

## РЕАБИЛИТАЦИЯ ДОНОРСКИХ ОРГАНОВ. НАПРАВЛЕНИЕ В КОНСЕРВАЦИИ ИЛИ НОВАЯ ПАРАДИГМА ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ?

Багненко С.Ф.<sup>1</sup>, Мойсюк Я.Г.<sup>2</sup>, Скворцов А.Е.<sup>1</sup>, Резник О.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт им И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург

<sup>2</sup> ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ, Москва

В статье анализируются причины дефицита донорских органов, определяются перспективы расширения донорского пула за счет расширения критериев приемлемости. Подробно освещается роль ишемии-реперфузии в трансплантации органов, описываются принятые стратегии редукции последствий ишемически-реперфузионной травмы донорских органов, приводятся обширные литературные данные о роли перфузионных методов консервации в современной трансплантации органов. В статье обосновывается необходимость влияния на качество донорского органа до осуществления трансплантации, дается ряд теоретических положений изменения практики консервации органов для обеспечения доступности трансплантации населению.

*Ключевые слова:* доноры с расширенными критериями, ишемия-реперфузия, аппаратная перфузия донорских органов

## REHABILITATION OF ORGAN FROM DECEASED DONORS. NEW PRESERVATION TREND OR NEW PARADIGM IN TRANSPLANTOLOGY?

Bagnenko S.F.<sup>1</sup>, Moysyuk Y.G.<sup>2</sup>, Skvortsov A.E.<sup>1</sup>, Reznik O.N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> State Research Institute for Emergency named after I.I. Djanelidze, Saint-Petersburg

<sup>2</sup> Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

The article is dedicated to the main problem of transplantology which is shortage of acceptable donors' organs. The tendency of expanding the donor's pool should include policy of prevention and reduction the ischemia-reperfusion trauma of donor's organs. The crucial role of machine perfusion in pretransplantation improving organs quality is highlighted. The large review of literature is listed in order to state several new approaches in modern preservation trend. The definition of organ preservation is given as well as new strategy in organ acceptance is grounded.

*Key words:* expanded criteria donors, ischemia-reperfusion, machine perfusion

*Постановка вопроса содержит в себе решение его в неявном виде...*

*Л.Н. Гумилев*

Развитие трансплантологии в своем становлении прошло несколько стадий. Первоначально развитие шло по пути освоения и разработки хирургических

приемов трансплантации органов. Приоритет создания основных принципов и технологии пересадки органов принадлежит отечественным ученым

*Статья поступила в редакцию 15 июня 2009 г.*

**Контакты:** Резник Олег Николаевич, д. м. н., руководитель отдела трансплантологии и органного донорства ГУ «Санкт-Петербургский НИИСП им. И.И. Джанелидзе». **Тел.** (812) 774-88-97, **e-mail:** onreznik@yahoo.com

Ю. Вороному и В. Демихову [14]. Следующим этапом развития трансплантации явилась проблема преодоления тканевой несовместимости. Революционные, хорошо известные открытия конца XX века в области иммуносупрессии [1, 96] перевели в иную качественную плоскость результаты пересадки органов [69]. В целом после открытия основных способов подавления иммунного ответа в перспективах развития трансплантации остался нерешенным основной вопрос. Массовыми, доступными операции трансплантации органов не могут быть на современном этапе из-за дефицита донорских органов. Недостаток донорских органов носит глобальный характер [96] и ограничивает доступность трансплантаций.

Согласно литературным данным, дефицит донорских органов может быть истинным и искусственным, причины его необходимо делить на частные и общие. К частным причинам относятся особенности оказания экстренной помощи в разных странах – так, указывается неуклонное снижение доли доноров со смертью мозга, погибших от ЧМТ, в странах Евросоюза, с 43 до 35% [82], – распределения донорских органов [122], особенности организационного свойства и т. д. К общим причинам дефицита донорских органов относятся проблемы соответствующей организации донорского процесса, а наиболее важными нам представляются проблемы этического свойства, отражающие ожидаемую неготовность большинства населения планеты к рутинному, выполняемому «по умолчанию», с испрошенным согласием или без него, изъятию донорских органов после смерти индивида для клинической трансплантации [83].

На начальных этапах развития трансплантации гарантия положительного исхода пересадок обеспечивалась идеальным качеством донорского органа и самого донора. По понятным причинам все трансплантаты не могут быть идеального качества, и с середины 90-х годов изменяются критерии отбора и приемлемости трансплантатов, изменяется стратегия их дооперационной селекции, заготовки, распределения и консервации. Снижение количества доноров со смертью мозга и критическая нехватка донорских органов в целом создают в настоящее время предпосылки для использования альтернативных источников донорских органов [39, 44]. В литературе такие органы также называют *organs from the expanded criteria donors*, а также «органы от доноров с необратимой остановкой сердечной деятельности, или асистолических доноров (АСД)» [31, 62, 100].

Однако в довольно большом числе публикаций встречается сдержанное отношение к результатам пересадок органов от таких доноров [4, 63, 64, 66, 110]. Почему же в ряде случаев, такие донорские органы являются, по мнению некоторых авторов, «органами второго сорта»?

Основными ограничениями жизнеспособности трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями, являются ишемически-реперфузионные повреждения. Эти повреждения ослабляют также потенциал восстановления таких органов, в которых уже есть прижизненные дегенеративные изменения, связанные с возрастом пациента (фиброз интерстиция, гломерулосклероз, атеросклеротическое поражение артериол) и предшествовавшие гибели пациента, ставшего донором органов.

## ИШЕМИЯ-РЕПЕРФУЗИЯ

Наиболее значимым фактором, снижающим широкое использование донорских органов, является повреждающий эффект ишемии, или так называемого каскада ишемически-реперфузионных повреждений [61, 98, 111].

Отсутствие почечного кровотока, недостаток кислорода приводят к прекращению аэробного окисления глюкозы и жирных кислот. В аэробных условиях происходит дефосфорилиция нуклеотидов и катаболизм аденозинмонофосфата до аденозина, инозина и гипоксантина, происходит истощение всего пула нуклеотидов [3, 9, 10, 13, 56]. Прекращение синтеза АТФ в ишемизированной клетке ведет к угнетению деятельности калий-натриевой помпы – нарушается внутриклеточный баланс жидкостей и ионов: хлор, кальций и вода диффундируют в клетку, а калий и магний – из нее. Возникает отек и набухание клетки, снижается концентрация внутриклеточного калия и магния, а возрастание концентрации внутриклеточного кальция активирует фосфолипазу А, лизирующую мембраны клеток. Наступает дезинтеграция мембран органелл и самой клетки [17, 56, 98, 112]. Возрастает концентрация лактата и других недоокисленных продуктов вследствие возникающего анаэробного гликолиза, что приводит к снижению клеточного рН и нарушению целостности лизосомальных мембран с высвобождением лизосомальных ферментов. Последние разрушают связи транспортных белков (трансферрин, ферритин) с входящими в их структуру ионами металлов (железо, медь). В течение нескольких минут в ишемизированных тканях накапливается большое количество гипоксантина и ксантиноксидазы. Это первая фаза ишемически-реперфузионных повреждений [60, 61, 98].

Следующая фаза, реперфузионная, наступает после возобновления кровотока в пересаженном органе. Высвободившиеся ионы металлов и кальция играют роль катализаторов в окислении гипоксантина (продукт распада АТФ) под влиянием ксантиноксидазы, а это приводит к лавинообразному увеличению свободных радикалов после ре-

перфузии [119]. Разрушительная роль свободных радикалов в разрушении органических структур клеток и клеточных органелл хорошо известна [17, 70, 112].

При анализе литературы, посвященной природе ишемически-реперфузионных осложнений, обращает внимание дивергенция акцентов в определении авторами значения того или иного фактора. В работах кардиохирургов в основном освещается роль мобилизации лейкоцитов и лейкоцитарно-эндотелиальных взаимодействий при ишемии и реперфузии миокарда [16, 38, 57, 99]. Однако, как видно из приведенных выше популярных и часто цитируемых источников, основную роль в повреждающем влиянии ишемии-реперфузии на трансплантат большинство авторов-трансплантологов видят в истощении энергетических ресурсов органа и обусловленной этим микро- и макроструктурной дезинтеграции органа [17, 60, 112].

