

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-3-216-224

ОПТИМАЛЬНЫЙ ТЕМПЕРАТУРНЫЙ РЕЖИМ ДЛЯ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТРАНСПОРТИРОВКИ ДОНОРСКОГО СЕРДЦА: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.В. Фомичев¹, А.В. Протопопов¹, М.О. Жульков¹, А.Г. Макаев¹, И.С. Зыков¹,
А.Р. Таркова¹, К.Н. Калдар¹, М.Н. Муртазалиев¹, Я.М. Смирнов¹, А.Д. Лиманский¹,
А.В. Гусева¹, Д.А. Сирота^{1, 2}

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

² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация

Цель: сравнить эффективность длительной консервации сердца (до 6 часов) при температуре +4–8 °С в эксперименте со стандартной методикой. **Материалы и методы.** В качестве модели для эксперимента выступили свиньи породы Ландрас, весом 40–60 кг, мужского пола (n = 6). В экспериментальной группе (n = 3) консервация сердечного трансплантата осуществлялась при оптимальной температуре +4–8 °С в течение 6 часов. В контрольной группе (n = 3) консервация сердца проводилась стандартным методом в течение 6 часов. Далее была восстановлена коронарная перфузия *ex vivo*, сердечная деятельность, проведена оценка функции миокарда и маркеров повреждения тканей сердца. **Результаты.** После возобновления кровоснабжения и сердечной деятельности в обеих группах отметили снижение уровней SOD и MDA – с 12,31 до 8,85 нг/мл на 1 г белка в исследуемой группе (+4–8 °С), с 12,04 до 9,23 нг/мл на 1 г белка в группе контроля. В исследуемой группе уровень H-FABP не изменился, а в группе контроля снизился с 1,42 до 1,06 нг/мл на 1 г белка. При анализе RIP-киназы после длительной консервации выявлено более выраженное повышение концентрации фермента в группе контроля по сравнению с исследуемой группой – с 0,071 до 0,086 нг/мл на 1 г белка против 0,024 до 0,028 нг/мл. При анализе содержания каспазы 8 в исследуемой группе выявлено снижение с 0,04 до 0,013 нг/мл на 1 г белка. Разницы по содержанию фактора фон Виллебранда не выявлено. При применении стандартной холодовой («ледяной») консервации повреждения сопровождались фрагментацией мышечных волокон и значительной распространенной коагулопатией по мышечной ткани. **Заключение.** Результаты пилотного экспериментального исследования демонстрируют эффективность и безопасность длительной консервации донорского сердца при температуре +4–8 °С.

Ключевые слова: консервация, трансплантация сердца, коронарная перфузия, дисфункция трансплантата.

OPTIMAL TEMPERATURE CONDITIONS FOR PROLONGED TRANSPORT OF DONOR HEARTS: AN EXPERIMENTAL STUDY

A.V. Fomichev¹, A.V. Protopopov¹, M.O. Zhulkov¹, A.G. Makaev¹, I.S. Zykov¹, A.R. Tarkova¹,
K.N. Kaldar¹, M.N. Murtazaliev¹, Ya.M. Smirnov¹, A.D. Limanskiy¹, A.V. Guseva¹,
D.A. Sirota^{1, 2}

¹ Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation

² Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Objective: to compare the effectiveness of extended heart preservation (up to 6 hours) at a temperature of +4 to +8 °C with the standard method. **Materials and methods.** The study was conducted using male Landrace pigs weighing 40–60 kg (n = 6). The experimental group (n = 3) underwent heart preservation at an optimized

Для корреспонденции: Протопопов Андрей Владимирович. Адрес: 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15. Тел. (914) 708-39-79. E-mail: andrew-uss@yandex.ru

Corresponding author: Andrey Protopopov. Address: 15, Rechkunovskaya str., 630055, Novosibirsk, Russian Federation. Phone: (914) 708-39-79. E-mail: andrew-uss@yandex.ru

temperature of +4 to +8 °C for 6 hours prior to transplantation. In the control group (n = 3), hearts were preserved using the standard method for the same duration. Following preservation, coronary perfusion was restored *ex vivo*, cardiac activity was reinitiated, and myocardial function was evaluated alongside biochemical markers of cardiac tissue injury. **Results.** Following the resumption of blood supply and cardiac activity, both groups showed a reduction in superoxide dismutase (SOD) and malondialdehyde (MDA) levels. In the experimental group (preserved at +4–8 °C), SOD and MDA levels decreased from 12.31 to 8.85 ng/mL per 1 g of protein, while in the control group (standard method), levels declined from 12.04 to 9.23 ng/mL per 1 g of protein. In the experimental group, the level of heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) remained stable, whereas in the control group, it declined from 1.42 to 1.06 ng/mL per 1 g of protein. After prolonged preservation, receptor-interacting protein (RIP) kinase concentrations increased more markedly in the control group (from 0.071 to 0.086 ng/mL) than in the experimental group (from 0.024 to 0.028 ng/mL per 1 g of protein). Additionally, caspase-8 levels in the experimental group significantly decreased from 0.04 to 0.013 ng/mL per 1 g of protein. No significant differences were observed in von Willebrand factor levels between the two groups. However, histological analysis in the control group revealed muscle fiber fragmentation and widespread coagulopathy in myocardial tissue following standard cold («ice») preservation. **Conclusion.** This pilot experimental study indicates that long-term preservation of donor hearts at a controlled temperature of +4–8 °C is both effective and safe when compared to the conventional preservation method.

Keywords: preservation, heart transplantation, coronary perfusion, graft dysfunction.

