоперфузии. Реализация данной концепции при разработке транспортных систем позволит значительно облегчить их конструкцию и отказаться от использования дорогостоящих комплектующих, что будет способствовать широкому внедрению в клиническую практику.

*Ключевые слова:* хроническая сердечная недостаточность, пересадка сердца, консервация сердца, аутоперфузия, сохранение донорских органов, перфузия органов *ex vivo*.

## SURGICAL TECHNIQUE FOR EXPLANTATION OF A FUNCTIONING CARDIOPULMONARY COMPLEX IN AN EXPERIMENT

М.О. Zhulkov<sup>1</sup>, I.S. Zykov<sup>1</sup>, A.G. Makaev<sup>1</sup>, A.V. Protopopov<sup>1</sup>, M.N. Murtazaliev<sup>1</sup>,  
F.Yu. Kosimov<sup>2</sup>, A.R. Tarkova<sup>1</sup>, A.D. Limansky<sup>3</sup>, Ya.M. Smirnov<sup>3</sup>, H.A. Agaeva<sup>1</sup>,  
O.E. Frykina<sup>1</sup>, D.A. Sirota<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>3</sup> Zelman Institute of Medicine and Psychology, Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russian Federation

**Objective:** to develop and approve the surgical technique for explantation of a functioning cardiopulmonary complex under normothermic autoperfusion. **Materials and methods.** Landrace pigs were used as the experimental model for a series of acute experiments ( $n = 10$ ). During the experiment, invasive pressure in the cavities of the

**Для корреспонденции:** Макаев Александр Геннадьевич. Адрес: 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15. Тел. (905) 198-33-31. E-mail: makaev\_a@meshalkin.ru

**Corresponding author.** Alexander Makaev. Address: 15, Rechkunovskaya str., Novosibirsk, 630055, Russian Federation. Phone: (905) 198-33-31. E-mail: makaev\_a@meshalkin.ru

heart and main arteries, blood gas composition, and myocardial contractility were monitored. The functioning cardiopulmonary complex was explanted through a median sternotomy. The explanted complex was conditioned at 37–38 °C for 6 hours. **Results.** In the course of a series of experiments, it was shown that stable operation of the isolated heart-lung complex *ex vivo* for 6 hours was fundamentally possible provided that the parameters of the basic homeostasis constants are maintained. The technological solutions used made it possible to ensure safe hemodynamic and anatomical isolation of the working cardiopulmonary complex. **Conclusion.** The developed protocol for isolating a functioning cardiopulmonary complex allows to provide stable graft function for 6 hours under normothermic autoperfusion. Implementation of this concept in the development of transport systems would significantly facilitate their design and eliminate the use of expensive components. This would contribute to widespread introduction into clinical practice.

*Keywords: chronic heart failure, heart transplantation, heart preservation, autoperfusion, donor organ preservation, ex vivo organ perfusion.*

## ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация солидных органов, несомненно, является одним из наиболее значимых достижений медицины XX века, однако многие проблемы данной области по-прежнему остаются нерешенными [1]. Одной из таких проблем является разработка технологии длительного кондиционирования донорских органов. Лимит безопасного времени фармако-холодовой консервации сердца остается основным сдерживающим фактором, не позволяющим расширить географию донорских баз [2, 3]. Учитывая очевидные преимущества нормотермического кондиционирования донорских органов перед статической холодной консервацией, большинство современных стратегий сохранения трансплантата направлено на поддержание кровотока и температурного режима [4, 5]. Вместо охлаждения органа для замедления метаболических процессов аппаратная перфузия обеспечивает поддержание нормальной метаболической активности в условиях, близких к физиологической среде, что позволяет значительно сократить период холодовой ишемии или вовсе отказаться от него при проведении имплантации органа в тело реципиента, а также проводить расширенный скрининг морфофункционального статуса трансплантата [4, 6–8]. Однако широкое использование подобных перфузионных платформ во многих странах ограничивается их высокой стоимостью [9–13]. В связи с этим разработка эффективного и экономически выгодного способа длительного кондиционирования донорского сердца является актуальной проблемой современной трансплантологии.