Внимательный анализ литературы, посвященной проблемам проведения операций на остановленном сердце с применением искусственного кровообращения, показывает, что на современном этапе трансплантологами недостаточно оценена роль лейкоцитов в повреждении трансплантата на всех этапах его получения. У доноров со смертью мозга, как показано рядом работ [81, 95, 101, 116], и у доноров с необратимой остановкой кровообращения в силу нестабильности гемодинамики и замедления кровотока повреждение эндотелия и активация лейкоцитов происходят еще до изъятия и носят универсальный характер. Повреждение трансплантата происходит при этом еще до начала консервации, и тем более до повторного запуска кровотока [44, 58, 62, 104]. Таким образом, недооценивается состояние сосудистого русла органа в контексте возобновления кровотока.

Каковы же основные этапы мобилизации лейкоцитов при ишемии, что при этом является мишенью их мобилизации?

Продуцируемые ишемизированным эндотелием молекулы адгезии, такие, как ICAM-1, VCAM-1, P-селектин и E-селектин, приводят к связыванию полиморфноядерных лейкоцитов с поверхностью самого эндотелия – происходит адгезия к стенке кровеносного сосуда и друг с другом [15, 45]. Адгезия представляет собой первый этап процесса миграции лейкоцитов из сосуда в окружающие ткани. Низкое давление крови при гипотонии, замедленный кровоток уменьшают так называемое напряжение сдвига – силу трения крови о стенки сосуда, что способствует актам адгезии. Первая стадия адгезии заключается в выходе лейкоцита в пристеночный слой плазмы микрососуда, где происходит своеобразное «перекачивание» лейкоцита по внутренней стенке сосуда в направлении дви-

жения крови (rolling). Далее движение лейкоцитов все более замедляется (activation). Затем лейкоциты фиксируются к стенке сосуда (firm adhesion), после чего содержимое клетки «переливается» с помощью интегринов, разновидности молекул рецепторов CD11b/CD18b [6], через поры в стенке сосуда в окружающие сосуд ткани (transendotelial migration) и инфильтрирует весь орган, его паренхиму и интерстиций в целом [33, 52, 53, 70]. Массовая адгезия лейкоцитов к стенкам сосудов и друг к другу приводит в конечном счете к образованию крупных лейкоцитарных конгломератов, которые закупоривают просвет сосудов и резко ухудшают венозный отток. В поперечнике конгломераты достигают порой 20–50 мкм [6]. Лейкоцитарные конгломераты не являются тромбами в их классическом понимании. В них отдельные лейкоциты довольно сильно фиксированы друг к другу, но сами лейкоцитарные конгломераты разных размеров иногда слабо фиксированы к стенке сосуда, и поэтому через несколько минут после образования они смываются кровью и уносятся в более крупные сосуды [70]. Однако в терминальные периоды кислородного голодания тканей конгломераты сохраняются, по выражению одного из авторов, они останавливают «поезда эритроцитов», возникают лейкоцитарно-тромбоцитарные взаимодействия. Лейкоцитарные конгломераты достигают «огромных» размеров (до 80 мкм), что приводит к окклюзии сосудов все большего диаметра и к их деформации. Этим впоследствии объясняется трудность или невозможность восстановления микроциркуляции при глубокой гипоксии [29]. Наибольшее значение при этом имеет время нестабильной гемодинамики, тепловой ишемии, и происходящая при этом «мобилизация лейкоцитов», имеющая мишенью микроциркуляторное русло и эндотелий органа [6, 52, 78]. После запуска кровотока активированные нейтрофилы становятся главным источником продукции свободных радикалов и ферментов лизиса.

Другим критическим аспектом агрессии лейкоцитов является их участие в презентации антигенной информации прямым и непрямым путем. Существует отчетливая связь между тяжестью ишемически-реперфузионного повреждения трансплантатов и частотой кризов отторжения. Чем больше «рекрутировано» лейкоцитов донора, тем вероятнее криз отторжения в трансплантате, происходит пересадка не только органа, но и лейкоцитов донора, являющихся основным прямым источником антигенной информации. Подключается эффекторное воздействие активированных Т-лимфоцитов. Возникают сценарии осложнений, которые включают в себя неспецифические воспалительные и иммунологические конфликты, приводящие к утере трансплантата

в разные сроки в зависимости от степени выраженности перенесенной ишемически-реперфузионной травмы [51].

Таким образом, на наш взгляд, в снижении функциональных резервов донорского органа наиболее значимым является не только истощение энергетических запасов тканей в не снабжаемом кровью органе. Недостаточно оценена редукция потенциала восстановления энергетического резерва из-за блокирования микроциркуляторного русла конгломератами лейкоцитов. Необходимо подчеркнуть, что в поврежденном органе при ишемии возникает «шунтирующий кровоток», т. е. при обычной гипотермической консервации консервирующий раствор проникает не во все участки органа, так как многие из них «выключены» конгломератами лейкоцитов и тромбоцитов, то же самое происходит и после запуска кровотока – кровь неадекватно снабжает орган.

Проникновение лейкоцитов сквозь эндотелиальную стенку в окружающие ткани и возникновение некупируемого отека, который прогрессивно усиливается после реперфузии, акселерация всего арсенала иммунного ответа реципиента являются основными этапами в ишемически-реперфузионной травме органа.

В нынешнюю эпоху эффективной иммунносупрессивной терапии судьба донорских органов, в том числе вероятность отказа от их пересадки, определяется в большей степени ишемически-реперфузионной травмой, возрастом и предшествующим хроническим повреждением органов, а не вероятным острым отторжением [47]. Кроме того, синергическое взаимодействие между неиммунными и иммунными механизмами повреждения трансплантата снижает иммунологическую толерантность органа [22], запускаются программы хронического Т- и В-клеточного отторжения органа, апоптоза и развития аллоатеросклероза в трансплантате. Это комплексное повреждение приводит в последующем к возникновению стойкой хронической дисфункции трансплантатов и к утрате их функции [52, 53, 56, 60, 61].

Сегодня оправданное стремление трансплантологов избежать неблагоприятных исходов пересадок ограничивает круг использования доноров с расширенными критериями.

Каким же образом можно воздействовать на орган с целью улучшения его характеристик до трансплантации и таким образом увеличить число приемлемых доноров? Как минимизировать ишемически-реперфузионное повреждение? Как достичь реабилитации таких донорских органов перед трансплантацией?

В современном арсенале технологий консервации органов известен способ воздействия на до-

норский орган после его эксплантации – это метод аппаратной перфузии.

## ЭВОЛЮЦИЯ ПЕРФУЗИОННОЙ ТЕХНОЛОГИИ В КОНСЕРВАЦИИ ОРГАНОВ

Интерес к перфузии органов появился давно. Первое сообщение о возможности искусственной перфузии органов датируется 1812 г., когда J. Cesar-LeGallois предположил, что можно заменить сердце на систему-насос, способную непрерывно доставлять артериальную кровь или другое альтернативное жидкое вещество для сохранения жизнеспособности изолированной части тела (приводится по Rodríguez-Martínez D. et al., 2008) [93]. В 1890 г. С. Jacobi изобрел комплекс системы перфузии почек, которая оксигенировала кровь путем непосредственного пропускания воздуха через поток крови в «геликоидном» резервуаре (там же).

В 1934 г. выдающийся отечественный ученый С. Брюхоненко получил патент на изобретение аппарата искусственного кровообращения (АИК), успешно примененного при операциях на открытом сердце в эксперименте более чем у 260 собак совместно с другим отечественным ученым Н. Теребинским (1880–1959) [59]. В мае 1953 г. John Heysham Gibbon (1903–1973), используя идеи С. Брюхоненко, выполняет первую в мире успешную операцию на открытом сердце с использованием АИК у человека [93].

Alexis Carrel осуществил прорыв в области не только сосудистой хирургии, но и в области консервации органов. Основные его воззрения в соавторстве с С. Lindberg изложены в монументальном труде – «The Culture of Whole Organ» [30]. В 1930 г. они описали применение объединенной системы – магнитного насоса и оксигенирующей камеры – для перфузии почек [94], а в 1935 г. сконструировали замкнутую систему, состоящую из стеклянных трубок, подходящих для жидкостных сред аппарата, которые могли бы поддерживаться в стерильных условиях [68]. В 1937 г. сообщается о поддержании жизнеспособности в изолированной щитовидной железе в течение дней и недель, описывается начало секреции в изолированном перфузируемом органе гормонов щитовидной железы в ответ на стимуляцию [86].

Революционной фигурой в развитии органной перфузии был Folkert Belzer. В 1967 г. он описал возможность перфузии изолированных почек в эксперименте в течение 24 часов, акцентировав внимание на том, что повреждение клеток в результате такого вида консервации менее выражено и является обратимым [19]. Классическими являются его труды по созданию аппарата для проведения перфузии

почек и публикации, посвященные первым результатам такого вида консервации [18, 20].