ВВЕДЕНИЕ

Прогрессирующая сердечная недостаточность (СН) является жизнеугрожающим инвалидизирующим состоянием и одной из основных причин смертности среди всех заболеваний. Единственным радикальным методом лечения остается пересадка сердца, особенно у лиц с терминальной стадией СН. Число пациентов, которым требуется трансплантация сердца, неуклонно растет, так же как и дефицит посмертных доноров, что приводит к увеличению смертности пациентов в листе ожидания [1]. Решение проблемы дефицита донорских органов остается причиной дебатов среди трансплантологов в течение многих лет. Оптимальное время холодовой ишемии трансплантата при использовании стандартной ледяной консервации сердца с использованием трех пакетов и контейнера со льдом составляет 4 часа [2, 3], максимально возможное – до 6 часов [4]. Это связано с развитием ишемически-реперфузионного повреждения, приводящего к необратимым последствиям, в частности – первичной дисфункции графта [5]. Транспортировка в термоконтейнере со льдом приводит к неконтролируемому и неравномерному охлаждению сердечного трансплантата. При снижении температуры до +2 °C возникает риск холодового повреждения кардиомиоцитов, а уже при 0 °C эти изменения могут быть необратимыми [2].

Риск возникновения ишемически-реперфузионного повреждения, нехватка донорских органов диктуют необходимость оптимизации технологии транспортировки органов, развития перфузионных и бесперфузионных методов. Paragonix SherpaPak Cardiac Transport System (Paragonix Technologies, Cambridge, MA) – это мобильная система с функцией поддержания оптимальной температуры трансплантата независимо от условий окружающей сре-

ды, что нивелирует все риски первичной дисфункции аллографта ввиду холодового повреждения сердца. Система Paragonix способна поддерживать температуру графта в заданных пределах от +4 до +8 °C до 24 часов, равномерно охлаждая трансплантат, снижая его метаболические потребности и предохраняя от ишемически-реперфузионного повреждения. Доступны результаты использования системы в условиях краткосрочной транспортировки (менее 4 часов), потенциал его использования в условиях длительной ишемии неизвестен. А высокая стоимость (20.000\$) и отсутствие сертификации делает использование системы в РФ невозможным [6, 7].

Опубликованные положительные результаты применения системы SherpaPak для консервации донорского органа в течение 4 часов, а также существенная нехватка сердечных трансплантатов ввиду невозможности реализации значительного количества донорских баз ставят задачу создания исследования более длительного времени консервации донорского органа в условиях управляемой холодовой ишемии. Это позволит расширить географию донорских центров, предохраняя трансплантат от ишемически-реперфузионного повреждения.

Цель исследования: экспериментальная оценка длительной консервации сердца в течение 6 часов при температуре +4–8 °C по сравнению со стандартной «ледяной консервацией» в течение 6 часов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследователи действовали в соответствии с «Правилами по уходу и использованию лабораторных животных».

Объектом исследования стали крупные лабораторные животные – свиньи мини-пиг весом 40–60 кг, мужского пола (n = 6). Далее выполнили разделение

на две группы: первая – группа контроля ($n = 3$), сердце консервировалось стандартным методом; вторая группа – экспериментальная ($n = 3$), сердце консервировали в условиях управляемой холодовой ишемии. Уход за животными, обеспечение эксперимента, наблюдение и вывод животных из него выполнены в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18.03.1986). Получено разрешение на проведение эксперимента комиссии по биоэтике (Протокол заседания комиссии по биоэтике ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России от 08.06.2023 г. № 2. Вопрос повестки № 1). Во время экспериментов выполнялся непрерывный мониторинг инвазивного артериального давления путем катетеризации левой сонной артерии, центрального венозного давления путем катетеризации левой яремной вены, нарушений ритма сердца (электрокардиография), температуры тела, газового состава крови, активированного времени свертываемости, гемодинамических параметров работы сердца (чреспищеводное эхокардиографическое исследование, установка катетера Свана–Ганца). Параметры жизнедеятельности фиксировались с помощью монитора типа IntelliVueMP70 (Philips, Germany). После выполнения хирургического доступа (срединная стернотомия) и выделения магистральных сосудов выполняли необходимые диагностические исследования согласно протоколу исследования (эхокардиография, забор лабораторных и морфологических образцов). После окклюзии аорты максимально близко к устью брахицефального ствола в корень аорты вводили кардиоплегический

раствор Bretschneider ($4\text{ }^{\circ}\text{C}$) в объеме 3 литров. Выполнялась эксплантация сердца и упаковка по принципу «трех пакетов». Далее трансплантат помещали в медицинский холодильник с постоянной записью тренда температуры при температуре $+4\text{--}8\text{ }^{\circ}\text{C}$ (для исследуемой группы) либо в транспортный контейнер со льдом и хладагентами (для контрольной группы) на 6 часов. По истечении требуемого времени возобновлялась перфузия сердца оксигенированной кровью с использованием аппарата искусственного кровообращения с начальным давлением в аорте $40\text{--}50\text{ мм рт. ст.}$ и последующим повышением артериального давления примерно до 70 мм рт. ст. в течение 15 минут. После восстановления координированных сокращений сердца выполняли забор материала (биопсия) и диагностические исследования для сравнительного анализа. Для оценки функции левого желудочка при помощи УЗИ необходимо было достичь восстановления сердечной деятельности на фоне постоянного объема. С этой целью использовалась модель аутоперфузируемого комплекса (рис. 1). Суть этой модели состояла в прокачивании собственными сокращениями сердца крови через оксигенатор в резервуар, откуда кровь возвращается самотеком в левое предсердие и правые отделы. Перфузию сердца и наблюдение после восстановления сердечной деятельности осуществляли в течение 1 часа.

