

ГИПОТЕРМИЧЕСКАЯ МАШИННАЯ ПЕРФУЗИЯ ДОНОРСКОЙ ПОЧКИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОПЫТНОГО РАСТВОРА НА ОСНОВЕ ДЕКСТРАНА-40 И ОРТОТОПИЧЕСКАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

В.Г. Шестакова¹, В.К. Богданов², Р.Д. Павлов¹, В.М. Терехов¹, А.С. Тимановский¹,
А.А. Жариков², А.Н. Шибанов^{1, 3}, Н.В. Грудинин²

¹ ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинской академии» Минздрава России, Тверь, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

³ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

Целью данного исследования являлась оценка эффективности гипотермической машинной перфузии донорской почки, полученной от асистолического донора, опытным раствором на основе декстрана-40 при последующей ортотопической трансплантации на модели кролика. **Материалы и методы.** В исследовании были использованы кролики породы серый великан массой 2500–3100 г, 20 особей, разделенных на доноров ($n = 10$) и реципиентов ($n = 10$). После изъятия донорской почки у асистолического донора проводилась процедура гипотермической машинной перфузии *ex vivo* левой донорской почки раствором на основе декстрана-40 и регистрация показателей периферического сосудистого сопротивления (ПСС), а также последующая билатеральная нефрэктомия и ортотопическая трансплантация. Срок наблюдения составлял 12 суток. В процессе наблюдения оценивали концентрацию креатинина, мочевины, скорость клубочковой фильтрации (СКФ). **Результаты.** При процедуре гипотермической перфузии донорской почки, полученной от асистолического донора, *ex vivo* было получено прогрессивное снижение ПСС с $1,90 \pm 0,27$ до $0,72 \pm 0,09$ мм рт. ст./мл/мин при $p < 0,001$. В раннем посттрансплантационном периоде, в течение первых 2 суток после имплантации, значения креатинина и мочевины имели умеренно высокие показатели по сравнению с нормальными. Значения креатинина и мочевины на 2-е сутки составили $91,07 \pm 11,49$ мкмоль/л при $p < 0,011$ и $9,09 \pm 1,06$ ммоль/л при $p < 0,009$ соответственно, но к 12-м суткам отмечалась регрессия до физиологических показателей $77,17 \pm 10,19$ мкмоль/л при $p < 0,019$ и $4,88 \pm 0,54$ ммоль/л при $p < 0,022$ соответственно. Данные результаты коррелировали с показателями СКФ: от 26,29 до 26,74 мл/мин/1,72 м² в средних значениях в течение 12 суток наблюдения. **Заключение.** Результаты демонстрируют, что гипотермическая машинная перфузия донорской почки *ex vivo* с использованием раствора на основе декстрана-40 оказывает положительное влияние на донорский орган после 30 минут тепловой ишемии после асистолии и позволяет достичь удовлетворительной функции трансплантата на протяжении 12 суток наблюдения.

Ключевые слова: трансплантология, ортотопическая трансплантация почки, гипотермическая перфузия почки *ex vivo*, декстран-40.

Для корреспонденции: Терехов Василий Максимович. Адрес: 170100, Тверская область, Тверь, ул. Советская, д. 4. Тел. (904) 015-84-76. E-mail: terekhov-200002@mail.ru

Corresponding author: Vasily Terekhov, 4, Sovetskaya str., Tver, Tver Oblast, 170100, Russian Federation. Phone: (904) 015-84-76. E-mail: terekhov-200002@mail.ru

HYPOTHERMIC MACHINE PERFUSION OF A DONOR KIDNEY USING AN EXPERIMENTAL DEXTRAN-40-BASED PRESERVATION SOLUTION AND ORTHOTOPIC TRANSPLANTATION (EXPERIMENTAL STUDY)

V.G. Shestakova¹, V.K. Bogdanov², R.D. Pavlov¹, V.M. Terekhov¹, A.S. Timanovsky¹,
A.A. Zharikov², A.N. Shibaev^{1, 3}, N.V. Grudin²

¹ Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

² Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

³ Vladimirsy Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

Objective: to evaluate the efficacy of hypothermic machine perfusion (HMP) of a donor kidney obtained from a non-heartbeating (NHB) donor, using an experimental dextran-40-based preservation solution, in subsequent orthotopic transplantation in a rabbit model. **Materials and methods.** Twenty grey giant rabbits weighing 2,500–3,100 g, divided into donors (n = 10) and recipients (n = 10), were used in the study. After obtaining kidney from an NHB donor, *ex vivo* HMP of the left donor kidney using a dextran-40-based preservation solution was performed and peripheral vascular resistance (PVR) parameters were measured. This was followed by bilateral nephrectomy and orthotopic transplantation. The follow-up period was 12 days. Creatinine levels, urea levels, and glomerular filtration rate (GFR) were measured during follow-up. **Results.** During *ex vivo* HMP of donor kidneys from NHBs, PVR dropped progressively from 1.90 ± 0.27 mmHg/mL/min to 0.72 ± 0.09 mmHg/mL/min at $p < 0.001$. In the early post-transplant period (during the first 2 days after implantation), creatinine and urea levels were moderately elevated compared to normal. Creatinine and urea levels were 91.07 ± 11.49 μ mol/L at $p < 0.011$ and 9.09 ± 1.06 mmol/L at $p < 0.009$ on day 2, respectively, but by day 12, they reverted to physiologic values, which were 77.17 ± 10.19 μ mol/L at $p < 0.019$ and 4.88 ± 0.54 mmol/L at $p < 0.022$, respectively. These findings were correlated with GFR values, which ranged from 26.29 to 26.74 mL/min/1.72 m² in mean values over the course of a 12-day follow-up period. **Conclusion.** *Ex vivo* HMP using dextran-40-based preservation solution has a positive effect on the kidney at 30 minutes of warm ischemia following asystole and achieves satisfactory graft function over 12 days of follow-up.