Многолетние исследования физиологических законов сердечной ауторегуляции традиционно были сопряжены с разработкой способов длительного поддержания эффективной сердечной деятельности *ex vivo* [14–16]. И хотя на тот момент представления физиологов-экспериментаторов о трансплантологии были крайне далеки от современных, сегодня реализация концепции автономного дожития донорских органов в условиях нормотермической аутоперфузии может стать решением проблемы длительного конди-

ционирования трансплантата, позволить значительно упростить разработку платформ для осуществления аппаратной перфузии и способствовать широкому внедрению данных технологий в клиническую практику.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве экспериментальной модели для проведения серии острых экспериментов ( $n = 10$ ) были использованы свиньи породы ландрас, самки, весом  $50 \pm 5$  кг в возрасте 4–5 месяцев. Уход, обеспечение эксперимента, наблюдение и вывод животных из него выполнялись в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18.03.1986), и были одобрены решением комиссии по биоэтике ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (Протокол № 2 от 01.09.2022 г.).

В день эксперимента всем животным натошак выполняли премедикацию (золетил-100). Дозу подбирали индивидуально, согласно весоростовым параметрам. После наступления сна подготавливали операционное поле и область катетеризации сосудов шеи. Затем животное транспортировали на операционный стол и закрепляли в положении «на спине» для последующей интубации трахеи, установки центрального артериального и венозных катетеров в наружную яремную и общую бедренную вену. Эксперимент выполняли в условиях эндотрахеального наркоза севофлюраном и миорелаксации (рокурония бромид). Искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) проводили с помощью наркозно-дыхательного аппарата FabiusPlus (Draeger, ФРГ) с положительным давлением на вдохе (20–30 см вод. ст.) и на выдохе (5–8 см вод. ст.), с дыхательным объемом 8 мл/кг, с частотой 12–14 дыханий в минуту. Параметры жизнедеятельности фиксировали с помощью монитора типа IntelliVue MP70 (Philips, Нидерланды).

Во время экспериментов проводили мониторинг инвазивного артериального давления (иАД) путем катетеризации правой общей сонной артерии, цен-

трального венозного давления (ЦВД) путем катетеризации правой наружной яремной вены, газового состава крови. Анализ крови проводили с помощью автоматического гематологического анализатора ХТ-4000i (Sysmex, Германия), согласно рекомендациям производителя. Параметры центральной гемодинамики исследовали путем катетеризации правых отделов сердца катетером Свана–Ганса, а также с помощью портативной многофункциональной ультразвуковой системы Philips CX50 (Philips Ultrasound, USA) с ЭКГ-синхронизацией.

Эксплантацию работающего сердечно-легочного комплекса (рСЛК) выполняли через срединную стернотомию. Выделение рСЛК начинали с мобилизации верхней полой вены (ВПВ) и перевязки непарной вены. Затем выделяли брахиоцефальный ствол (БЦС), обе сонные артерии, левую подключичную артерию (ЛПКА). Трахею осторожно отделяли от пищевода, используя электрокоагулятор, добиваясь тщательного гемостаза. Особое внимание уделяли освобождению нижних долей легких, поскольку базальные отделы легких находятся крайне глубоко и в большей своей части накрыты куполом диафрагмы, что затрудняет визуализацию и сопряжено с высоким риском хирургической травмы паренхимы.

После введения гепарина (3 мг/кг массы тела) ЛПКА перевязывали и пересекали, избегая грубых тракций. Через правую подключичную артерию по направлению к сердцу устанавливали артериальную канюлю 16–18 Fg, которую соединяли с резервуаром, подвешенным на высоте 70 см над сердцем. Полу-непарную вену, дренирующую кровь у животных непосредственно в коронарный синус, перевязывали и пересекали. Под контролем ИАД перевязывали все брахиоцефальные артерии, избегая повышения давления в корне аорты более 130–140 мм рт. ст. за счет дозированной эксфузии крови в резервуар. После пережатия нисходящей грудной аорты на уровне перешейка выполняли забор артериальной крови в резервуар до стабилизации уровня крови. После стабилизации уровня крови и артериального давления в бедренную вену вводили 1–1,5 литра раствора Рингера. Затем перевязывали и пересекали полые вены, трахею пересекали и повторно интубировали трубкой с манжетой, рСЛК окончательно отделяли от окружающих тканей, переносили в контейнер с теплым физиологическим раствором (38 °С) и продолжали наблюдение.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка с последующей оценкой равенства дисперсий по критерию Левена. В том случае, когда распределение в экспериментальных группах было нормальным и соблюдалось межгрупповое равенство диспер-