Эхокардиографию выполняли с помощью портативной многофункциональной ультразвуковой системы Philips CX50 (Philips Ultrasound, USA) с ЭКГ-синхронизацией с использованием секторного фазированного датчика S5-1. Позиция датчика *ex vivo* – по длинной оси левого желудочка и в апи-

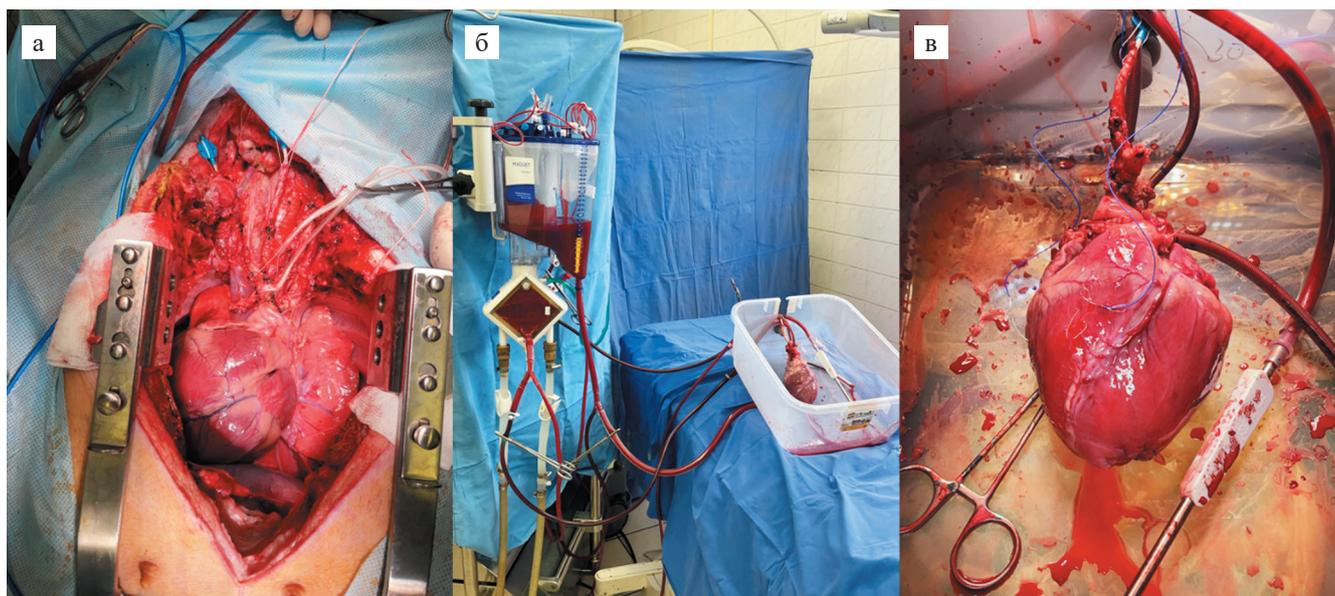


Рис. 1. Вид сердца: а, б – до консервации; в – после восстановления кровоснабжения

Fig. 1. Heart appearance: a, б – before preservation; в – after reperfusion

кальной четырехкамерной позиции с использованием наполненной водой перчатки для расширения сектора визуализации (рис. 2). Сердечную функцию оценивали путем расчета фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и сердечного выброса (СВ). Расчет ФВ ЛЖ осуществляли по методу Симпсона в четырехкамерной позиции по формуле: $\text{ФВ ЛЖ, \%} = (\text{КДО} - \text{КСО}) / \text{КДО}$, где КДО – конечно-диастолический объем ЛЖ (мл); КСО – конечно-систолический объем ЛЖ (мл). Расчет сердечного выброса осуществляли по формуле: $\text{СВ, л/мин} = (\pi \times (\text{ДВОЛЖ}/2)^2 \times \text{VTI} \times \text{ЧСС}) / 1000$, где ДВОЛЖ – диаметр выходного тракта левого желудочка (см); VTI – интеграл скорости по времени (см); ЧСС – частота сердечных сокращений (ударов в минуту).

В ходе эксперимента составлен протокол, согласно которому были взяты образцы миокарда для оценки уровней каспазы-8, RIP-киназы, NO, простаглицлина, простагландина H2 и фактора фон Виллебранда, а также кровь из центральной вены: супероксиддисмутаза и FАВР-Н для оценки реакции биомаркеров на оксидативный стресс. Образцы были взяты до изъятия и после проведения реперфузии сердца в обеих группах.

Задачи в ходе выполнения сравнительного исследования морфологии и тканевого гомеостаза миокарда после консервации при целевых параметрах температуры (+4–8 градусов Цельсия) и стандартной «ледяной» консервации через 6 часов с использованием атомно-силовой и электронной микроскопии:

- 1) исследование *in vitro* вариантов клеточной смерти (апоптоз, некроз) кардиомиоцитов после консервации сердца при целевых параметрах температуры (+4–8 °С) и стандартной «ледяной» консервации через 6 часов будет произведено по содержанию каспазы-8, RIP-киназы в тканевом экстракте методом иммуноферментного анализа с использованием специализированных наборов фирм-производителей;
- 2) степень повреждения миокарда после консервации сердца при целевых параметрах температуры (+4–8 °С) и стандартной «ледяной» консервации через 6 часов будет определена по содержанию FАВР-Н (белок, связывающий жирные кислоты, сердечная форма), тропонина I в тканевом экстракте, малонового диальдегида и супероксиддисмутаза методом иммуноферментного анализа с использованием специализированных наборов фирм-производителей;
- 3) сравнительное исследование сохранности тотальной эндотелиальной регуляторной функции при целевых параметрах температуры (+4–8 °С) и стандартной «ледяной» консервации через 6 часов будет осуществляться по определению уровня стойких метаболитов азота (NO), простаглицлина, простагландина H2, фактора Виллебранда мето-