Keywords: transplantology, orthotopic kidney transplantation, *ex vivo* hypothermic kidney perfusion, dextran 40.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация почки обрела наибольшее распространение среди всех выполняющихся трансплантаций органов в наше время [1]. Данная операция показана пациентам, страдающим от терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП). Однако такие пациенты вынуждены ожидать донорскую почку, находясь на заместительной терапии (ЗПТ). Количество людей, находящихся на ЗПТ, существенно отличается в зависимости от государства. Так, в Исландии, Норвегии и Австралии на 1 млн населения приходится около 100 человек, находящихся на ЗПТ. В США и Тайване эта цифра составляет более 300 на 100 000. В России в год через эту процедуру проходят около 50 человек на 1 миллион населения [2]. Единственным радикальным способом помочь таким пациентам является трансплантация почки [3].

Несмотря на значительные достижения в области трансплантации солидных органов, в частности почки, а также совершенствование хирургических техник, открытыми остаются вопросы реабилитации донорских органов, полученных от асистолических доноров [3]. В настоящее время именно возможность

работы с трансплантатами почек от доноров из субоптимальной группы формирует новый вектор развития современной трансплантологии. Немалозначимым является экспериментальное исследование новых растворов и перфузионно-консервационных методик [4].

В мировой литературе представлено множество животных моделей для экспериментальных исследований. Каждая из описанных моделей обладает преимуществами и недостатками [5]. Для проведения экспериментального исследования была выбрана животная модель кролика с целью оценки эффективности гипотермической машинной перфузии опытным раствором на основе декстрана-40 трансплантата левой почки, полученной от асистолического донора, с последующей ортотопической трансплантацией.

Цель настоящего исследования: оценка эффективности гипотермической машинной перфузии донорской почки, полученной от асистолического донора, опытным перфузионным раствором на основе декстрана-40 при последующей ортотопической трансплантации на модели кролика.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на мужских особях кроликов породы серый великан массой 2100–3500 г ($n = 20$). Все экспериментальные животные были разделены на две равные группы – доноры ($n = 10$) и реципиенты ($n = 10$). Исследование выполнено в соответствии с правилами лабораторной практики в Российской Федерации: приказ Минздрава СССР № 755 от 12.08.1977 г.; приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 г.; Закон «О защите животных от жестокого обращения» от 01.12.1999 г., на проведение данного исследования было получено разрешение этического комитета Тверского ГМУ (протокол от 11.05.2018 г.).

Исследование проводилось по следующему протоколу: моделировалась остановка эффективного кровообращения у донора в течение 30 минут после предварительного введения гепарина, проводились фармако-холодовая консервация и изъятие левой донорской почки, гипотермическая перфузия донорской почки *ex vivo*, ортотопическая трансплантация левой донорской почки реципиенту после предварительной билатеральной нефрэктомии. Во время процедуры гипотермической перфузии *ex vivo* опытным раствором на основе декстрана-40 регистрировались показатели периферического сосудистого сопротивления (ПСС), с целью оценки функции трансплантата наблюдение за животными в послеоперационном периоде проводилось на протяжении 12 суток. Ежедневно в течение всего периода наблюдения проводилась иммуносупрессивная терапия метилпреднизолоном, отбирались пробы крови для исследования биохимических показателей – маркеров почечной функции. После окончания периода наблюдения отбирался гистологический материал трансплантата, животное выводилось из эксперимента.

Процедура эксплантации донорской почки

Для предоперационной подготовки животному-донору подкожно вводили Телазол 100 (Zoetis, Испания) 50 мг. В краевую вену уха устанавливали внутривенный катетер Vasofix Certo 22 G (BBraun, Германия). Для премедикации использовали атропин 0,2 мг и дексаметазон 2 мг внутривенно. Животное выбривали и позиционировали на спине. Внутривенно вводили Телазол 100 – 0,5 мл и Ксила (Interchemie, Нидерланды) – 0,5 мл (10 мг). Выполняли лапаротомию, получали возможность визуализации брюшной аорты и нижней полой вены с отходящими от них почечными артериями и венами. Задний листок париетальной брюшины вскрывали в районе ворот почки, после чего выделяли и мобилизовали левую почечную артерию (ПА) и левую почечную вену (ПВ). Помимо почечных сосудов также выделяли, мобили-

зовывали на достаточном протяжении (около 7–9 см от почки) левый мочеточник. Далее внутривенно вводили гепарин 5000 ЕД, экспозиция составляла 3 минуты. Следом устанавливали сосудистый зажим на магистральные сосуды выше почечных артерий и внутривенно вводили 10 мл 4% калия хлорида для остановки сердечной деятельности. Спустя 30 минут экспозиции после асистолии через аорту в левую почечную артерию заводили внутривенный катетер 20 G, пересекали левую почечную вену, инициировали фармако-холодовую консервацию левой почки раствором «Кустодиол» 4 °С в объеме 60 мл.