сий, дальнейшую обработку проводили с помощью метода параметрической статистики – t-критерия Стьюдента. При распределении, отличном от нормального, использовали методы непарметрической статистики. Различия между параметрами считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В серии острых экспериментов было выполнено 10 эксплантаций рСЛК с последующим 6-часовым наблюдением (рис. 1).

Активное резервирование собственной крови животных через артериальную канюлю, установленную в брахиоцефальный ствол, а также вытеснение максимального объема крови из нижней половины тела при помощи инфузии кристаллоидного раствора в бедренную вену позволили создать необходимый запас крови (1500–2000 мл) для поддержания нормоволемии рСЛК на протяжении 6 часов наблюдения. Резервуар с артериальной кровью, подвешенный на высоте 70 см над уровнем сердца, обеспечивал стабильные условия для переноса изолированного рСЛК

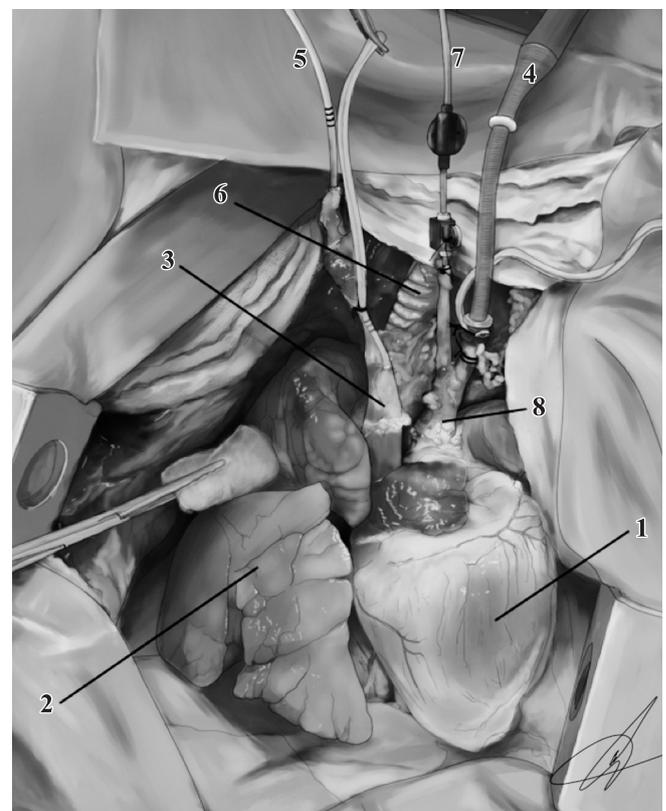


Рис. 1. Общий вид операционной раны: 1 – сердце; 2 – правое легкое; 3 – верхняя полая вена; 4 – артериальная канюля; 5 – катетер Свана–Ганса; 6 – трахея; 7 – катетер для измерения ИАД; 8 – восходящий отдел аорты

Fig. 1. General view of surgical wound: 1 – heart; 2 – right lung; 3 – superior vena cava; 4 – arterial cannula; 5 – Swan-Ganz catheter; 6 – trachea; 7 – arterial catheter; 8 – ascending aorta

в транспортный контейнер, либо выступая в качестве ресивера собственному сердечному выбросу, либо обеспечивая антеградную коронарную перфузию по схеме Лангендорфа (рис. 2). После размещения рСЛК в контейнере и установки измерительных датчиков артериальную магистраль пережимали (рис. 2, б), затем под контролем давления в полостях сердца корректировали объем крови в рСЛК.

Основные параметры гемодинамики были измерены при помощи ультразвуковой системы Philips CX50 (Philips Ultrasound, USA) с ЭКГ-синхронизацией, а также прямой тонометрией в полостях сердца и магистральных артериях (табл. 1).