Рис. 2. Выполнение эхокардиографии сердца в условиях перфузии *ex vivo*

Fig. 2. Echocardiographic assessment of the heart during *ex vivo* perfusion

дом иммуноферментного анализа с использованием специализированных наборов фирм-производителей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Получены данные о функциональном состоянии миокарда на основе эхокардиографических исследований после консервации при заданной температуре (+4–8 °С) и стандартной «ледяной» консервации. Учитывая разнообразие показателей сердечной функции лабораторных животных и гемодинамических показателей в обеих группах, провести сравнение между ними не удалось. Тем не менее можно сделать вывод, что в каждой из групп после включения сердца в кровоток и восстановления сердечной активности функция миокарда и гемодинамические параметры возвращались к исходным значениям и оставались такими в течение всего наблюдаемого периода (1 час). Также были получены результаты детального сравнительного анализа морфологии миокарда после консервации при целевых температурах (+4–8 °С) и стандартной «ледяной» консервации через 6 часов.

Морфологические изменения в миокарде в исследуемой группе можно отнести преимущественно

к обратимым, так как они проявляли себя контрактурным типом повреждения сократительного аппарата первой и второй степени, внутриклеточным и интерстициальным отеком и слабой коагулопатией. При применении стандартной холодовой («ледяной») консервации часть изменений носили в большей степени необратимый характер, так как повреждения были преимущественно лизисного типа, сопровождались фрагментацией мышечных волокон и значитель-

ной распространенной коагулопатией по мышечной ткани (рис. 3 и 4).

Иммуноферментный анализ степени ишемического повреждения миокарда включал оценку показателей супероксиддисмутазы (SOD) и малонового диальдегида (MDA), которые отражают уровень оксидативного стресса во время и после ишемии. При анализе мы получили парадоксальный результат – после длительной консервации, возобновления

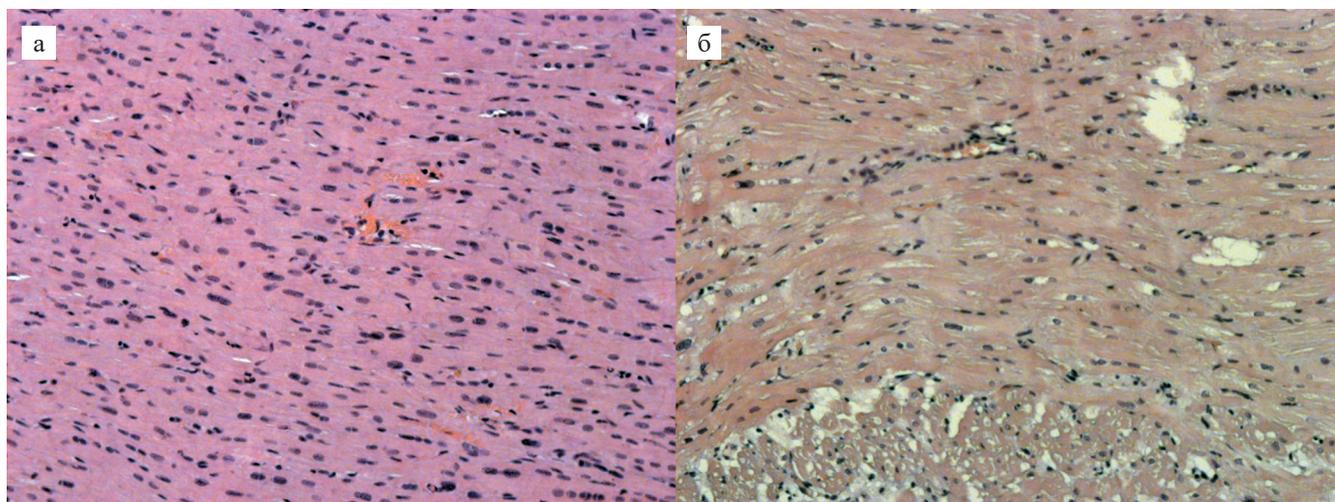


Рис. 3. Микроскопия миокарда № 1: а – миокард ЛЖ, контрольная группа, диаметр мышечных волокон равного диаметра, и волокна в основном сохраняют свою целостность, в интерстиции местами умеренный отек с отдельными мононуклеарами; б – миокард ЛЖ, экспериментальная группа, участки перинуклеарного отека с лизисом миофибрилл. Окраска гематоксилином – эозином. $\times 200$

Fig. 3. Microscopic examination of the myocardium (Sample No. 1): а – control group, myocardial fibers are uniform in diameter and largely intact, moderate interstitial edema is observed in some areas, with isolated mononuclear cells present; б – experimental group, areas of perinuclear edema and signs of myofibril lysis are evident. Hematoxylin and eosin stain. $\times 200$