Процедура гипотермической перфузии донорской почки *ex vivo*

Для процедуры гипотермической перфузии донорской почки *ex vivo* предварительно выполняли сборку экстракорпорального контура. Перфузионный контур состоял из шагового роликового насоса, блока инвазивного измерения давления, термодатчика, двух емкостей – для позиционирования трансплантата почки и емкости для льда, перфузионных магистралей и перфузионной канюли. Схематичное изображение экстракорпорального контура представлено на рис. 1.

Перфузионный контур заполняли 100 мл раствора на основе декстрана-40 4 °С и добавляли гепарин 1000 ЕД. После проведенной фармако-холодовой консервации в почечную артерию левой донорской почки устанавливали внутривенный катетер 20 G, выполняли деаэрацию и коннекцию перфузионной магистрали к катетеру. Процедура гипотермической перфузии донорской почки *ex vivo* проводилась с регуляцией по давлению. Целевым значением давления являлось 30 мм рт. ст., допустимые диапазоны 28–36 мм рт. ст. Начальная объемная скорость перфузии составляла $5 \pm 1,1$ мл/мин с постепенным

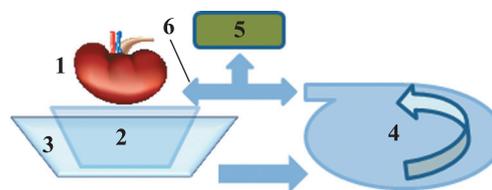


Рис. 1. Схема устройства экстракорпорального контура для гипотермической перфузии донорской почки *ex vivo*. 1 – донорская почка; 2 – емкость для органа с перфузионным раствором; 3 – емкость со льдом; 4 – перистальтический насос; 5 – блок инвазивного измерения давления; 6 – термодатчик

Fig. 1. Schematic diagram of the extracorporeal hypothermic perfusion device for *ex vivo* donor kidney preservation. 1 – donor kidney; 2 – organ reservoir with perfusate; 3 – ice reservoir; 4 – peristaltic pump; 5 – invasive pressure measurement unit; 6 – temperature sensor

увеличением в течение 30 минут до 50 ± 15 мл/мин. Периферическое сосудистое сопротивление являлось расчетным показателем, вычисляемым по формуле: $R = P/V$, где R – сопротивление, P – давление в мм рт. ст., V – объемная скорость перфузии в мл/мин, и отображало податливость сосудистого русла трансплантата почки, что являлось предиктором восстановления почечной функции после имплантации. Длительность процедуры составляла 240 минут, и по окончании гипотермической перфузии выполнялась повторная фармако-холодовая консервация донорской почки раствором «Кустодиол».

Процедура ортотопической трансплантации левой донорской почки

После предварительного 4-часового режима голода животное-реципиент подготавливалось к операции. Индукция в анестезию выполнялась аналогично донорскому этапу. Витальные функции животных-реципиентов оценивали по показателям пульсоксиметрии ($SpO_2 > 90\%$, ЧСС = 180–230/мин), а также визуально проводили подсчет дыхательных движений (ЧДД > 45 /мин). При лапаротомии петли кишечника извлекали в правую сторону и оборачивали в стерильные салфетки, заранее смоченные согретым физиологическим раствором. После выделения и мобилизации сосудов почек реципиента, а также выделения мочеточников внутривенно вводили гепарин 100 ЕД, проводили билатеральную нефрэктомию. Кровоток через почечную артерию и вену останавливали путем наложения сосудистых зажимов типа «бульдог». Культы сосудистой ножки

правой почки прошивали и перевязывали шовным материалом Prolene 5.0, мочеточник перевязывался каудальнее к мочевому пузырю шовным материалом Prolene 5.0. Культы левых ПА и ПВ реципиента оставляли достаточными для наложения анастомоза, их длина составляла 3–4 см для ПА и ПВ. Вначале выполняли анастомоз «конец в конец» между почечной веной донорской почки и культей левой почечной вены реципиента. Заднюю стенку ушивали непрерывным обвивным швом шовным материалом Prolene 6.0, переднюю стенку ушивали узловыми швами. После наложения венозного анастомоза и проверки качества гемостаза венозного шва накладывали артериальный анастомоз «конец в конец» между почечной артерией донорской почки и культей левой почечной артерии реципиента шовным материалом Prolene 7.0. Анастомозирование артерий производили при помощи узловых швов. Перед наложением последнего шва выполняли дэаэрацию, артерия обрабатывалась лидокаином 2% для предотвращения вазоспазма, внутривенно вводили метилпреднизолон 20 мг, выполнялся пуск кровотока (рис. 2).

Показателем восстановления функции почки являлось появление оттекающей через культю мочеточника мочи после запуска кровотока по почечным сосудам. Спустя 60 минут после начала операции для поддержания анестезии внутривенно вводили Телазол 100 – 0,5 мл и Ксила – 0,5 мл. Окончательным этапом трансплантации почки являлось наложение анастомоза мочеточника. Наложение мочеточникового анастомоза «конец в конец» между культей мочеточника реципиента и мочеточником, идущим от донорской почки, проводили с помощью стента – в/в катетера 20 G и оставляли его внутри просвета. Накладывали 4 узловых шва шовным материалом Prolene 7.0 равномерно по всей окружности мочеточника, после чего почку фиксировали к почечному ложу отдельными узловыми швами между жировой капсулой почки и окружающими тканями. После трансплантации почки петли кишечника помещали обратно в брюшную полость и проводили послойное ушивание раны.