С целью поддержания основных гомеостазиологических констант на протяжении 6 часов нормотермической аутоперфузии в правые отделы сердца проводили инфузию раствора хлористого кальция и глюкозы. ИВЛ рСЛК проводили с помощью наркозно-дыхательного аппарата FabiusPlus (Draeger, ФРГ) с положительным давлением на вдохе (20–30 см вод. ст.) и на выдохе (5–8 см вод. ст.) с дыхательным объемом 8 мл/кг массы тела, частотой 12–14 дыханий в

минуту,  $FiO_2 = 70\%$ . Основные параметры газового состава крови приведены в табл. 2.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Необходимость исследований функционирования изолированного сердца и сердечно-легочного комплекса была полностью признана более века назад. В 1866 году в физиологическом институте Карла Людвига в Лейпциге С. Elias описал влияние диастолического наполнения в изолированном перфузируемом сердце лягушки на объем сердечного выброса [15]. Позже исследование, описывающее влияние давления наполнения на амплитуду сокращения, было опубликовано С. Joseph в 1869 году [16]. В 1881 году Н.Н. Martin описал технику подготовки гемодинамически изолированного сердечно-легочного комплекса собаки с открытой грудной клеткой с применением резистора и резервуара между аортой и полыми венами [17]. В качестве резистора были использованы тонкостенные трубки, окруженные герметичным цилиндром (по типу современных колонок для гемодиализа). Данный препарат использовался