Необходимо еще раз подчеркнуть, что основные принципы пересадки органов были разработаны отечественными учеными – Ю.Ю. Вороным, В.П. Демиховым, С.С. Брюхоненко, В.И. Шумаковым. Именно В.И. Шумакову [9, 10] принадлежит приоритет применения при консервации разработки отечественных переносных и стационарных перфузионных аппаратов АКО-3 для консервации органов в 1970 г.

В настоящее время существует два принципиально важных метода консервации почек: гипотермическая консервация и аппаратная гипо- и нормотермическая перфузия органов.

Развитие перфузионной технологии позволяет теперь проводить диагностическое мониторирование параметров перфузии органов [2, 71, 72], управлять состоянием микрососудистого русла органа (объем потока, скорость потока, резистивный индекс) [103], удлинять время (более 24 часов) консервации [28], значительно снижать частоту возникновения отсроченной функции [58, 81, 80, 117], создавать резерв времени для поиска оптимального реципиента и предоставлять возможность выполнения патоморфологического исследования трансплантата для определения его пригодности к пересадке [54, 89, 95].

Необходимо отметить, что в литературе можно найти данные о спорах вокруг эффективности применения аппаратной перфузии. В предыдущие годы было выполнено немало работ, посвященных обсуждению тех или иных выгод применения аппаратной перфузии или простого холодового хранения в практике трансплантации органов [58, 77, 81]. Сторонники традиционного бесперфузионного способа консервации донорских органов указывали на дороговизну и сложность метода. Лишь с появлением реального дефицита донорских органов и актуального интереса к донорам с расширенными критериями появилось много работ, свидетельствующих о преимуществах применения перфузионного вида консервации [44, 54, 55, 58, 71, 77, 88, 93, 95, 96, 100, 111, 114]. Современные средства и методы перфузионной консервации позволяют улучшить качество трансплантата на предтрансплантационном этапе, что предоставляет возможность использования органов, которые ранее признавались непригодными для трансплантации. В наши дни многие исследователи обоснованно полагают, что преимущества использования аппаратной перфузии особенно заметны при работе с органами, полученными от асистолических доноров, от доноров с расширенными критериями [2, 28, 54, 75, 77].

С появлением первых сообщений об успешном применении аппаратной перфузии почек от асистолических доноров вырос интерес к перспективам применения аппаратной перфузии и в отношении других органов [48, 32, 77, 93, 106]. На основе исследований, проводимых по аппаратной перфузии почек, была создана система машинной перфузии печени, позволившая улучшить результаты трансплантаций не только от доноров со смертью мозга, но и от асистолических доноров [21, 41, 105]. В конце 60-х годов XX века F. Belzer et al. (1970), M. Slapak et al. (1967) и L. Brettschneider et al. (1969) проводили исследование с постоянной гипотермической аппаратной перфузией печени в эксперименте и получили равные или даже лучшие результаты, чем при консервации методом статической гипотермии [21, 25, 105]. В 1986 году A. D'Alessandro et al., а позднее B. Pienaar et al. (1990) осуществили первую пересадку печени собаке после 72 часов консервации методом аппаратной перфузии в эксперименте [37, 87]. Однако 20 лет назад результаты данных исследований не получили должного распространения и применения в клинической практике. Связано это, по нашему мнению, с недостаточной практикой использования в то время доноров с расширенными критериями.

В этой связи следует констатировать, что на сегодняшний день использование аппаратных способов консервации органов серьезно отличается от замыслов 60–70-х годов, теперь аппаратные методы не только позволяют увеличивать сроки хранения органов, но и проводить селекцию и диагностику органов, влиять на состояние сосудистого русла органа. Стали очевидными и преимущества аппаратной перфузии, и новые ее задачи [2, 28, 48, 72, 74, 103, 113].

По данным ряда обширных обзоров [54, 58, 71, 77, 95, 111], в современной практике донорства определяется два принципиальных направления применения аппаратной перфузии: экстракорпоральная перфузия целого региона *in situ*, например, абдоминального, с применением аппарата искусственного кровообращения, и аппаратная перфузия отдельных органов *ex vivo*, с применением органоспецифичных аппаратов [32, 34, 36, 41, 42, 46, 48, 55, 67, 72, 103, 107, 109, 117, 120].

В перфузии печени, например, применяется термин «рециркуляция» и «реперфузия» [117], речь в этом случае идет сначала о перфузии донорской печени аутологичной кровью с различными модификациями, а затем о перфузии печени в аппарате для консервации с обеспечением потока через систему воротной вены и через артериальное русло [102]. Все больший интерес вызывают программы нормотермической перфузии донорских органов [24,

36, 54, 55, 77, 79], что является не совсем традиционным способом консервации, так как основным ее принципом долгое время считалось понижение кислородного запроса тканей за счет охлаждения [24]. Некоторые авторы считают, что применение нормотермической перфузии способно восстановить энергетический и функциональный потенциал поврежденного ишемией органа, в частности печени [55].

В современной литературе появляются сообщения о результатах применения аппаратной перфузии «поврежденных» донорских органов с удовлетворительными послеоперационными результатами. Сигнальной, отражающей общую тенденцию научного поиска стоит считать в этом аспекте статью G. Kootstra et al. «Repair of damaged organ *in vitro*», опубликованную в 2004 году [23].

Основной целью применения всех этих сложных способов аппаратной перфузии органов, как в теле донора, так и *ex vivo*, как в эксперименте, так и в клинике, явилось стремление улучшить состояние донорского органа перед трансплантацией. При этом основными факторами, способствующими такому улучшению трансплантатов, можно считать «отмывку» микроциркуляторного русла от лейкоцитарных масс, купирование отека эндотелия за счет проточного вымывания недоокисленных продуктов анаэробного гликолиза, «деактивацию» эндотелия – то есть проведение своеобразной «подготовки» трансплантата к запуску кровотока.

Дефицит донорских органов часто бывает обусловлен возникновением экстренных ситуаций в клинической практике, когда необходимо решать, пригоден донорский орган к трансплантации или нет, есть ли возможность предоперационной оценки качества и перспектив органа. Сомнения принято решать в пользу потенциального реципиента – к пересадке предоставляются только органы идеального и стандартного качества, именно поэтому их число и ограничено, а органы, качество которых может быть поставлено под сомнение, отвергаются. Между тем аппаратная перфузия трансплантатов является методом действенного определения пригодности трансплантатов и воздействия на донорский орган после прекращения в нем кровообращения.

## **МОЖНО ЛИ «ОЖИВИТЬ И УЛУЧШИТЬ» ДОНОРСКИЙ ОРГАН?**

Использование перфузионных технологий создает предпосылки не только для увеличения сроков хранения трансплантата, но и для фармакологической и аппаратной «реабилитации» поврежденного донорского органа в ишемическом периоде (от момента остановки сердца донора до момента пуска

кровотока при пересадке). Приведем данные литературы о достигаемых в лабораториях и клиниках результатах с учетом вида перфузируемого органа.

## **ПОЧКИ**

Наиболее изученным является влияние аппаратной перфузии на результаты пересадок почек. И здесь первоначальный скептицизм, вызванный относительной дороговизной метода [118, 121], отступает на второй план. В обширном исследовании J.D. Schold et al. (2005), основанном на анализе 10-летних (с 1994-го по 2003 год) результатов трупных почечных трансплантаций в США с использованием аппаратной перфузии (98736), авторы пытаются ответить на вопрос, когда применение аппаратной перфузии наиболее эффективно. Оказалось, что использование почек доноров со стандартными критериями после аппаратной перфузии равно таковому для таких же почек, не подвергавшихся перфузии, – 92,9 и 92,5% соответственно. А в группах почек от доноров с расширенными критериями разница была существенно выше: почки после аппаратной перфузии были трансплантированы в 70,1% случаев, а без перфузии – в 58,9%. Развитие отсроченной функции почек в группе с аппаратной перфузией отмечено в 19,6%, а в группе с бесперфузионной консервацией – в 27,6%.

G. Bumgardner et al. (2007) высказывают в публикациях предположения о том, что с использованием аппаратной перфузии маргинальных почек можно достигнуть не только низкого процента отсроченной функции и первично не функционирующих трансплантатов, но также можно уменьшать степень ишемически-реперфузионной травмы, изменять иммуногенность донорского органа и способствовать восстановлению функционального резерва тканей [28].