Забор материала на гистологическое исследование проводился на 12-е сутки с помощью плановой эксцизионной биопсии почки, фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине («Биовитрум», Россия), дегидратировали в 8 сменах изопропанола, начиная с 50% водного раствора изопропанола, заливали в парафиновую среду Гистомикс («Биовитрум», Россия) с использованием заливочного модуля ESD-2800 (МедТехникаПоинт, Россия). Тонкие парафиновые срезы толщиной 4–6 мкм, полученные на полуавтоматическом ротационном микротоме ERM 3100 (Hestion, Австралия), окрашивали гематоксилином и эозином. Микроскопическое изучение полученного экспериментального материала

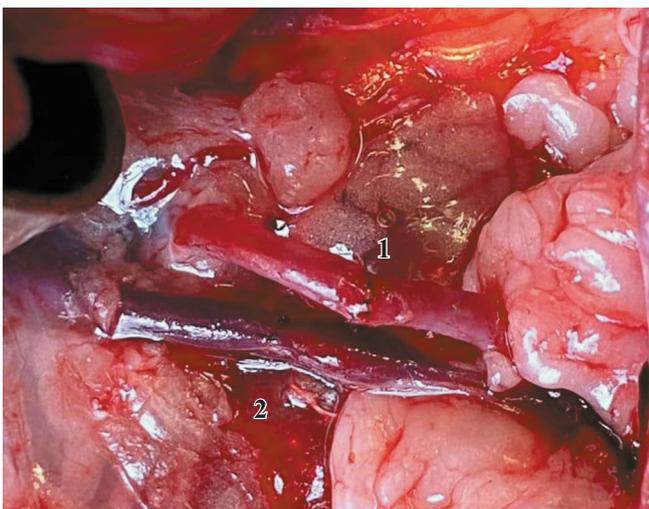


Рис. 2. Выполненные сосудистые анастомозы при имплантации донорской почки: 1 – анастомоз почечной артерии; 2 – анастомоз почечной вены

Fig. 2. Vascular anastomoses performed during donor kidney implantation: 1 – renal artery anastomosis; 2 – renal vein anastomosis

проводили с помощью микроскопа Olympus CX21 на малом ($\times 100$), большом ($\times 400$) увеличениях и масляной иммерсии ($\times 1000$). Микрофотографии получали цифровой фотокамерой МС-10 (ЛЮМО, Россия), компьютерная обработка полученных снимков осуществлялась в ПО МСview.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.10 (разработчик ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (число исследуемых менее 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Для сравнения трех и более связанных групп по нормальному распределенному количественному признаку применялся однофакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями. Статистическая значимость изменений показателя в динамике оценивалась с помощью следа Пиллая (Pillai's Trace). Апостериорный анализ проводился с помощью парного t-критерия Стьюдента с поправкой Холма. При сравнении трех и более зависимых совокупностей, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический критерий Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера–Имана с поправкой Холма. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Динамика изменения периферического сосудистого сопротивления при гипотермической перфузии

Во время гипотермической перфузии донорской почки *ex vivo* проводилась регистрация таких параметров, как давление в почечной артерии и объемная скорость потока. На основе данных этих параметров вычислялся объективный показатель – периферическое сосудистое сопротивление, измеряемое инвазивным методом непосредственно в почечной артерии в течение 240 минут, что изображено на рис. 3.

При исследовании ПСС регистрировались высокие значения в начале процедуры и спустя 30 минут, что отражалось значениями $1,90 \pm 0,27$ мм рт. ст./мл/мин и являлось последствием предшествующей изъятию асистолии в течение 30 минут. Однако к концу процедуры значения ПСС снижались и соответствовали физиологическим значениям для экспериментальных животных $0,72 \pm 0,09$ мм рт. ст./мл/мин.

Динамика изменения биохимических показателей после трансплантации

Основными регистрируемыми биохимическими показателями в посттрансплантационном периоде являлись концентрация креатинина (рис. 4), концентрация мочевины (рис. 5), а также расчетный показатель – скорость клубочковой фильтрации (СКФ), вычисленный по формуле Шварца: $СКФ = 36,5 \times$ (длина кролика от головы до хвоста в см / креатинин