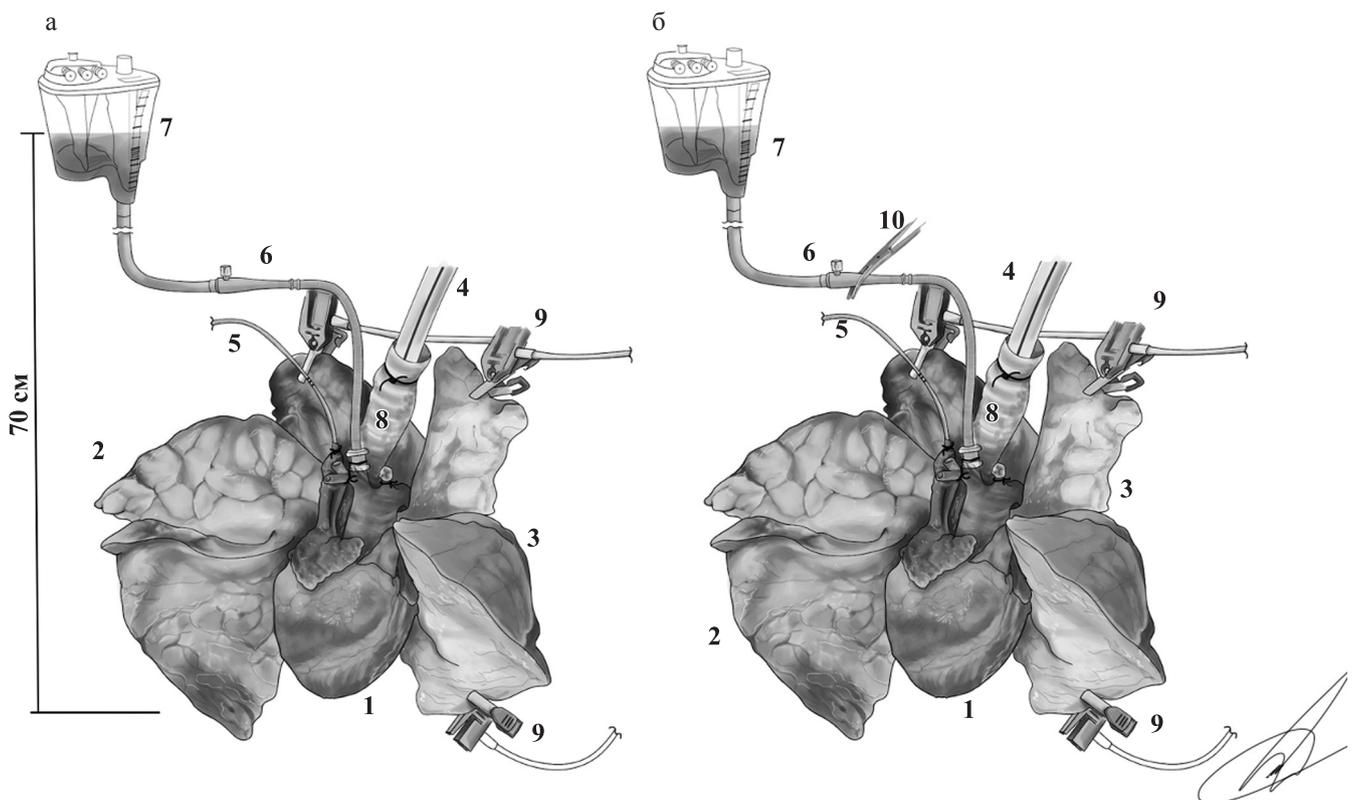


Рис. 2. Схема изолированного сердечно-легочного комплекса: а – этап эксфузии крови в резервуар и подготовка к переносу комплекса в контейнер; б – этап окончательной гемодинамической изоляции рСЛК; 1 – сердце; 2 – правое легкое; 3 – левое легкое; 4 – интубационная трубка; 5 – катетер Свана-Ганса; 6 – артериальная канюля; 7 – резервуар с кровью; 8 – трахея; 9 – электроды электрокардиографа; 10 – зажим

Fig. 2. Diagram of the isolated cardiopulmonary complex: а – stage of blood exsufflation into the reservoir and preparation for transfer of the complex into the container; б – stage of final hemodynamic isolation of a working cardiopulmonary complex; 1 – heart; 2 – right lung; 3 – left lung; 4 – intubation tube; 5 – Swan-Ganz catheter; 6 – arterial cannula; 7 – blood reservoir; 8 – trachea; 9 – electrocardiograph electrodes; 10 – clamp

для изучения сократительных свойств сердца, сердечного метаболизма, регуляции коронарного кровотока и действия различных фармакологических препаратов [18–20]. Еще один широко известный метод поддержания функции сердца после анатомической изоляции был предложен в 1895 году О. Лангендорфом [21]. Разработанный способ заключался в ретроградном введении солевого раствора в корень аорты. При этом была доказана возможность длительного функционирования сердца за счет потребления растворенного в солевом растворе кислорода. Однако несмотря на отсутствие внешней работы опустошенного левого желудочка сердца в условиях ретроградной перфузии по Лангендорфу, использование солевого раствора значительно ограничивало время дожития сердца. Поскольку удовлетворение потребности миокарда в кислороде требовало повышенного коронарного потока кристаллоидного рас-

твора, это неизбежно приводило к отеку миокарда и ухудшению его сократительной способности. Обогащение раствора добавлением отмытых эритроцитов восстанавливало содержание кислорода и вязкость перфузата, что способствовало снижению сопротивления капиллярного коронарного русла. Другой модификацией, делавшей препарат по Лангендорфу более практичным, была схема, включающая резервуар, заполненный перфузатом под постоянным давлением и соединенный как с левым предсердием, так и с аортой через систему клапанов и искусственного сосудистого сопротивления [22]. При этом оттекающую из коронарного синуса кровь резервировали и исключали из рециркуляции. Благодаря данной схеме левый желудочек генерировал сердечный выброс, совершая внешнюю работу в условиях регулируемого давления наполнения. Похожий тип изоляции сердца был предложен G. Elzinga [18].

Таблица 1

**Основные параметры гемодинамики**  
**Main hemodynamic parameters**

Параметр	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч	6 ч
ЧСС, уд/мин	66 [51; 95]	94 [90; 100]	97 [87; 105]	93 [86; 97]	89 [87; 92]	89 [89; 94]
ДПП, мм рт. ст.	0	-1	5	4	3	1
ДПЖ <sub>сп</sub> , мм рт. ст.	7 [3; 12]	8,3 [6,5; 11]	10,6 [8,7; 12]	6 [5; 7]	4,3 [3; 5,5]	5,5 [3; 7,5]
ДЛА <sub>сп</sub> , мм рт. ст.	6,5 [3,5; 10]	5,2 [3,5; 8,5]	10,5 [10; 11]	6,8 [4; 9]	5,2 [4; 6]	7,5 [4,7; 9,7]
ДЗЛК, мм рт. ст.	1	0	6	2	1	4
иАД в аорте, мм рт. ст.	67 [54; 74]	75 [65; 85]	93 [89; 101]	85 [70; 100]	73,5 [64,5; 85]	70,8 [62,5; 78]
СВ, л/мин	903,0	846,0	1015,0	1089,0	1414,0	899,0