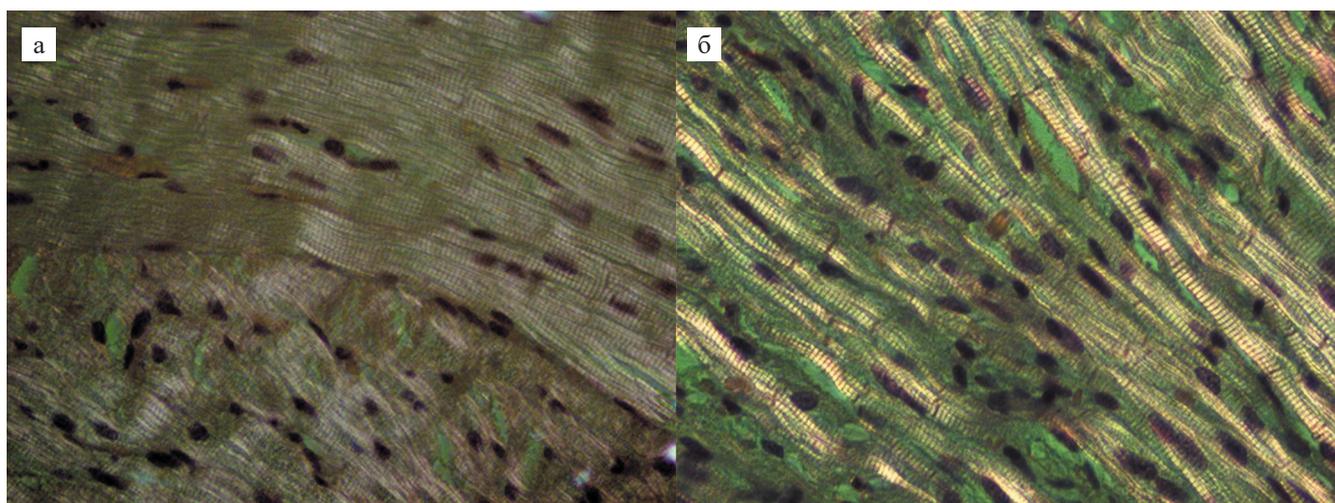


Рис. 4. Микроскопия миокарда № 2: а – в контрольной группе, сохранение поперечной исчерченности кардиомиоцитов, участки контрактур легкой и средней степени; б – в экспериментальной группе, очаги лизиса миофибрилл с потерей поперечной исчерченности кардиомиоцитов. $\times 630$

Fig. 4. Microscopic examination of myocardium (Sample No. 2): а – control group, preserved transverse striations of cardiomyocytes, areas of mild to moderate contracture are noted; б – experimental group, focal myofibril lysis with loss of transverse striations in cardiomyocytes. $\times 630$

кровоснабжения и сердечной деятельности в обеих группах отметили снижение уровней SOD и MDA – с 12,31 до 8,85 нг/мл на 1 г белка в исследуемой группе (+4–8 °С), с 12,04 до 9,23 нг/мл на 1 г белка в группе контроля (рис. 5 и 6). Аналогичная тенденция отмечена при анализе белка H-FABP, который содержится в цитоплазме кардиомиоцитов и быстро высвобождается в ответ на повреждение кардиомиоцитов в системный кровоток из-за своего небольшого размера и свободной цитоплазматической локализации. В исследуемой группе уровень H-FABP не изменился, а в группе контроля снизился с 1,42 до 1,06 нг/мл на 1 г белка (рис. 5).

Также выполнялась оценка вариантов клеточной смерти, в частности регулируемый некроз (некроптоз). После активации рецепторов некроптоза (Tolllike receptors 3 and 4) следует аутофосфорилирование и активация RIPK1 и RIPK3. При анализе уровня RIP-киназы после длительной консервации выявлено более выраженное повышение концентрации фермента в группе контроля по сравнению с

исследуемой группой – с 0,071 до 0,086 нг/мл на 1 г белка в контрольной группе, с 0,024 до 0,028 нг/мл в исследуемой группе (рис. 6).

Апоптоз – это регулируемый процесс клеточной смерти под воздействием внутренних или внешних стимулов. В отличие от некроптоза, где ключевую роль играют RIPK1, RIPK3 MLKL, апоптоз является регулируемой каспаз-зависимой клеточной смертью, которая сопровождается уменьшением клеточного объема, конденсацией хроматина (кариопикноз) и последующей фрагментацией хроматина (кариорексис). При анализе содержания каспазы 8 (Casp8) в исследуемой группе выявлено снижение с 0,04 до 0,013 нг/мл на 1 г белка (рис. 7). При анализе содержания фактора Виллебранда при исходно высоком содержании его в группе контроля явной динамики после длительного периода консервации в обеих группах выявлено не было: 4,17 и 3,99 нг/мл в исследуемой группе, 7,07 и 6,84 нг/мл в группе контроля (рис. 7).