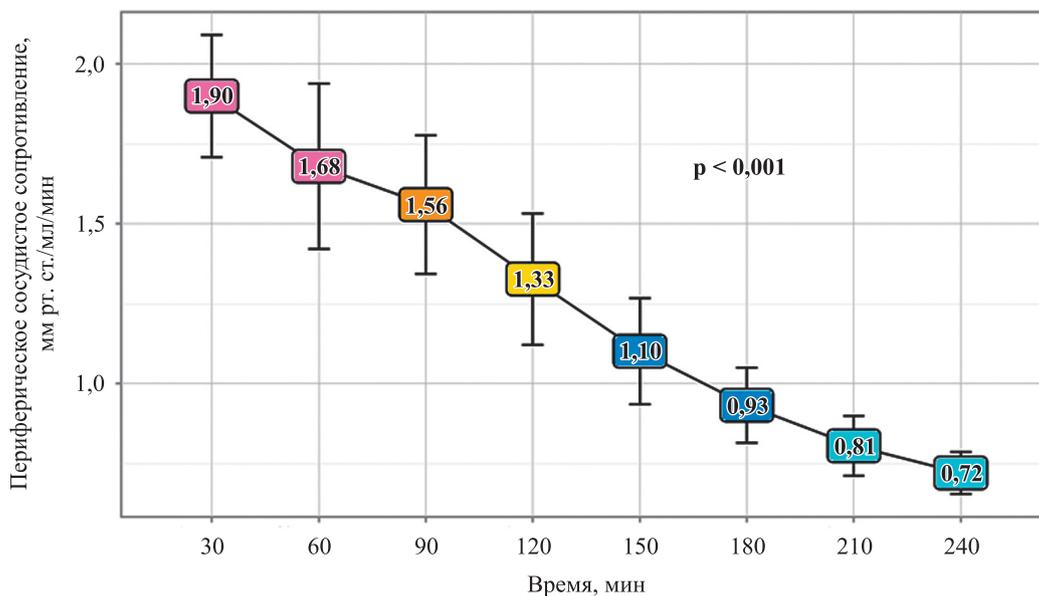


Рис. 3. Динамика изменения периферического сосудистого сопротивления во время гипотермической перфузии донорской почки *ex vivo*. График представлен средними значениями, вертикальными линиями обозначены стандартные отклонения, p – статистическая значимость

Fig. 3. Changes in peripheral vascular resistance during *ex vivo* hypothermic perfusion of donor kidney. The graph is represented by mean values, vertical lines denote standard deviations, p is statistical significance

сыворотки в мкмоль/л), что графически изображено на рис. 6.

Креатинин, как основной маркер почечной функции, отражал экскреторную функцию трансплантата у животных-реципиентов. На вторые сутки после трансплантации во всех наблюдениях отме-

чался прирост концентрации креатинина до $91,07 \pm 11,49$ мкмоль/л. Однако к концу периода наблюдения концентрация креатинина не превышала предельные значения физиологической нормы и составляла в совокупности $77,17 \pm 10,19$ мкмоль/л. Нелинейность графика колебаний концентрации креатинина отра-

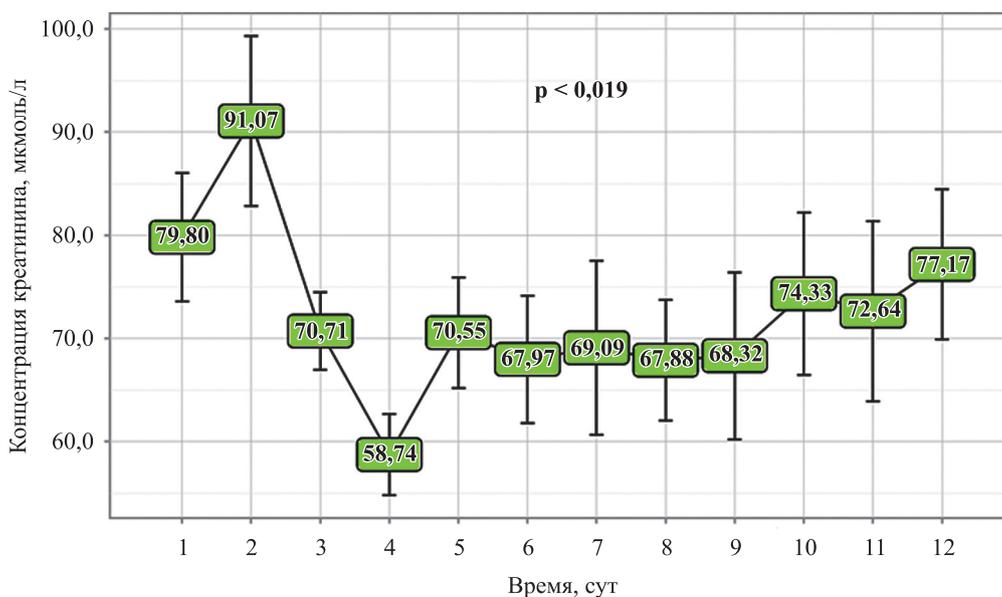


Рис. 4. Динамика изменения концентрации креатинина после трансплантации донорской почки у животных-реципиентов. График представлен средними значениями, вертикальными линиями обозначены стандартные отклонения, p – статистическая значимость

Fig. 4. Changes in creatinine levels after donor kidney transplantation in recipient animals. The graph is represented by mean values, vertical lines indicate standard deviations, p is statistical significance