*Примечание.* ЧСС – частота сердечных сокращений; ДПП – давление в правом предсердии; ДПЖ<sub>сп</sub> – среднее давление в правом желудочке; ДЛА<sub>сп</sub> – среднее давление в легочной артерии; ДЗЛК – давление заклинивания легочных капилляров; иАД – инвазивное артериальное давление в корне аорты; СВ – сердечный выброс. Данные представлены как Me [Q1; Q3].

*Note.* ЧСС – heart rate; ДПП – Right Atrial Pressure; ДПЖ<sub>сп</sub> – Mean Right Ventricular Pressure; ДЛА<sub>сп</sub> – Mean Pulmonary Artery Pressure; ДЗЛК – pulmonary wedge pressure; иАД – invasive blood pressure; СВ – cardiac output. The data is presented as Me [Q1; Q3].

Таблица 2

**Основные параметры газового состава крови**  
**Main parameters of blood gas composition**

Параметр	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч	6 ч
Гематокрит, %	24,5	29,8	28,5	26,0	27,0	27,6
Гемоглобин, г/л	79	79	78	69	87	90
pH	7,9	7,8	7,8	7,8	7,7	7,7
Лактат, ммоль/л	6,3	8,4	5,3	1,5	2,1	3,6
Глюкоза, ммоль/л	7,7	11,1	8,7	3,5	5,9	3,3
РаО <sub>2</sub> в аорте, мм рт. ст.	248	170	190	197	238	175
РаО <sub>2</sub> в ПП, мм рт. ст.	39,6	40,3	42,8	31,4	34,7	31,2
РСО <sub>2</sub> в ЛП, мм рт. ст.	5,7	5,6	6,7	6,7	8,4	6,9
РаО <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	2,8	2,6	2,71	2,8	3,4	2,5
K <sup>+</sup> , ммоль/л	3,8	3,3	2,2	2,8	3,1	3,0
Na <sup>+</sup> , ммоль/л	143	147	152	155	160	163
Ca <sup>++</sup> , ммоль/л	0,72	0,77	1,18	1,34	0,87	1,39

В 1926 году Е.Н. Starling и М.В. Visscher опубликовали результаты исследований изолированного сердца, сформулировав известный закон, описывающий взаимосвязь диастолического объема сердца и силы сердечных сокращений [14, 23]. При этом исторически сердечный препарат Старлинга не подвергался стольким модификациям, как схема Лангендорфа. В работе Р.Н. Huisman et al. представлено описание модифицированного препарата Старлинга, который был разработан с целью изучения электрической активации желудочков, а затем адаптирован для изучения работы клапанного аппарата, а также функции и механики работы желудочков [24]. Предложенный Р.Н. Huisman метод позволял обеспечить длительный период стабильной механической работы сердца во многом благодаря использованию в качестве перфузата цельной, практически неразбавленной свежей крови. Еще одним важным техническим приемом стало сохранение анатомической целостности соустия между легочными венами и левым предсердием, что обеспечивало нормальное наполнение левого желудочка. Авторы также исправили слабые места оригинальной методики Старлинга, а именно выполнили полную денервацию сердечно-легочного комплекса.