M. Nicholson et al. (2008) были определены гистологические и биохимические маркеры ишемически-реперфузионной травмы в зависимости от времени первичной тепловой ишемии в условиях изолированной перфузионной системы с цельной кровью. По результатам проведенного исследования была четко определена зависимость между временем тепловой ишемии и функцией почек, которая коррелирует с уровнем специфических маркеров (каспаза-3, 8-изопростан, карбонил), что, по мнению ученых, может стать моделью оценки функционального состояния трансплантата [85].

По данным некоторых авторов, использование продолженной гипотермической аппаратной перфузии при работе с почками, полученными от доноров с необратимой остановкой сердечной деятельности, в сравнении со стандартной холодной консервацией дает лучшие результаты в раннем послеопераци-

онном периоде и связано с высокой годичной выживаемостью трансплантата – более 94 % [42].

Использование нормотермической экстракорпоральной аппаратной перфузии с мембранной оксигенацией *in situ* у асистолических доноров, по данным некоторых авторов, способно увеличить донорский пул не менее чем на 30% [73]. Результаты пересадок и функциональное состояние таких донорских органов эквивалентны органам, полученным от доноров со смертью мозга, и ассоциированы с низким уровнем первично не функционирующих органов и отсроченной функцией трансплантата. Так, по данным M. Gravel et al. (2004), частота отсроченной функции при использовании методики, приведенной выше, составила 11% в пределах одного центра за трехлетний период наблюдения [46].

M. Metcalfe, M. Nicholson et al. (2002) в эксперименте сравнили функциональное состояние свиных донорских почек, консервированных с использованием пульсовой перфузионной системы с оксигенированной аутологичной кровью в условиях нормотермии, удаления активированных форм лейкоцитов и аппаратной гипотермической перфузии. Была доказана эффективность такого метода по улучшению состояния органов [79].

T. Minor et al. (2005) приводят данные применения оксигенации НТК при низкотоковой аппаратной перфузии в сравнении с использованием раствора Belzer'a в аппарате и при стандартной холодной консервации. При этом было показано, что применение оксигенированного раствора при низкотоковой (0,2–0,3 мл/мин) аппаратной перфузии с использованием как одного, так и другого раствора в равной степени улучшает функцию почечного трансплантата и является обоснованным при работе с почками, полученными от асистолических доноров [80].

Существуют и фармакологические приемы при проведении аппаратной перфузии органа. Применение простагландина E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>) в процессе аппаратной консервации достоверно улучшает гидростатические перфузионные характеристики и снижает риск возникновения отсроченной функции трансплантата от доноров с расширенными критериями, а добавление того же компонента в UW при статической холодной ишемии не влияет на раннюю функцию трансплантата [76].

Активно в последнее время разрабатывается применение при аппаратной перфузии почек газообразных агентов, таких как NO, CO, O<sub>2</sub>. По данным F. Gage et al. (2003), применение малых доз NO (химический донор NO – S-нитрозоглутатион – GSNO), NOS-ингибитор (N-омега иминоэтил-L-лизин; L-NIL) в сочетании с ингибиторами эндотелиальной NO-синтазы, при аппаратной перфузии донорских почек достоверно уменьшает перфузионное сопро-

тивление и уменьшает кислородную потребность почечной ткани [43]. Объединяет описанные выше способы улучшения функции трансплантатов способ доставки лекарственных средств и воздействия на эндотелиальную выстилку – аппаратная перфузия органа.

## ПРИМЕНЕНИЕ АППАРАТНОЙ ПЕРФУЗИИ В КАРДИОТОРАКАЛЬНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Первыми роль лейкоцитов при обсуждении результатов пересадок отметили трансплантологи, выполняющие трансплантации легких [92]. Применение лейкоцитарных фильтров, унаследованное ими из приемов кардиохирургии, привело к значимому улучшению результатов пересадок легких, полученных от доноров с необратимой остановкой кровообращения [90, 91, 95].

В 2007 году в публикации S. Steen et al. [108] сообщается о впервые выполненной пересадке поврежденного контузионного легкого, от использования которого вначале отказались на основании анализа информации о доноре и внешнего вида изъятых легких. После того как была проведена диагностика и «лечение» легких с помощью перфузии Perfadex (Vitrolife AB) и локальной экстракорпоральной оксигенации в течение 17 часов, выполнялась повторная аппаратная оценка трансплантата. Результатом ее стала пересадка этого легкого реципиенту 70 лет с удовлетворительными послеоперационными результатами. Исследованием, проведенным этой же группой авторов, была показана возможность использования легких, полученных от доноров с расширенными критериями, в частности от асистолических доноров. Непременным условием пересадки таких легких является оценка функционального резерва донорских органов в процессе аппаратной перфузии *ex vivo* [35, 36, 106, 107, 109]. В 2009 году появляется сообщение уже о серии пересадок (6 из 9) легких, вначале отвергнутых хирургами как непригодных и успешно трансплантированных после тестирования и лечения – «аппаратного восстановления» функции дыхания и газообмена.

Созданы, пока в эксперименте, системы аппаратной перфузионной консервации сердечных трансплантатов, полученных от доноров с необратимой остановкой кровообращения [32].

## ПЕРФУЗИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

В 2004 году J. Guarrera, B. Arrington and M. Kinhabwala осуществили пересадку печени человеку после консервации методом аппаратной перфузии донорского органа [48].

Тема аппаратной перфузии печени в литературе представлена широко, в основном экспериментальными данными [28, 37, 48, 49, 87, 97, 102, 105]. Некоторые авторы приводят результаты экспериментальных исследований применения аппаратной субнормотермической (20 °С) перфузии стеатотической печени в сравнении с простой холодной консервацией, при которых было установлено, что применение исследуемого метода достоверно улучшало морфологию гепатоцитов, увеличивало уровень вырабатываемого гликогена и характеризовалось низким уровнем свободных кислородных радикалов, выделяемых синусоидальными клетками печени. Было отмечено также, что улучшение функции клеток и высвобождение специфических печеночных ферментов совпадало с таковым при холодной консервации нестеатотической печени [115]. По данным проводимых исследований, последовательное применение холодной перфузии, а затем нормотермической аппаратной перфузии печени, значительно улучшает результаты трансплантации при использовании такой методики в работе с асистолическими донорами (с временем тепловой ишемии 45 мин), в отличие от статической холодной консервации с применением UW [113]. Инсуффляция кислородом печеночного трансплантата через полую вену значительно улучшает функцию печени в сочетании с супероксидом (SOD, 600 ед./мл) или таурином (0,5 мг/мл), которые одинаково эффективно снижают перекисное окисление липидов, высвобождают ферменты и реперфузионные расстройства, а также увеличивают выработку желчи [65]. По данным некоторых авторов, применение в процессе аппаратной консервации печени интерлейкина-6 (IL-6) достоверно снижает степень ишемического холангита и, как следствие, стриктур холедоха в послеоперационном периоде у доноров с расширенными критериями [40].

Заключая краткий обзор этого обширного материала, необходимо привести упоминание о публикации A. Brolese et al. (2003). В ней сообщается о редком случае, отражающем намечающиеся тенденции в современном органном донорстве. Посмертными донорами стали погибшие под снежными завалами люди: один донор – пострадавший, найденный под снегом после 1 часа сердечно-легочной остановки, вторым донором стала 49-летняя женщина, извлеченная из-под снега через 1 час 12 минут. Изъятие органов у доноров было выполнено после 3-дневной перфузии с использованием аппарата искусственного кровообращения. Необходимо отметить, что органы перфузировались до тех пор, пока не были достигнуты удовлетворительные перфузионные характеристики. Спустя 3 дня был произведен мультиорганный забор и произведена пересадка пожилому реципиенту с удовлетворительными послеоперационными результатами [26].

## КОНЦЕПЦИЯ СИСТЕМ ПЕРФУЗИОННОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ДОНОРСКИХ ОРГАНОВ

В ряде отечественных диссертационных работ [5, 11, 12] при описании методов консервации делается акцент на термине «хранение» – «перфузионное хранение» и «бесперфузионный метод хранения». Мы убеждены, что необходимо понимать консервацию органов как широкий процесс, выводящий ее за рамки «хранения», охватывающий все этапы получения донорского органа – начиная от звонка трансплантационного координатора до операции пересадки, – что применение аппаратной перфузии является технологией, возможности которой позволяют радикально изменить подходы к трансплантации органов.

Ишемически-реперфузионная и программируемая при этом иммунологическая травма органов не позволяет использовать однообразные стандартные приемы консервации, принятые при работе с органами от идеальных доноров. Последствия «ишемического каскада» в донорском органе могут быть обратимы только лишь на инициальном этапе консервации и только с применением методов аппаратной перфузии, позволяющих устранить или минимизировать возникшие изменения.