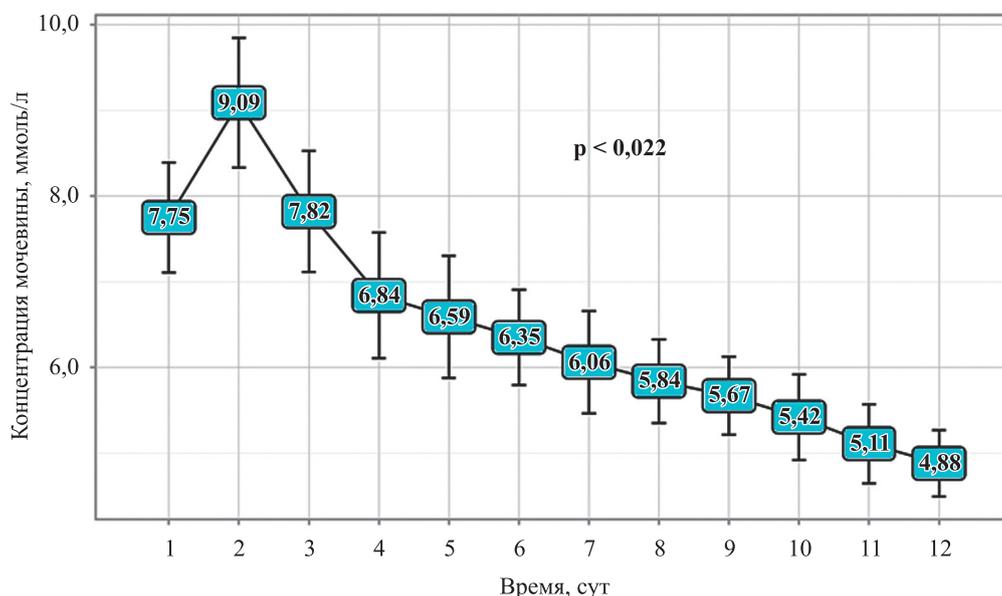


Рис. 5. Динамика изменения концентрации мочевины после трансплантации донорской почки у животных-реципиентов. График представлен средними значениями, вертикальными линиями обозначены стандартные отклонения, p – статистическая значимость

Fig. 5. Changes in urea levels after donor kidney transplantation in recipient animals. The graph is represented by mean values, vertical lines indicate standard deviations, p is statistical significance

жает физиологичную жизнедеятельность реципиентов в посттрансплантационном периоде.

Изменение концентрации мочевины также отражало состояние экскреторной функции трансплантата. На вторые сутки наблюдения отмечался пик средних показателей мочевины до $9,09 \pm 1,06$ ммоль/л, что коррелировало с показателями концентрации

креатинина. Однако в течение всего времени наблюдения кривая концентрации мочевины имела нисходящий характер, на 12-е сутки показатели приближались к физиологической норме и составляли $4,88 \pm 0,54$ ммоль/л.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) являлась объективным показателем функционального

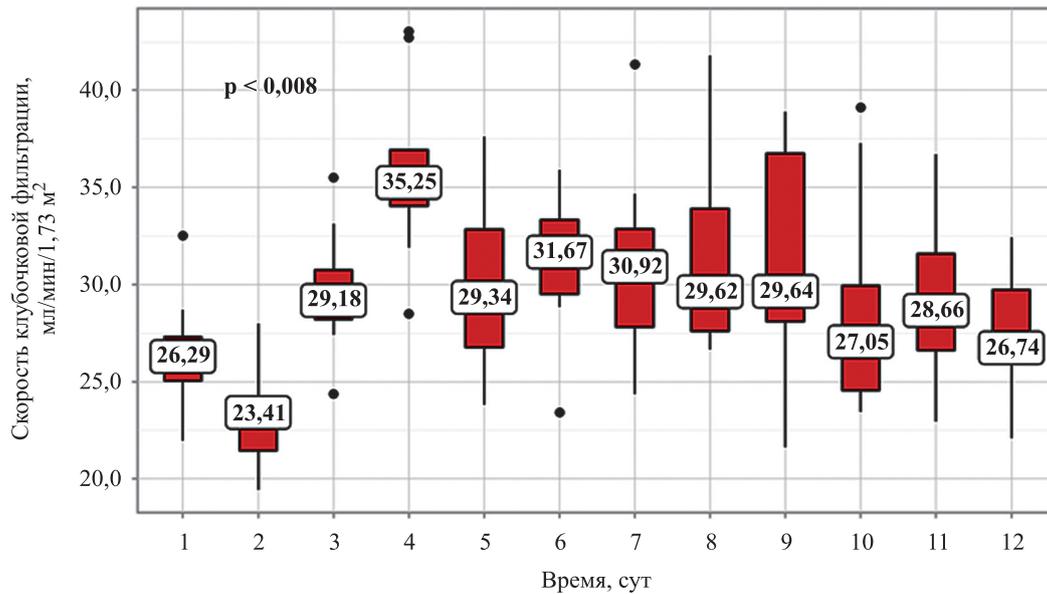


Рис. 6. Динамика изменения СКФ после трансплантации донорской почки у животных-реципиентов. График представлен средними значениями, вертикальными линиями обозначены стандартные отклонения, p – статистическая значимость

Fig. 6. GFR changes after donor kidney transplantation in recipient animals. The graph is represented by mean values, vertical lines denote standard deviations, p is statistical significance