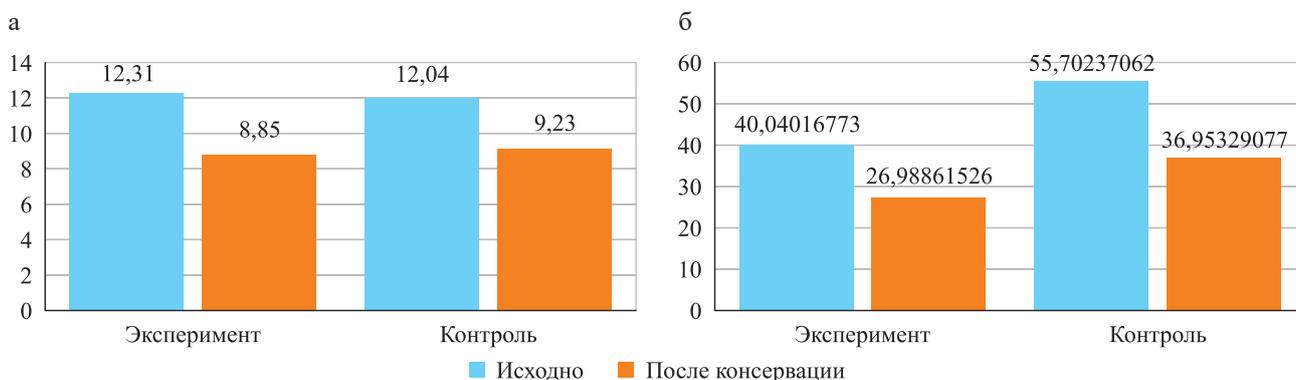


Рис. 5. Биохимическая динамика после реперфузии: а – динамика супероксид дисмутазы; б – динамика малонового альдегида

Fig. 5. Biochemical dynamics following reperfusion: а – changes in superoxide dismutase levels; б – changes in malondialdehyde levels

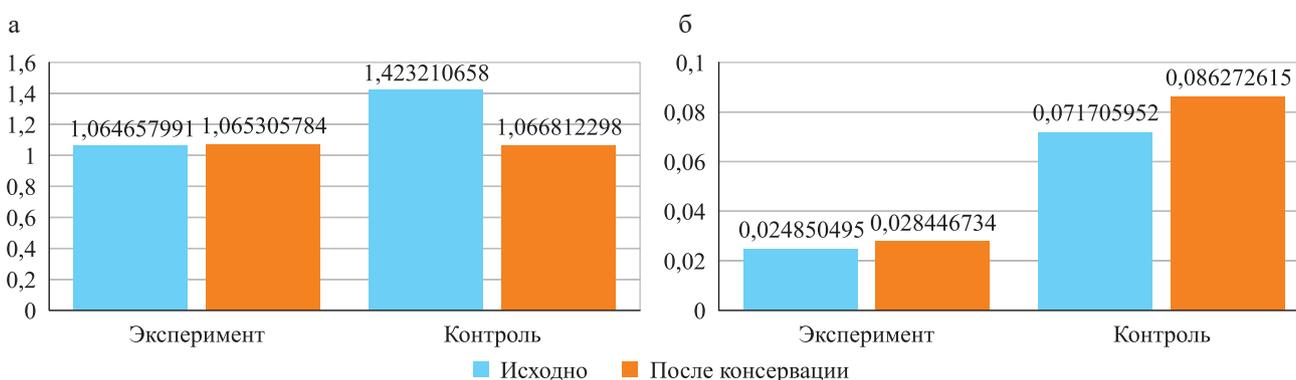


Рис. 6. Биохимическая динамика после реперфузии: а – динамика белка H-FABP, б – динамика RIP-киназы (показатель некроптоза)

Fig. 6. Biochemical dynamics following reperfusion: а – changes in H-FABP levels; б – changes in rip kinase levels, an indicator of necrosis

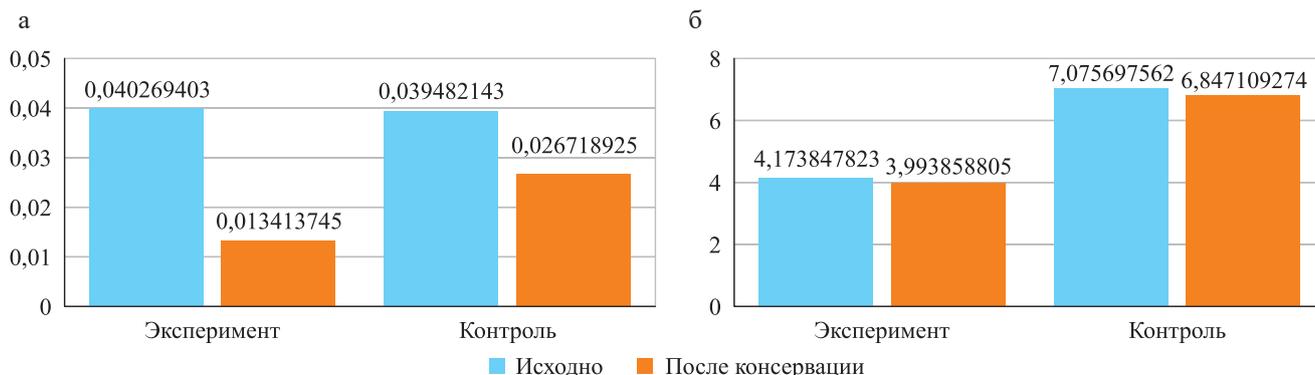


Рис. 7. Биохимическая динамика после реперфузии: а – динамика каспазы 8 (показатель апоптоза); б – динамика фактора Виллебранда (эндотелиальная функция)

Fig. 7. Biochemical dynamics following reperfusion: а – changes in caspase 8 levels, an indicator of apoptosis; б – changes in von Willebrand factor levels, reflecting endothelial function

ОБСУЖДЕНИЕ

Оптимальный метод консервации сердечно-го трансплантата остается краеугольным камнем решения проблемы нехватки донорских органов. На протяжении десятилетий общепринятым методом оставалась «классическая» консервация графта в термоконтейнере со льдом. Однако тенденция начала меняться после расширения критериев изъятия донорских органов, а также развития перфузионных и бесперфузионных технологий консервации, в частности систем Transmedics (Organ Care System) [8–10] и The Paragonix SherpaPak Cardiac Transport System. Создание отечественного метода статичной холодной консервации сердца с управляемым и равномерным охлаждением остается крайне актуальной темой для РФ, учитывая значительные расстояния.