В противном случае осуществляется консервация и хранение заведомо поврежденных органов, что в последующем приводит к серьезным реперфузионным расстройствам, и как следствие, к отсроченной функции или первично нефункционирующему трансплантату, то есть к ухудшению результатов пересадок.

В условиях существующего дефицита донорских органов и возрастающего внимания к практике использования доноров с расширенными критериями сегодня является недопустимой практика безучастной консервации ишемически поврежденных трансплантатов [8], с последующей констатацией состояния органа после пересадки и выполнения попыток по улучшению качества трансплантата уже в организме реципиента, с помощью модификации протоколов иммуносупрессии.

Нам представляется необходимым придерживаться упреждающей тактики, воздействовать на органы на всех этапах, от кондиционирования донора до трансплантации, поскольку весь спектр вероятных событий при трансплантации органа программируется еще до его изъятия.

Поэтому консервация заведомо поврежденного органа, без предварительной подготовки, на сегодняшний день является не вполне рациональной, на фоне все более широкого использования трансплантатов от доноров с расширенными критериями. Логика показывает, что на этапе инициальной консервации для максимального восстановления функционального резерва донорского органа необходимо

произвести «санацию и реабилитацию» микроциркуляторного русла. Это возможно осуществлять как с применением схем экстракорпоральной перфузии *in situ*, так и перфузии органов *ex vivo*.

Под санацией микроциркуляторного русла следует при этом понимать удаление из просвета капилляров и венул активированных форм лейкоцитов и их конгломератов, «деактивацию» эндотелия. В мировой литературе в более узком смысле это получило название *leucocytes depletion* – удаление лейкоцитов. Активированные лейкоциты связываются с активированными тромбоцитами, а поскольку такие комплексы имеют значимые размеры, они должны захватываться фильтром, включение которого всегда оправдано, с нашей точки зрения, для модификации гемоперфузата. Даже если число нейтрофилов не уменьшается до нуля, происходит существенная редукция активированных белых клеток [50]. Таким образом, в системах нормотермической экстракорпоральной аппаратной гемоперфузии оправдано использование важной части контура – лейкоцитарного артериального фильтра на входе в органый контур, что предотвращает индуцированное лейкоцитами повреждение тканей и

уменьшает интенсивность иммунного ответа [35, 36, 99]. При этом сохраняется доставка кислорода, восстанавливаются и сохраняются энергетические ресурсы эндотелия.

Санация микроциркуляторного русла от лейкоцитарных сгустков-конгломератов и восстановление проходимости капилляров на этапе изъятия/остановки кровообращения возможно только с использованием аппаратных перфузионных методов. В этом и заключается перфузионная «реабилитация» поврежденного органа, подготовка его для последующего хранения и трансплантации, снижение степени реперфузионных расстройств после возобновления кровотока (рисунок).

Анализ литературных данных и собственного опыта [2] позволяет нам сформулировать новое определение консервации органов в трансплантации, отражающее суть вышеизложенной концепции.

**Консервация органов – это интегративный процесс профилактики, лечения и реабилитации трансплантатов от эксплантационной ишемической травмы и ее реперфузионных последствий, включающий селекцию и ведение донора, сохранение анатомической целостности и энер-**

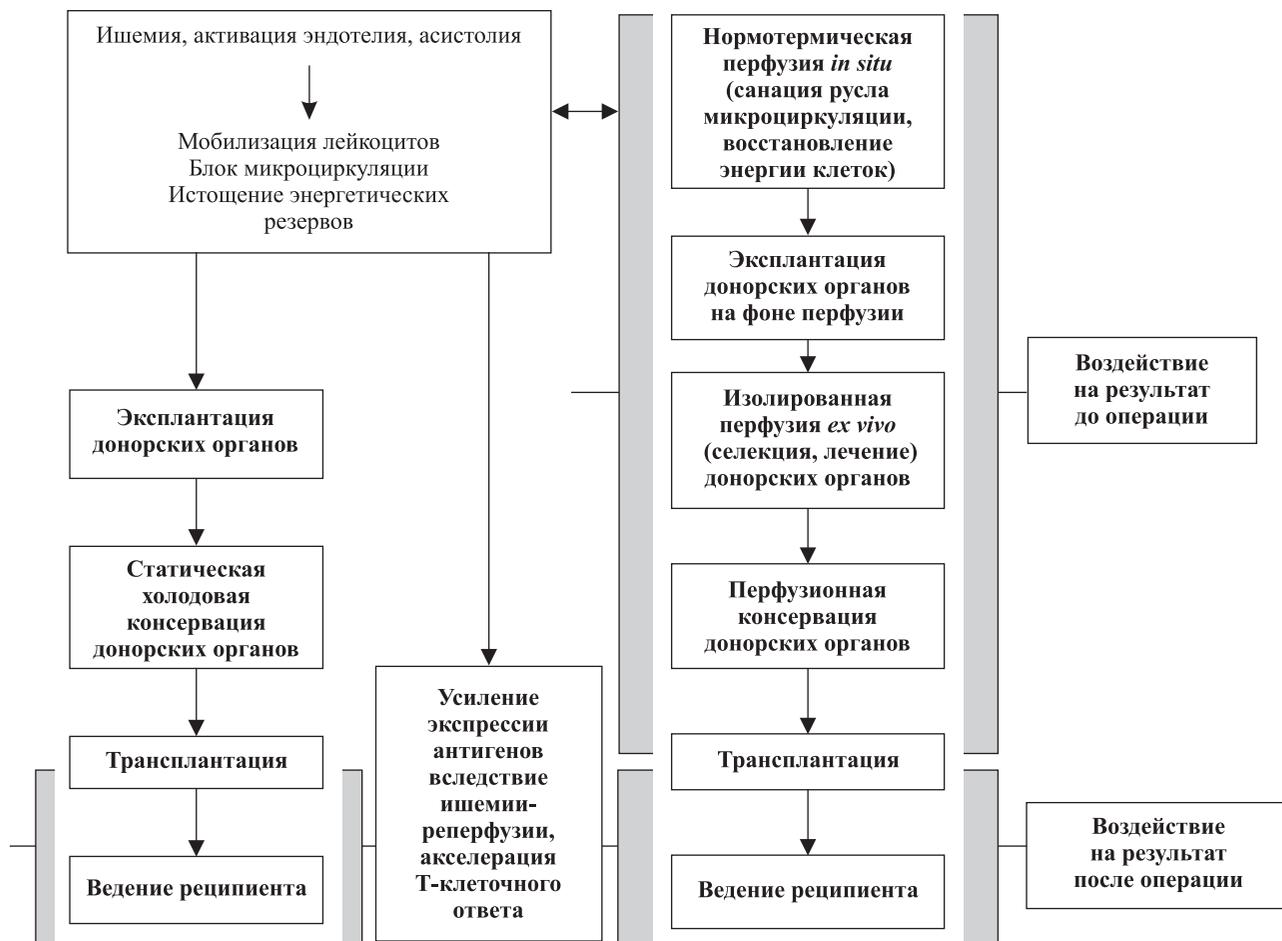


Рис. Применение перфузионных технологий до трансплантации, в сравнении с традиционным холодовым хранением органа

**гетических ресурсов органов, аппаратную перфузионную санацию микроциркуляторного русла *in situ* и *ex vivo* от продуктов лейкоцитарной агрессии, дезактивацию эндотелия, мониторинг параметров перфузии и экспертную оценку качества трансплантата.**

Анализ мировых литературных данных показывает, что трансплантационное сообщество вплотную подошло к необходимости создания мехатронных способов консервации при попытке решения вопроса дефицита донорских органов. Разработка и внедрение таких систем для перфузионной консервации и реабилитации органов может стать отечественным техногуманитарным ресурсом, облегчающим доступность оказания трансплантологической помощи населению.

Эволюция иммуносупрессивных препаратов привела к исчезновению жестких однообразных схем ведения пациентов, к палитре профессиональных решений в области иммуносупрессии [7]. Такой же подход будет оправдан при выборе алгоритма консервации органа из арсенала существующих. Это приведет к легитимности всех форм донорства, без подразделения на идеальные, маргинальные, оптимальные и субоптимальные трансплантаты. Необходимы будут лишь индивидуализация «схем консервации донорских органов» (по аналогии со схемами иммуносупрессии) в зависимости от условий эксплантации и адекватный подбор реципиента.