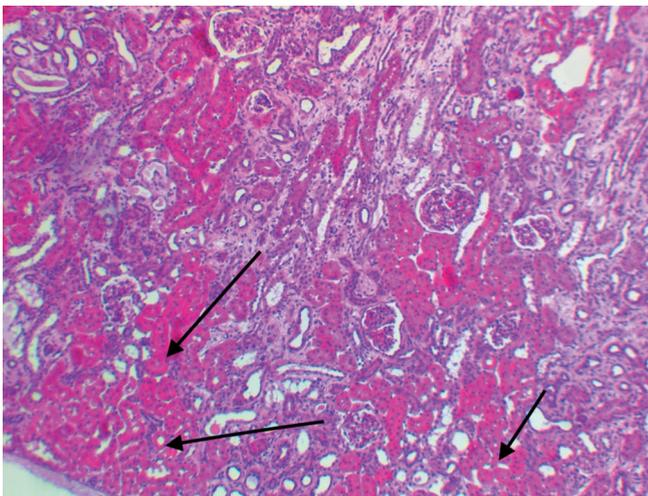


Рис. 7. Гистологический препарат ткани почки на 12-е сутки после трансплантации. Окраска Н&Е, $\times 100$. Стрелками отмечены очаги некроза эпителия почечных канальцев

Fig. 7. Histological kidney tissue slide at 12 days after transplantation. H&E, $\times 100$. Arrows indicate foci of renal tubule epithelium necrosis

статуса трансплантата с поправкой на малую площадь поверхности тела экспериментальных животных. В раннем посттрансплантационном периоде отмечалась вариабельность СКФ от 26,29 до 29,18 мл/мин/1,72 м² в средних значениях, а к концу периода наблюдения средние значения СКФ составили 26,74 мл/мин/1,72 м². Изменения показателей СКФ в течение 12 суток не выходили за границы физиологических норм экспериментальных животных.

Результаты оценки биохимических показателей наглядно демонстрируют сохранность экскреторной функции трансплантата на протяжении 12 суток, а физиологичные значения СКФ позволяют сделать вывод об удовлетворительном функциональном статусе донорской почки.

Гистологические исследования после трансплантации

По данным гистологического исследования (рис. 7) 10 биоптатов, полученных от кроликов-реципиентов, морфологические изменения представлены

наличием признаков дистрофических изменений в виде внутриклеточных включений и диффузных очагов некроза эпителия (на рисунке отмечены черными стрелками) как проксимальных, так и дистальных канальцев. Также присутствует полиморфноклеточная инфильтрация, занимающая от 10 до 25% паренхимы. Наличие признаков атрофии канальцев не более чем на 25% коркового вещества указывает на начало развития трансплантационной гломерулопатии [7].

ОБСУЖДЕНИЕ

Реализация возможности работы с донорскими органами после остановки кровообращения является перспективным направлением развития современной трансплантологии [8]. На сегодняшний день перфузия *ex vivo* донорских органов позволяет расширить пул доноров более чем на 25%, и с каждым годом цифра только растет. Таким образом, экспериментальное изучение гипотермической перфузии, влияния методики перфузии *ex vivo*, а также последующее клиническое внедрение в перспективе обеспечат рост количества трансплантаций [9].

Исследование новых перфузионных растворов чрезвычайно актуально. В настоящее время открытым дискуссионным вопросом остается выбор перфузионного агента для гипо- или нормотермической перфузии *ex vivo* [10]. Несмотря на существующие и внедренные клинические протоколы, идеального перфузионного агента так и не было найдено [11]. В данном исследовании описано применение раствора на основе декстрана-40. За счет высоких коллоидных и реологических свойств декстрана-40, а также умеренной величины молекулы именно этот компонент обладает преимуществом для применения в процедуре гипотермической перфузии донорской почки *ex vivo*. Так, в исследовании S. Lindell et al. изучалось влияние общепринятых перфузионных ГЭК-содержащих растворов с высоким содержанием калия для гипотермической перфузии донорской почки – Belzer MPS и UW Viaspan. Несмотря на успешно проведенные процедуры, в результатах описывались умеренный интерстициальный отек трансплантатов и средней степени тяжести посттрансплантационные изменения [12]. В свою очередь, использование декстрана-40 препятствует интерстициальному отеку ткани донорской почки на протяжении длительной перфузии за счет уникального свойства связывать молекулы воды, а молекулы декстрана препятствуют деструкции структурной единицы почки, не вызывая разрыва и окклюзии нефрона, в отличие от альбуминовых растворов и ГЭК-содержащих агентов [13].

В процессе гипотермической перфузии донорской почки *ex vivo* отмечались высокие значения ПСС, что являлось следствием предварительной 30-минутной асистолии у донора. На протяжении всей процедуры перфузии отмечалось снижение показателей ПСС во