Фундаментальные знания, полученные в ходе проведения этих исследований, легли в основу современных технологий пролонгирования дожития сердечного трансплантата *ex vivo*. Однако по-прежнему принцип автономного дожития изолированного сердечно-легочного комплекса остается не реализован ни в одной из существующих моделей транспортных модулей донорских органов [14, 24–26]. Проведенные ранее эксперименты позволили выявить ряд критически важных требований, необходимых для успешной изоляции и продолжительного функционирования рСЛК, среди которых соблюдение принципов сбережения объема крови донора для последующей коррекции уровня волемии и возможность эффективного поддержания нормотермического режима кондиционирования трансплантата [27]. В ходе проведенного исследования была доказана эффективность применения схемы активной эксфузии крови донора за счет собственного сердечного выброса. Комбинация методов функциональной изоляции рСЛК и элементов перфузии по Лангендорфу позволили добиться заготовки максимально возможного объема крови, обеспечить стабильные параметры гемодинамики на всех этапах эксплантации рСЛК и дозированную нагрузку комплекса объемом. Стабильность параметров гемодинамики и саморегуляция коронарного кровотока за счет высоты расположения резервуара с кровью позволяют осуществить максимально бережную препаровку рСЛК со тщательным гемостазом.

Важной особенностью функционирования изолированного рСЛК является возможность поддержания

достаточного коронарного кровотока при абсолютной гиповолемии малого круга кровообращения. Если в случае анатомической целостности правые отделы фактически определяют дебит левого желудочка, в случае изоляции рСЛК левые отделы сердца оказываются в оптимальных условиях нагрузки давлением и объемом при минимальной ударной работе правого желудочка. Так, несмотря на поддержание среднего уровня артериального давления в корне аорты на уровне 65–75 мм рт. ст., сердечный выброс составлял от 846,0 до 1414,0 мл в минуту. При этом на этапе аутоперфузии наблюдалось полное отсутствие пульсовой волны в стволе легочной артерии при ее наличии в полости правого желудочка сердца.

Подобные щадящие условия автономного функционирования рСЛК обеспечивают «отдых» правым отделам сердца, позволяя им генерировать достаточный ударный объем с минимальной постнагрузкой. Важно отметить, что данные условия функционирования рСЛК имеют много общего с теми, что наблюдаются при проведении активной аппаратной перфузии сердца. Однако разработка транспортной системы на основе принципа нормотермической аутоперфузии позволяет значительно сократить экономические затраты на протезирование насосной функции сердца и оксигенирующей функции легких, что облегчит внедрение технологии длительного кондиционирования донорских органов *ex vivo* в клиническую практику.

*Исследование выполнено в рамках проекта № 23-25-10013 (Соглашение № 23-25-10013 от 20.04.2023 г. с РНФ, Соглашение № р-52 от 03.04.2023 г. с Министерством науки и инновационной политики НСО).*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Fomichev AV, Poptsov VN, Sirota DA, Zhulkov MO, Edemskiy AG, Protopopov AV et al. Mid-term and long-term outcomes following heart transplantation with prolonged cold ischemia. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2023; 25 (1): 99–105. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2023-1-99-105>.
2. Pannekoek A, Ali U. Does the solution used for cold static storage of hearts impact on heart transplant survival? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2021; 33 (5): 814–818. doi: 10.1093/icvts/ivab164.
3. Fomichev AV, Khvan DS, Agaeva HA, Zhulkov MO, Doronin DV, Chernyavsky AM. Experience of heart transplantation with an extended cold ischemic time of donor heart. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25 (8): 4011. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4011>.