Вполне оправданным будет являться, по нашему мнению, следующий вероятный сценарий действий при работе с донором с расширенными критериями. После прекращения кровообращения у донора (со смертью мозга или с необратимой остановкой кровообращения) может выполняться экстракорпоральная перфузия всего эксплантируемого органокомплекса. После достижения оптимальных показателей перфузии органов наступает хирургический этап эксплантации на фоне продолжающейся перфузии донорского операционного поля. Затем может следовать этап изолированной органоспецифичной перфузии в целях диагностики состояния органов, их селекции, лечения и реабилитации.

Концепция перфузионной реабилитации донорских органов способна привести к созданию в недалеком будущем специальных подразделений в трансплантационных центрах (центрах донорства), которые будут заниматься реанимацией и реабилитацией донорских органов подобно обычным отделениям реанимации для пациентов, с индивидуализацией схем перфузионной консервации в зависимости от вида органа, полученного от одного и того же донора. Стратегия и тактика реабилитации трансплантатов позволят влиять на исход и качест-

во трансплантации органов еще до ее выполнения и могут привести к частичному решению вопроса дефицита донорских органов. Внедрение описанной концепции является многообещающей перспективной и требует дальнейшего изучения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Абрамов В.Ю.* Иммунология в клинической трансплантации органов // Трансплантология. Руководство для врачей / Под ред. В.И. Шумакова. М., 2006.
2. *Bagnenko S.F., Moysyuk Y.G., Reznik O.N., Loginov I.V. et al.* Machine perfusion as a tool to select kidneys recovered from uncontrolled donors after cardiac death // *Transplant. Proc.* 2008 Vol. 40. № 4. P. 1023–1026.
3. *Биленко М.В.* Ишемические и реперфузионные повреждения органов. М.: Медицина. 1989. С. 386.
4. *Гринев К.М.* Практика заготовки донорских органов по критериям смерти мозга. Преимущества без недостатков / К.М. Гринев // Мат. конф. «Клиническая трансплантация органов (актуальные вопросы)». Москва, 14–15 апреля 2005 г. Тверь: Триада. С. 47–49.
5. *Жеребцов Ф.К., Гринев К.М.* Перспективы деятельности донорской службы в Ленинградской области (по материалам 1996–2000 гг.) // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2002. №1. С. 3–7.
6. *Иванов К.П., Мельникова Н.Н.* Роль лейкоцитов в динамике микроциркуляции в норме и при патологии // Журнал общей биологии. 2004. Т. 62. № 3. С. 3–13.
7. *Мойсюк Я.Г., Милосердов И.А.* Опыт применения Сертикана – нового ингибитора сигнала пролиферации при трансплантации органов // Нефрология и диализ. 2006. Т. 8. № 4. С. 336–343.
8. *Нестеренко И.В.* Аллотрансплантация трупных почек, полученных от маргинальных доноров: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. 44 с.
9. *Онищенко Н.А., Шумаков В.И., Штенгольц Е.Ш.* Консервация органов и тканей // Под ред. акад. Б.В. Петровского. М.: Медицина, 1975. С. 252.
10. *Онищенко Н.А.* Консервация органов и тканей // Трансплантология: Руководство / Под ред. В.И. Шумакова. М.: Медицина, 1995. С. 75–91.
11. *Суслов Д.Н.* Прогнозирование и профилактика недостаточной функции почечного аллотрансплантата от асистолического донора в раннем послеоперационном периоде: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1999. С. 23.
12. *Тарабарко Н.В.* Обеспечение донорскими органами клинической трансплантации: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1997. С. 34.
13. *Шаршаткин А.В.* Применение блокатора кальциевых каналов исрадипина для профилактики реперфузионных повреждений почечного трансплантата: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1998. С. 22.
14. *Трансплантология: Руководство / Под редакцией В.И. Шумакова.* М.: Медицина – Тула: РЕППРОНИКС Лтд, 1995. С. 391.

15. Adams D.H., Nash G.B. Disturbance of leucocyte circulation and adhesion to the endothelium as factors in circulatory pathology // *Br. J. Anaesth.* 1996. Vol. 77. P. 17–31.
16. Allen B., Ilbawi M. Hypoxia, reoxygenation and the role of systemic leukodepletion in pediatric heart surgery // *Perfusion.* 2001. Vol. 16. P. 19–29.
17. Álvarez-Vijande R., Luque Gálvez P. Study of cell energy charge in experimental kidney transplant with different warm ischemia periods (0, 30, 45 and 90') // *Actas. Urol. Esp.* 2008. Vol. 32. № 1. P. 41–58.
18. Ashby B.S., Belzer F.O., Downes G.L. Early assessment of renal viability during isolated perfusion // *Br. J. Surg.* 1969. Vol. 56. № 5. P. 381–382.
19. Belzer F.O., Ashbi B.S., Dunphy J.E. 24-hour and 72-hour preservation of canine kidneys // *Lancet.* 1967. Vol. 2 (7515). P. 536–539.
20. Belzer F.O., Kountz S.L. Preservation and transplantation of human cadaver kidneys: a two-year experience // *Ann. Surg.* 1970. Vol. 172. № 3. P. 394–404.
21. Belzer F.O., May R., Berry M.N., Phil D., Lee J.C. Short term preservation of porcine livers // *J. Surg. Research.* 1970. Vol. 10. № 2. P. 55–61.
22. Boros P., Bromberg J.S. New Cellular and Molecular Immune Pathways in Ischemia/Reperfusion Injury // *Am. J. of Transplantation.* 2006. Vol. 6. P. 652–658.
23. Brasile L., Stubenitsky B.M., Haisch C.E., Kon M., Kootstra G. Repair of damaged organs in vitro // *Am. J. Transplant.* 2005. Vol. 5. P. 300–306.
24. Brasile L., Stubenitsky B.M., Boostera M.H., Kootstra G. et al. Hypothermia – a Limiting Factor in Using Warm Ischemically Damaged Kidneys // *Am. J. of Transplantation.* 2001. Vol. 1. P. 316–320.
25. Bretschneider L., Bell P.R.F., Taylor P.D., Starzl T.E. Conservation of the liver // *Transpl. Proc.* 1969. Vol. 1. № 1. P. 132–137.
26. Brolese A., Bassanello M., Cillo U. Extreme marginal donor: severe hypothermia as a rare preservation condition for explantable organs – a case report // *Transplant. Proc.* 2003. Vol. 35. № 4. P. 1282–1284.
27. Buia A.H., Kupiec-Weglinska J. W. et al. Recent developments in ischemic reperfusion injury in liver transplantation // *Current Opinion in Organ Transplantation.* 2006. Vol. 11. P. 271–276.
28. Bumgardner G.L., Henry M.L. et al. Pulsatile perfusion: a preservation strategy to optimize the use and function of transplanted kidneys // *Current Opinion in Organ Transplantation.* 2007. Vol. 12. P. 345–350.
29. Caldwell Ch.C., Tschoep J. et al. Lymphocyte function during hepatic ischemia/reperfusion injury // *J. of Leukocyte Biology.* 2007. Vol. 82. P. 457–464.
30. Carrel A., Lindbergh C.A. The culture of whole organs // *Science.* 1935. Vol. 81. P. 621–623.
31. Chang G.J. et al. Expanding the donor pool: can the Spanish model work in the United States? // *Am. J. of Transplant.* 2003. Vol. 3. № 10. P. 1259–1263.
32. Cobert M.L., West L.M., Jessen M.E. Machine perfusion for cardiac allograft preservation // *Current Opinion in Organ Transplantation.* 2008. Vol. 13. P. 526–530.
33. Collins T. Adhesion molecules in leukocyte emigration // *Science and Medicine.* 1995. Vol. 6, № 2. P. 28–37.
34. Cypel M., Rubachal S. Adenoviral Mediated IL 10 (AD-HIL-10) Gene Therapy in Normothermic *ex vivo* Lung perfusion // *J. of Heart and Lung Trans.* 2007. (Feb) Abstracts. P. 212.
35. Cypel M., Rubachal S. *Ex vivo* Repair and Regeneration of damaged human donor lungs // *J. Heart Lung Trans.* 2008. Vol. 27. № 2. P. 180.
36. Cypel M., Yeung J.C. Technique for Prolonged Normothermic *ex vivo* Lung Evaluation of nonacceptable donor lungs // *Ann. Thorac. Surg.* 2006. Vol. 81. P. 460–466.
37. D'Alessandro A.M., Hoffmann R.M., Knechtle S.J., Eckhoff D.E. et al. Successful extrarenal transplantation from non-heart-beating donors // *Transplantation.* 1995. Vol. 59. № 7. P. 977–982.
38. de Vries A.J. et al. Leucocyte depletion during cardiac surgery: a comparison of different filtration strategies // *Perfusion.* 2003. Vol. 18. P. 31.
39. Delmonico F.L., Harmon W.E. Use of expanded criteria donors in solid organ transplantation // *Current Opinion in Organ Transplantation.* 2000. Vol. 5. № 3. P. 227–231.
40. Demetris A.J., Fontes P., Lunz J.G. et al. Wound healing in the biliary tree of liver allografts // *Cell Transplant.* 2006. Vol. 15. № 1. P. 57–65.
41. Dutkowski P., de Rougemont O., Clavien P.A. Machine Perfusion for «Marginal» Liver Grafts // *Am. J. of Transplantation.* 2008. Vol. 8. P. 917–924.
42. Friend P.J., Moustafellos P. et al. The influence of pulsatile preservation in kidney transplantation from non-heart-beating donors // *Transplantation Proceedings.* 2007. Vol. 39. P. 1323–1325.
43. Gage F.A., Vodovotz Y. Normalization of nitric oxide flux improves physiological parameters of porcine kidneys maintained on pulsatile perfusion // *Nitric Oxide.* 2003. Vol. 9. № 3. P. 141–147.
44. Garcia C.E., Bramhall S., Mirza D.F. Use of marginal donors // *Current Opinion in Organ Transplantation.* 2000. Vol. 5. P. 50–56.
45. Granger D.N., Kubes P. The microcirculation and inflammation: modulation of leukocyte-endothelial cell adhesion // *J. of Leukocyte Biology.* 1994. Vol. 55. P. 662–675.
46. Gravel M.T., Arenas J.D., Chenault R. et al. Kidney transplantation from organ donors following cardiopulmonary death using extracorporeal membrane oxygenation support // *Annals of transplantation.* 2004. Vol. 9. № 1. P. 57–58.
47. Greenstein S.M. et al. Selective use of expanded criteria donors for renal transplantation with good results // *Transplant. Proc.* 2006. Vol. 38. № 10. P. 3390–3392.
48. Guarrera J.V., Arrington B. et al. Hypothermic machine perfusion of liver grafts for transplantation: technical development in human discard and miniature swine models // *Transplant. Proc.* 2005. Vol. 37. № 1. P. 323–325.
49. Guarrera J.V., Karim N.A. Liver preservation: is there anything new yet? // *Current Opinion in Organ Transplantation.* 2008. Vol. 13. P. 148–154.
50. Harper S., Nicholson M. et al. Leucocyte depletion improves renal function during reperfusion using an experimental isolated haemoperfused organ preservation system // *British J. of Surgery.* 2006. Vol. 93. P. 623–629.