всех случаях, а значения приходили к нормальным к окончанию перфузии, что являлось доказательством эффективности гипотермической перфузии *ex vivo* для реабилитации донорских почек с расширенными критериями. После трансплантации таких почек наблюдались физиологические показатели биохимических маркеров почечной функции, не превышающие пограничных значений предельно допустимых границ [14]. Функция трансплантата была сохранна во всех случаях, что является свидетельством эффективности гипотермической перфузии донорской почки *ex vivo* и коррелирует с данными, полученными во время перфузии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспериментальное исследование показало допустимость использования раствора на основе декстрана-40 в качестве перфузионного агента для процедуры гипотермической перфузии донорской почки *ex vivo* и продемонстрировало сохранность функциональных характеристик трансплантата после трансплантации в эксперименте на кроликах. Результаты данной работы, безусловно, диктуют необходимость проведения более глубокого изучения патофизиологических аспектов влияния гипотермической перфузии с использованием декстрана-40 на трансплантат почки как в раннем постреперфузионном периоде, так и в отдаленном.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Кабанова СА, Богопольский ПМ. Пересадка почки: история, итоги и перспективы (к 50-летию первой успешной пересадки почки в России). *Трансплантология*. 2015; 2: 55–56. *Kabanova SA, Bogopol'skiy PM. Kidney transplant: history, results and perspectives (The 50th anniversary of the first successful kidney transplant in Russia). Journal of Transplantology*. 2015; 2: 55–56.
2. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, Hobbs FD. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016; 11 (7): e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765.
3. Tsai WC, Wu HY, Peng YS, Ko MJ, Wu MS, Hung KY et al. Risk Factors for Development and Progression of Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Exploratory Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (11): e3013. doi: 10.1097/MD.0000000000003013.
4. Готье СВ, Цирульникова ОМ, Пашков ИВ, Олешкевич ДО, Филатов ИА, Богданов ВК и др. Нормотермическая *ex vivo* перфузия изолированных легких в эксперименте с использованием отечественного перфузионного аппаратного комплекса. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2022; 24 (2):

- 94–101. *Gautier SV, Tsiurlikova OM, Pashkov IV, Oleshkevich DO, Filatov IA, Bogdanov VK et al.* Normothermic *ex vivo* perfusion of isolated lungs in an experiment using a russian-made perfusion system. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2022; 24 (2): 94–101. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2022-2-94-101>.
5. *Готье СВ, Паииков ИВ, Богданов ВК, Олешкевич ДО, Бондаренко ДМ, Можейко НП и др.* *Ex vivo* перфузия донорских легких с использованием разработанного раствора с последующей ортотопической левосторонней трансплантацией легкого (экспериментальное исследование). *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2023; 25 (2): 158–166. *Gautier SV, Pashkov IV, Bogdanov VK, Oleshkevich DO, Bondarenko DM, Mozheiko NP et al.* Normothermic *ex vivo* lung perfusion using a developed solution followed by orthotopic left lung transplantation (experimental study). *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2023; 25 (2): 158–166. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2023-2-158-166>.
 6. *Грудинин НВ, Богданов ВК, Шаранов МГ, Буненков НС, Можейко НП, Гончаров РГ и др.* Применение пероксиредоксина для прекондиционирования трансплантата сердца крысы. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020; 22 (2): 158–164. *Grudinini NV, Bogdanov VK, Sharapov MG, Bunenkov NS, Mozheiko NP, Goncharov RG 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. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-2-158-164>.
 7. *Суханов АВ.* Banff-классификация патологии аллотрансплантата почки. *Нефрология и диализ*. 2000; 2 (1–2): 58–62. *Suhanov AV.* Banff's Classificaton Of Renal Allograft Pathology. *Nephrology and Dialysis*. 2000; 2 (1–2): 58–62.
 8. *Brat A, de Vries KM, van Heurn EWE, Huurman VAL, de Jongh W, Leuvenink HGD et al.* Hypothermic Machine Perfusion as a National Standard Preservation Method for Deceased Donor Kidneys. *Transplantation*. 2022 May; 106 (5): 1043–1050. doi: 10.1097/TP.0000000000003845.
 9. *Peng P, Ding Z, He Y, Zhang J, Wang X, Yang Z.* Hypothermic Machine Perfusion Versus Static Cold Storage in Deceased Donor Kidney Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Artif Organs*. 2019 May; 43 (5): 478–489. doi: 10.1111/aor.13364. Epub 2018 Nov 9. PMID: 30282122.
 10. *Simona MS, Alessandra V, Emanuela C, Elena T, Michela M, Fulvia G et al.* Evaluation of Oxidative Stress and Metabolic Profile in a Preclinical Kidney Transplantation Model According to Different Preservation Modalities. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 5; 24 (2): 1029. doi: 10.3390/ijms24021029. PMID: 36674540; PMCID: PMC9861050.
 11. *Zulpaite R, Miknevicus P, Leber B, Strupas K, Stiegler P, Schemmer P.* Ex-vivo Kidney Machine Perfusion: Therapeutic Potential. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Dec 24; 8: 808719. doi: 10.3389/fmed.2021.808719. PMID: 35004787; PMCID: PMC8741203.
 12. *Lindell SL, Compagnon P, Mangino MJ, Southard JH.* UW Solution for Hypothermic Machine Perfusion of Warm Ischemic Kidneys. *Transplantation*. 2005 May 27; 79 (10): 1358–1361. doi: 10.1097/01.TP.0000159143.45022.F6.
 13. *Elliott TR, Nicholson ML, Hosgood SA.* Normothermic kidney perfusion: An overview of protocols and strategies. *Am J Transplant*. 2021 Apr; 21 (4): 1382–1390. doi: 10.1111/ajt.16307. Epub 2020 Sep 25. PMID: 32897651.
 14. *Campos Pamplona C, Moers C, Leuvenink HGD, van Leeuwen LL.* Expanding the Horizons of Pre-Transplant Renal Vascular Assessment Using *Ex Vivo* Perfusion. *Curr Issues Mol Biol*. 2023 Jun 29; 45 (7): 5437–5459. doi: 10.3390/cimb45070345. PMID: 37504261; PMCID: PMC10378498.

*Статья поступила в редакцию 05.02.2024 г.
The article was submitted to the journal on 05.02.2024*