4. Qin G, Jernryd V, Sjöberg T, Steen S, Nilsson J. Machine Perfusion for Human Heart Preservation: A Systematic Review. *Transpl Int*. 2022; 35: 10258. doi: 10.3389/ti.2022.10258.
5. 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.
6. Ontario Health (Quality). Portable Normothermic Cardiac Perfusion System in Donation After Cardiocirculatory Death: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2020; 20 (3): 1–90.
7. Van Raemdonck D, Rega F, Rex S, Neyrinck A. Machine perfusion of thoracic organs. *J Thorac Dis*. 2018; 10 (Suppl 8): S910–S923. doi: 10.21037/jtd.2018.02.85.
8. Zhulkov MO, Sirota DA, Zykov IS, Sabetov AK, Agaeva KA, Makaev AG et al. Results of a study of the effectiveness of direct coronary oxygen persufflation as a donor heart conditioning method. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2022; 24 (3): 111–120. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2022-3-111-120>.
9. Pinnelas R, Kobashigawa JA. Ex vivo normothermic perfusion in heart transplantation: a review of the TransMedics® Organ Care System. *Future Cardiol*. 2022; 18 (1): 5–15. doi: 10.2217/fca-2021-0030.
10. Slama A, Schillab L, Barta M, Benedek A, Mitterbauer A, Hoetzenecker K et al. Standard donor lung procurement with normothermic ex vivo lung perfusion: A prospective randomized clinical trial. *J Heart Lung Transplant*. 2017; 36 (7): 744–753. doi: 10.1016/j.healun.2017.02.011.
11. Jochmans I, O’Callaghan JM, Pirenne J, Ploeg RJ. Hypothermic machine perfusion of kidneys retrieved from standard and high-risk donors. *Transpl Int*. 2015; 28 (6): 665–676. doi: 10.1111/tri.12530.
12. Pettit SJ, Petrie MC. Transplantation of Hearts Donated After Circulatory-Determined Death. *Circ Heart Fail*. 2019; 12 (4): e005991. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.005991.
13. Zhulkov MO, Fomichev AV, Alsov SA, Cleaver EN, Chernyavsky AM. 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. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2019-4-143-146>.
14. Starling EH, Visscher MB. The regulation of the energy output of the heart. *J Physiol*. 1927; 62 (3): 243–261. doi: 10.1113/jphysiol.1927.sp002355.
15. Zimmer HG. Modifications of the isolated frog heart preparation in Carl Ludwig’s Leipzig Physiological Institute: relevance for cardiovascular research. *Can J Cardiol*. 2000; 16 (1): 61–69.
16. Zimmer HG. Who discovered the Frank-Starling mechanism? *News Physiol Sci*. 2002; 17: 181–184. doi: 10.1152/nips.01383.2002.
17. Fye WB. H. Newell Martin and the isolated heart preparation: the link between the frog and open heart surgery. *Circulation*. 1986; 73 (5): 857–864. doi: 10.1161/01.cir.73.5.857.
18. Elzinga G. Cross Talk Between Left and Right Heart: A Study on the Isolated Heart. Vrije Univ. te Amsterdam. 1972.
19. Patterson SW, Starling EH. The carbohydrate metabolism of the isolated heart lung preparation. *J Physiol*. 1913; 47 (1–2): 137–148. doi: 10.1113/jphysiol.1913.sp001617.
20. Patterson SW, Starling EH. On the mechanical factors which determine the output of the ventricles. *J Physiol*. 1914; 48 (5): 357–379. doi: 10.1113/jphysiol.1914.sp001669.
21. Langendorff O. Untersuchungen am überlebenden Säugethierherzen. *Arch für die gesamte Physiol des Menschen und der Tiere*. 1895; 61: 291–332.
22. Neely JR, Liebermeister H, Battersby EJ, Morgan HE. Effect of pressure development on oxygen consumption by isolated rat heart. *Am J Physiol*. 1967; 212 (4): 804–814. doi: 10.1152/ajplegacy.1967.212.4.804.
23. Simaan J, Fawaz G. The mechanical efficiency of the Starling heart-lung preparation. *Pflugers Arch*. 1968; 302 (2): 123–132. doi: 10.1007/BF00586865.
24. Huisman PH, Schipperheyn JJ. The isolated heart-lung preparation. The Hague: Martinus Nijhoff Medical Division, 1978. 36–36.
25. Langer RM. Vladimir P. Demikhov, a pioneer of organ transplantation. *Transplant Proc*. 2011; 43 (4): 1221–1222. doi: 10.1016/j.transproceed.2011.03.070.
26. Kozlov IA, Krichevskiy LA. Heart Transplantation in the USSR and Former Soviet Countries. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020; 34 (12): 3398–3408. doi: 10.1053/j.jvca.2019.12.001.
27. Zhulkov MO, Zykov IS, Sirota DA, Agaeva HA, Sabetov AK, Poveschenko OV et al. Long-Term Conditioning of a Donor Heart by Autoperfusion. *Journal of experimental and clinical surgery*. 2022; 15: 3: 214–220. doi: 10.18499/2070-478X-2022-15-3-214-220.

Статья поступила в редакцию 13.05.2023 г.  
The article was submitted to the journal on 13.05.2023