51. Huang Y., Rabb H., Karl L. Womer ischemia-reperfusion and immediate T cell responses // *Cell Immunol.* 2007. Vol. 248. № 1. P. 4–11.
52. Jaeschke H., Wayne Smith C. Mechanisms of neutrophil-induced parenchymal cell injury // *J. of Leukocyte Biology.* 1997. Vol. 61. P. 647–653.
53. Jaeschke H. Mechanisms of neutrophil-induced liver cell injury during hepatic ischemia-reperfusion and other acute inflammatory conditions // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2006. Vol. 290. P. 1083–1088.
54. Jamieson R.W., Friend P.J. Organ reperfusion and preservation // *Frontiers in Bioscience.* 2008. Vol. 13. P. 221–235.
55. Jamieson R.W., Friend P.J. Normothermic organ preservation // *Transplantation Reviews.* 2006. Vol. 20. P. 172–178.
56. Jassem W., Roake J. The molecular and cellular basis of reperfusion injury following organ transplantation // *Transplantation reviews.* 1998. Vol. 12. № 1. P. 14–33.
57. Jordan J.E., Zhi-Qing Zhao, Vinten-Johansen J. The role of neutrophils in myocardial ischemia-reperfusion injury // *Cardiovascular Research.* 1999. Vol. 43. P. 860–878.
58. Knight A.J., Nicholson M.L. Methods of renal preservation // *Transplantation Reviews.* 2001. Vol. 15. № 2. P. 68–81.
59. Konstantinov I.E., Alexi-Meskishvili V.V. Sergei S. Brukhonenko: the development of the first heart-lung machine for total body perfusion // *Ann. Thorac. Surg.* 2000. Vol. 69. P. 962–966.
60. Koo D.D.H., Fuggle S.V. The role of mitochondria in ischemia/reperfusion injury // *Transplantation.* 2002. Vol. 73. № 4. P. 493–499.
61. Koo D.H., Fuggle S.V. Impact of ischemia/reperfusion injury and early inflammatory responses in kidney transplantation // *Transplantation Reviews.* 2000. Vol. 14. № 2. P. 210–224.
62. Kootstra G. Asystolic or non-heartbeating donor // *Transplantation.* 1997. Vol. 63. № 7. P. 917–921.
63. Laskowski I.A. et al. Accelerated graft dysfunction in renal isografts from non-heart-beating donors // *Transplantation Proceedings.* 2001. Vol. 33. P. 909–910.
64. Laskowski I.A. et al. Early and late injury to renal transplants from non-heart-beating donors // *Transplantation.* 2002. Vol. 79. № 9. P. 1468–1474.
65. Lauschke H., Kötting M., Minor T. et al. Use of taurine as antioxidant in resuscitating livers from NHBD by gaseous oxygen persufflation // *J. Invest. Surg.* 2003. Vol. 16. № 1. P. 7–11.
66. Lee C.M. et al. A review of the kidney that nobody wanted // *Transplantation.* 1998. Vol. 65. № 2. P. 213–219.
67. Lee Chin-Yuan et al. Expanding the donor pool: use of renal transplants from non-heart-beating donors supported with extracorporeal membrane oxygenation // *Clin. Transplant.* 2005. Vol. 19. P. 383–390.
68. Lindbergh C.A. An apparatus for the culture of whole organs // *J. Exptl. Med.* 1935. Vol. 62. P. 409–431.
69. Linden P.K. History of solid organ transplantation and organ donation // *Crit. Care Clin.* 2009. Vol. 25. № 1. P. 165–184.
70. Linfert D., Chowdhry T., Rabb H. et al. Lymphocytes and ischemia-reperfusion injury // *Transplant. Rev.* 2009. Vol. 23. № 1. P. 1–10.
71. Maathuis M.H.J., Leuvenink H.G.D., Ploeg R.J. et al. Introductin perspectives in organ preservation // *Transplantation.* 2007. Vol. 83. P. 1289–1298.
72. Maathuis M.H.J., Manekeller S., van der Plaats A. et al. Improved kidney graft function after preservation using a novel hypothermic device: the groningen machine perfusion system // *Annals of Surgery.* 2007. Vol. 246. P. 982–991.
73. Magliocca J.F. et al. Extracorporeal support for organ donation after cardiac death effectively expands the donor pool // *J. Trauma.* 2005. Vol. 58. P. 1095–1102.
74. Mandelbaum I., Berry J., Silbert M. et al. Regional blood flow during pulsatile and nonpulsatile perfusion // *Arch. Surg.* 1965. Vol. 91. № 5. P. 771–774.
75. Matsuno N., Sakurai E., Tamaki I. et al. Effectiveness of machine perfusion preservation as a viability determination method for kidneys procured from non-heart-beating donors // *Transplant. Proc.* 1994. Vol. 26. № 4. P. 2421–2422.
76. Maximilian M.R., Polyak M.Ph., Ben Omar Arrington B.S. et al. Prostaglandin E1 influences pulsatile preservation characteristics and early graft function in expanded criteria donor kidneys // *J. Surg. Res.* 1999. Vol. 85. № 1. P. 17–25.
77. McLaren J.A., Friend P.J. Trends in organ preservation // *Transplant. Int.* 2003. Vol. 16. P. 701–708.
78. Menger M.D. et al. Microcirculatory disturbances secondary to ischemia-reperfusion // *Transplant. Proc.* 1995. Vol. 27. № 5. P. 2863–2865.
79. Metcalfe M.S., Nicholson M.L. et al. A paired study comparing the efficacy of renal preservation by normothermic autologous blood perfusion and hypothermic pulsatile perfusion // *Transplantation Proceedings.* 2002. Vol. 34. P. 1473–1474.
80. Minor T., Sitzia M., Dombrowski F. Kidney transplantation from non-heart-beating donors after oxygenated low-flow machine perfusion preservation with histidine-tryptophan-ketoglutarate solution // *Transpl. Int.* – 2005. Vol. 17. № 11. P. 707–712.
81. Moers C. et al. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360. P. 7–19.
82. Moers C., Leuvenink H.G.D., Ploeg R.J. et al. Non-heart-beating organ donation: overview and future perspectives // *European Society for Organ Transplant.* 2007. Vol. 20. P. 567–575.
83. Mone T.D. The business of organ procurement // *Curr. Opinion in Organ Transplant.* 2002. Vol. 7. P. 60–64.
84. Morgan S. et al. Outcomes after transplantation of deceased-donor kidneys with rising serum creatinine // *Am. J. of Transplantation.* 2007. Vol. 7. P. 1288–1292.
85. Nicholson M.L., Simon J.F., Harper L.W. et al. The Effect of Warm Ischemic Time on Renal Function and Injury in the Isolated Hemoperfused Kidney // *Transplantation.* 2008. Vol. 86. № 3. P. 445–451.
86. Okkels H. The Effects of perfusion on the thyroid epithelium: the culture of whole organs // *J. of experimental medicine.* 1937. Vol. 66. P. 297–304.
87. Pienaar B.H., Lindell S.L., van Gulik T., Southard J.H., Belzer F.O. Seventy-two-hour preservation of the canine liver by machine perfusion // *Transplantation.* 1990. Vol. 49. № 2. P. 258–260.