Согласно правилу Вант Гоффа (от англ. Van't Hoff), при понижении температуры на 10 °С уменьшается ферментативная активность в 1,5–2 раза, но также снижается активность натрий-калиевого насоса, что приводит к отеку клеток в условиях длительной гипотермии [11]. Холодовая ишемия стимулирует анаэробный гликолиз и гликогенолиз, что проявляется лактацидозом. В условиях реперфузии происходит высвобождение свободных радикалов кислорода и необратимое повреждение клеток [12, 13]. При температуре донорского органа в пределах от 0 до 4 °С высокоэнергетические фосфаты сохраняются, однако значительно возрастает риск необратимого холодового повреждения, а учитывая неравномерное охлаждение графта, риск возрастает многократно [14, 15].

Ишемизированное сердце находится в состоянии оксидативного стресса, в ходе которого высвобождаются свободные радикалы кислорода [16]. Малоновый диальдегид является маркером перекисного окисления липидов и образуется в результате воздействия свободных радикалов кислорода на полиненасыщенные жирные кислоты [17]. Повышение

этого биомаркера свидетельствует о повреждении кардиомиоцитов [18], однако мы, наоборот, получили снижение уровня MDA в обеих группах, так же как и SOD. Супероксиддисмутаза защищает клетки от влияния оксидативного стресса, конвертируя радикалы супероксида в перекись водорода, которая затем разлагается под влиянием ферментов на воду и кислород, при этом содержание самой SOD в условиях повышенного оксидативного стресса снижается [19]. Содержание SOD играет ключевую роль в регулировании уровня супероксидов в тканях. По данным S. Gheddouchi et al., уровень SOD был ниже у пациентов с острым коронарным синдромом, другими словами, в условиях чрезвычайно высокого оксидативного стресса и ишемии миокарда.

Аналогичная ситуация наблюдалась при исследовании уровня H-FABP (сердечный белок, связывающий жирные кислоты), который крайне важен для метаболизма жирных кислот в кардиомиоцитах, его повышение указывает на повреждение клеток сердца [20]. В связи с этим вопрос о том, почему в экспериментальной группе не была получена разница, а в группе контроля выявлено снижение данного белка, остается открытым. Другим не менее важным маркером острого повреждения миокарда являются RIP-киназы (RIPK1 и RIPK3). Это внутриклеточные сигнальные протеины, запускающие каскад реакций некроптоза, в ходе которого развивается быстрая потеря плазмы и целостности клеточной мембраны кардиомиоцита, сопровождающаяся высвобождением провоспалительных цитокинов [21, 22]. В ходе нашего исследования мы получили повышение уровня RIP-киназ в группе контроля в сравнении с экспериментальной группой. Содержание уровня фактора фон Виллебранда в обеих группах исходно было на высоком уровне, однако статистически значимой разницы между группами выявлено не было. Фактор Виллебранда в большом количестве содержится в

телях Вайбеля–Паладе, находящихся в эндотелиоцитах. Повышение данного фактора должно указывать на развитие эндотелиальной дисфункции [23].

Длительная консервация в условиях управляемой равномерной холодовой ишемии позволит преодолеть барьер в 4 часа ввиду защиты от ишемически-реперфузионного повреждения, тем самым расширить географию донорских баз и снизить высокую потребность в донорских органах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, стоит отметить преимущество консервации при управляемой гипотермии (+4–8 °С) по сравнению со стандартной ледяной консервацией по результатам морфологического исследования и выраженности некроптоза (RIP-киназа), при отсутствии явной динамики в сократительной способности, гемодинамических параметров, маркеров повреждения миокарда.

ОГРАНИЧЕНИЯ

Ограничениями в оценке результатов эксперимента являются небольшое количество животных, неоднородность исходных показателей, отсутствие четкого «референса», оценка именно динамики показателей по сравнению с исходными.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (проект 24-25-00352).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Готье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2023 году. XVI сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2024; 26 (3): 8–31. Gauthier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2023. 16th Report from the Registry of the Russian Transplant Society. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2024; 26 (3): 8–31. [In Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2024-3-8-31>.
2. Radakovic D, Karimli S, Penov K et al. First clinical experience with the novel cold storage SherpaPak™ system for donor heart transportation. *J Thorac Dis*. 2020; 12 (12): 7227–7235. <https://doi.org/10.21037/jtd-20-1827>.
3. Фомичев АВ, Попцов ВН, Сирота ДА, Жульков МО, Едемский АГ, Протопопов АВ и др. Среднесрочные и отдаленные результаты трансплантации сердца с длительной холодовой ишемией. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2023; 25 (1): 99–105. Fomichev AV, Poptsov VN, Sirota DA, Zhul'kov MO, Edemskiy AG, Protopyopov AV et al. Mid-term and long-term outcomes following heart transplantation with prolonged cold ischemia. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2023; 25 (1): 99–105. [In Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2023-1-99-105>.
4. Minasian SM, Galagudza MM, Dmitriev YV, Karpov AA, Vlasov TD. Preservation of the donor heart: from basic science to clinical studies. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2015; 20 (4): 510–519. <https://doi.org/10.1093/ICVTS/IVU432>.
5. Lee JC, Christie JD. Primary graft dysfunction. *Proc Am Thorac Soc*. 2009; 6 (1): 39–46. <https://doi.org/10.1513/PATS.200808-082GO>.
6. Bixby CE, Balsam LB. Better Than Ice: Advancing the Technology of Donor Heart Storage with the Paragonix SherpaPak. *ASAIO J*. 2023; 69 (4): 350–351. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001925>.
7. Severino P, D'amato A, Pucci M et al. Ischemic Heart Disease Pathophysiology Paradigms Overview: From Plaque Activation to Microvascular Dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (21): 1–30. <https://doi.org/10.3390/IJMS21218118>.
8. Alomari M, Garg P, Yazji JH et al. Is the Organ Care System (OCS) Still the First Choice With Emerging New Strategies for Donation After Circulatory Death (DCD) in Heart Transplant? *Cureus*. 2022; 14 (6). <https://doi.org/10.7759/CUREUS.26281>.
9. Таркова АР, Зыков ИС, Жульков МО, Протопопов АВ, Смирнов ЯМ, Макаев АГ и др. Нормотермическая аутоперфузия сердечно легочного комплекса *ex vivo*: оценка функционального статуса и метаболизма. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2023; 25 (4): 150–159. Tarkova AR, Zykov IS, Zhul'kov MO, Protopyopov AV, Smirnov YaM, Makaev AG et al. Normothermic *ex vivo* heart and lung autoperfusion: assessment of functional status and metabolism. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2023; 25 (4): 150–159. [In Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2023-4-150-159>.
10. Жульков М, Таркова А, Зыков И, Макаев А, Протопопов А, Муртазалиев М и др. Длительная нормотермическая аутоперфузия сердечно-легочного комплекса *ex vivo* как метод эффективного кондиционирования трансплантата: экспериментальное исследование. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2023; 27 (4): 33–42. Zhul'kov M, Tarkova A, Zykov I, Makaev A, Protopyopov A, Murtazaliev M et al. Dlitel'naja normotermicheskaja autoperfuzija serdechno-legochnogo kompleksa *ex vivo* kak metod jeffektivnogo kondicionirovanija transplantata: jeksperimental'noe issledovanie. *Patologija krovoobrashhenija i kardiohirurgija*. 2023; 27 (4): 33–42. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2023-4-33-42>.
11. Zhukov A, Karlsson R. Statistical aspects of van't Hoff analysis: a simulation study. *J Mol Recognit*. 2007; 20 (5): 379–385. <https://doi.org/10.1002/JMR.845>.
12. Belzer FO, Southard JH. Principles of solid-organ preservation by cold storage. *Transplantation*. 1988; 45 (4):

- 673–676. <https://doi.org/10.1097/00007890-198804000-00001>.
13. Смирнов ЯМ, Жульков МО, Зыков ИС, Сирота ДА, Таркова АР, Кливер ЕЭ и др. Динамика морфофункционального статуса изолированного сердечно-легочного комплекса в условиях нормотермической аутоперфузии *ex vivo*. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского*. 2024; 12 (3): 14–22. Smirnov YM, Zhulkov MO, Zykov IS, Sirota DA, Tarkova AR, Kliver EE et al. Dynamics of the morphofunctional status of the isolated cardiopulmonary complex under conditions of normothermic autoperfusion *ex vivo*. *Clinical and Experimental Surgery*. 2024; 12 (3): 14–22. [In Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2024-12-3-14-22>.
 14. Keon WJ, Hendry PJ, Taichman GC, Mainwood GW. Cardiac transplantation: the ideal myocardial temperature for graft transport. *Ann Thorac Surg*. 1988; 46 (3): 337–341. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(10\)65939-5](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(10)65939-5).
 15. Michel SG, II GML, Madariaga MLL, Anderson LM. Innovative cold storage of donor organs using the Paragonix Sherpa Pak TM devices. *Heart Lung Vessel*. 2015; 7 (3): 246.
 16. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007; 39 (1): 44–84. <https://doi.org/10.1016/J.BIOCEL.2006.07.001>.
 17. Colak E, Pap D, Nikolić L, Vicković S. The impact of obesity to antioxidant defense parameters in adolescents with increased cardiovascular risk. *J Med Biochem*. 2020; 39 (3): 346. <https://doi.org/10.2478/JOMB-2019-0051>.
 18. Amaki T, Suzuki T, Nakamura F et al. Circulating malondialdehyde modified LDL is a biochemical risk marker for coronary artery disease. *Heart*. 2004; 90 (10): 1211–1213. <https://doi.org/10.1136/HRT.2003.018226>.
 19. Dhalla NS, Elmoselhi AB, Hata T, Makino N. Status of myocardial antioxidants in ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res*. 2000; 47 (3): 446–456. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(00\)00078-X](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(00)00078-X).
 20. Ye XD, He Y, Wang S, Wong GT, Irwin MG, Xia Z. Heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) as a biomarker for acute myocardial injury and long-term post-ischemic prognosis. *Acta Pharmacol Sin*. 2018; 39 (7): 1155. <https://doi.org/10.1038/APS.2018.37>.
 21. Deroo E, Zhou T, Liu B. The Role of RIPK1 and RIPK3 in Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (21): 8174. <https://doi.org/10.3390/IJMS21218174>.
 22. Dhuriya YK, Sharma D. Necroptosis: a regulated inflammatory mode of cell death. *Journal of Neuroinflammation*. 2018; 15 (1): 1–9. <https://doi.org/10.1186/S12974-018-1235-0>.
 23. Wang X, Zhao J, Zhang Y et al. Kinetics of plasma von Willebrand factor in acute myocardial infarction patients: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; 8 (52): 90371–90379. <https://doi.org/10.18632/ONCOTARGET.20091>.

Статья поступила в редакцию 8.02.2025 г.
The article was submitted to the journal on 8.02.2025