88. *Pierre A.F. et al.* Marginal donor lungs: a reassessment // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2002. Vol. 123. № 3. P. 421–428.
89. *Randawa P.* Role of donor kidney biopsies in renal transplantation // *Transplantation.* 2001. Vol. 71. № 10. P. 1361–1365.
90. *Rega F.R. et al.* Long-term Preservation with interim evaluation of lungs from a NHBD after ischemic interval of 90 min // *Ann. of Surgery.* 2003. Vol. 238. P. 782–793.
91. *Rega F.R., Neyrinck A.P.* How long can we preserve the pulmonary graft inside the NHBD? // Presented at the thirty-ninth annual meeting of the Society of surgeons (San Diego, CA). Jan 31–Feb 2, 2003.
92. *Rega F.R., Vandezande E.J.* The role of leukocyte depletion in *ex vivo* evaluation of pulmonary grafts from (non-) HBD // *Perfusion.* 2003. Vol. 18. № 1. P. 13–21.
93. *Rodríguez-Martínez D., Cabello-Benavente R., Pedemonte G. et al.* Technical aspects of isolated organ perfusion systems // *Actas. Urol. Esp.* 2008. Vol. 32. № 1. P. 59–66.
94. *Rosenberger H.* An electromagnetic pump // *Science.* 1930. Vol. 71(1844). P. 463–464.
95. *Rowiński W.* Future of transplantation medicine // *Ann. Transplant.* 2007. Vol. 12. № 1. P. 5–10.
96. *Rozenthal R.* Organ Donation: Quo vadis? / R. Rozenthal // *Annals of Transplantation.* 2006. Vol. 11. № 3. P. 49–51.
97. *Saad S., Minor T.* Short-Term Resuscitation of Predamaged Donor Livers by Brief Machine Perfusion: The Influence of Temperature // *Transplantation Proceedings.* 2008. Vol. 40. P. 3321–3326.
98. *Samaniego M.* Alloantibodies // *Transplant Immunology for the Clinicians // Pre-meeting Symposia, Am. Transplant Congress.* 2007. P. 24–33.
99. *Samankiatwat P., Samartzis I., Lertsithichai P. et al.* Leucocyte depletion in cardiopulmonary bypass: a comparison of four strategies // *Perfusion.* 2003. Vol. 18. P. 95–105.
100. *Sanchez-Fruytoso A.I., Prats D. et al.* Non-heart beating donors: experience from the Hospital Clinico of Madrid // *J. Nephrol.* 2003. Vol. 16. № 3. P. 387–392.
101. *Sanchez-Fruytoso A.I., Prats D., Marques M. et al.* Does donor brain death influence acute vascular rejection in the kidney transplant? // *Transplantation.* 2004. Vol. 78. № 1. P. 142–146.
102. *Schön M.R., Kollmar O., Wolf S. et al.* Liver Transplantation After Organ Preservation With Normothermic Extracorporeal Perfusion // *Annals of Surgery.* 2001. Vol. 233. № 1. P. 114–123.
103. *Schreinemachers M.J. M. et al.* Machine perfusion preservation of the liver: a worthwhile clinical activity? // *Current Opinion in Organ Transplantation.* 2007. Vol. 12. P. 224–230.
104. *Shoskes D.* Warming to non-heart-beating Donors? // *Am. J. of Transplantation.* 2001. Vol. 1. P. 305–306.
105. *Slapak M., Wigmore R.A., MacLean L.D.* Twenty-four hour liver preservation by the use of continuous pulsatile perfusion and hyperbaric oxygen // *Transplantation.* 1967. Vol. 5. № 4. P. 1154–1158.
106. *Steen S. et al.* Transplantation of lungs from a non-heart-beating donor // *Lancet.* 2001. Vol. 357. P. 825–829.
107. *Steen S. et al.* Transplantation of lungs from non-heart-beating donors after functional assessment *ex vivo* // *Ann. Thorac. Surg.* 2003. Vol. 76. P. 244–252.
108. *Steen S., Ingemansson R. et al.* First Human Transplantation of nonacceptable donor lung after reconditioning *ex vivo* // *The annals of thoracic surgery.* 2007. Vol. 83. № 6. P. 2191–2195.
109. *Steen S., Wierup P., Haraldsson A. et al.* *Ex vivo* evaluation of nonacceptable donor lungs // *Ann. Thorac. Surg.* 2006. Vol. 81. № 2. P. 460–466.
110. *Stratta R.J., Rohr M.S., Sundberg A.K. et al.* Increased kidney transplantation utilizing expanded criteria deceased organ donors with results comparable to standard criteria donor transplant // *Ann Surg.* 2004. Vol. 239. № 5. P. 688–697.
111. *Stubenitsky B.M., Booster M.H., Nidersting A.P.* Kidney preservation in the next millenium // *Transpl. Int.* 1999. Vol. 12. P. 83–91.
112. *Tilney N.L., Paz D., Ames J. et al.* Ischemia-reperfusion injury // *Transplant. Proc.* 2001. Vol. 33. P. 843–844.
113. *Tolboom H., Milwid J. M., Izamis M. L. et al.* Sequential cold storage and normothermic perfusion of the ischemic rat liver // *Transplant. Proc.* 2008. Vol. 40. № 5. P. 1306–1309.
114. *Toledo-Periera L.N.* Global organ sharing: dreams and realities // *Trans. proc.* 1991. Vol. 23. № 5. P. 2697.
115. *Vairetti M., Ferrigno A., Carlucci F. et al.* Subnormothermic machine perfusion protects steatotic livers against preservation injury: a potential for donor pool increase? // *Liver Transpl.* 2009. Vol. 15. № 1. P. 20–29.
116. *Van der Hoeven J.A.B., Ploeg R.J.* Effects of brain death on donor organ viability // *Current Opinion in Organ Transplantation.* 2001. Vol. 6. P. 75–82.
117. *Van der Plaats A., Hart N.A., Verkerke G.J. et al.* Hypothermic preservation in liver transplantation revisited: concepts and criteria in the new millennium // *Annals of Biomedical Engineering.* 2004. Vol. 32. P. 623–631.
118. *Van der Vliet J.A., Rievit J.K., Hene R.J. et al.* Preservation of non-heart-beating donor kidneys: a clinical prospective randomized case-control study of machine perfusion versus cold storage // *Transplant. Proc.* 2001. Vol. 33. P. 847.
119. *Walter G.* Land The Role of Postischemic Reperfusion Injury and Other Nonantigen-Dependent Inflammatory Pathways in transplantation // *Transplantation.* 2005. Vol. 79. № 5. P. 505–514.
120. *Wen-Je Ko, Yih-Sharnng Chen, Pi-Ru Tsai, Po-Huang Lee.* Extracorporeal membrane oxygenation support of donor abdominal organs in non-heart-beating donors // *Clin. Transplantation.* 2000. Vol. 14. P. 152–156.
121. *Wesley A.J.* Pulsatile perfusion versus static storage for kidney preservation // *Current Opinion in Organ Transplantation.* 2000. Vol. 5. № 3. P. 237–241.
122. *Wolfe R.A. et al.* Developing organ offer and acceptance measures: when ‘good’ organs are turned down // *Amer. J. of Transplant.* 2007. Vol. 7. № 2. P. 1404–1411.